

Gravidanza fisiologica. PRIMA PARTE

Sez. 1 Informazioni alle donne in gravidanza

Sez. 2 Screening delle infezioni in gravidanza

APPENDICE

SEZIONE 1

INFORMAZIONI ALLE DONNE IN GRAVIDANZA

Contenuti e modalità

Quesito

Quali sono i contenuti informativi, le modalità e i tempi della comunicazione con le donne per favorire scelte consapevoli in gravidanza, dopo la nascita e in puerperio?

Quesito presente in "Antenatal care" (NICE, 2021)	Sì
Revisione sistematica di riferimento	No
Studi pubblicati successivamente alla revisione sistematica di riferimento e inclusi	11
Tipologia studi inclusi	6 Revisioni sistematiche della letteratura con metanalisi 5 RCT

Descrizione narrativa delle prove

a) Descrizione narrativa delle prove comprese in "Antenatal care"

Confronto A - Interventi informativi di gruppo vs. interventi informativi individuali

Sono stati inclusi due studi (Andersson *et al.*, 2013, Chi *et al.*, 2016) che hanno considerato i seguenti esiti:

Livello di conoscenza

Prove di efficacia di alta qualità provenienti da un RCT (Chi *et al.*, 2016) (n. 100; intervento informativo di gruppo n. 50; intervento informativo individuale n. 50) hanno dimostrato una differenza statisticamente significativa nel livello di conoscenze tra i due gruppi, con un aumento del livello di conoscenze ad un mese e due mesi di distanza nel gruppo che ha ricevuto un intervento informativo individuale rispetto alle donne che hanno ricevuto un intervento informativo di gruppo (valutato come media della percentuale di risposte corrette; range 0-100): MD 3,63 (IC95% 3,59-3,67 e MD 2,43 (IC95% 2,41-2,45), rispettivamente.

Soddisfazione rispetto alle informazioni ricevute

Prove di efficacia di bassa qualità provenienti da un RCT (Andersson *et al.*, 2013) (n. 407; intervento informativo di gruppo n. 228; intervento informativo individuale n. 179) hanno dimostrato che non vi è differenza statisticamente significativa tra i due gruppi nella soddisfazione rispetto alle informazioni ricevute: OR 0,75 (IC95% 0,4-1,4).

Sentirsi pronte per il parto

Prove di efficacia di bassa qualità provenienti da un RCT (Andersson *et al.*, 2013) (n. 407; intervento informativo di gruppo n. 228; intervento informativo individuale n. 179) hanno dimostrato che non vi è differenza statisticamente significativa tra i due gruppi nel sentirsi preparate rispetto al parto: OR 0,73 (IC95% 0,47-1,13).

Livello di fiducia in sé stesse

Prove di efficacia di bassa qualità provenienti da un RCT (Chi *et al.*, 2016) (n. 100; intervento informativo di gruppo n. 50; intervento informativo individuale n. 50) non hanno rilevato una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi rispetto al livello di fiducia in se stesse a un mese di distanza (misurato con un questionario con scale Likert; range dello score: 8-40): MD 1,38 (IC95% 0,81-3,57) e, invece, un aumento statisticamente significativo del livello di fiducia in se stesse a due mesi di distanza nel gruppo intervento informativo individuale *vs.* il gruppo intervento informativo di gruppo (misurato con un questionario con scale Likert; range dello score: 8-40): MD 4,16 (IC95% 2,46-5,86).

Confronto B - Interventi informativi *face to face* supportati da informazioni digitali *vs.* solo interventi informativi *face to face*

Sono stati inclusi tre studi (Björklund *et al.*, 2013, De Leeuw *et al.*, 2019, Yee *et al.*, 2014) che hanno considerato i seguenti esiti:

Livello di ansia

Prove di efficacia di moderata qualità provenienti da un RCT (Björklund *et al.*, 2013) (n. 368; gruppo intervento: film screening e diagnosi prenatale + informazione *face to face* n. 177, controllo: solo informazione *face to face* n. 191) hanno dimostrato che non vi è differenza statisticamente significativa tra i due gruppi rispetto al livello di ansia (misurato con la scala *Spielberger state-Trait Anxiety Inventory* (STAI) range dello score: 20-80): MD -0,40 (IC95% -2,35-1,55).

Prove di efficacia di moderata qualità provenienti da un RCT (Björklund *et al.*, 2013) (n. 387; gruppo intervento: film screening e diagnosi prenatale + informazione *face to face* n. 184, controllo: solo informazione *face to face* n. 203) hanno dimostrato che non vi è differenza statisticamente significativa tra i due gruppi rispetto al livello di ansia legato alla preoccupazione per il bambino (misurato con la scala Cambridge Worry adattata; range dello score: 0-5): MD -0,04 (IC95% -0,28-0,2) e al livello di ansia legato alla preoccupazione per il parto (misurato con la scala Cambridge Worry adattata; range dello score: 0-5): MD -0,07 (IC95% -0,34-0,2).

Livello di conoscenza

Prove di efficacia di moderata qualità provenienti da un RCT (Yee *et al.*, 2014) (n. 123; gruppo intervento: strumento educativo interattivo + informazione *face to face* n. 59; controllo: solo informazione *face to face* n. 64) hanno dimostrato una differenza statisticamente significativa nel livello di conoscenze tra i due gruppi, con un aumento del livello di conoscenze al termine dell'intervento e a 23 giorni nel gruppo che ha ricevuto un intervento informativo *face to face* supportato dall'uso di informazioni digitali rispetto al gruppo che ha ricevuto l'intervento informativo solo *face to face* (valutato come media della percentuale di risposte corrette; range 0-100): MD 23,40 (IC95% 18,2-28,6) e MD 10,90 (IC95% 4,73-17,07), rispettivamente.

■ Appendice SNLG 1/2023 Pt. 1

Prove di efficacia di bassa qualità provenienti da un RCT (De Leeuw *et al.*, 2019) (n. 141; gruppo intervento video+ *face to face* n. 74, controllo solo intervento informativo *face to face* n. 67) hanno dimostrato che non vi è differenza statisticamente significativa tra i due gruppi nel livello di conoscenze (misurato tramite un test a 7 domande sulle informazioni ricevute; range 1-7): MD 1,16 (IC95% 0,38-1,94).

Livello di soddisfazione rispetto alle informazioni ricevute

Prove di efficacia di bassa qualità provenienti da un RCT (De Leeuw *et al.*, 2019) (n. 141; gruppo intervento video+ intervento informativo *face to face* n. 74, controllo solo intervento informativo *face to face* n. 67) hanno dimostrato che non vi è differenza statisticamente significativa tra i due gruppi nel livello di soddisfazione rispetto alle informazioni ricevute (Misurato con *Genetic Counsel Satisfaction Scale*; range dello score 6-30): MD 0,00 (IC95% -0,15-0,15).

Confronto C - Materiale (strumenti) informativo sotto forma di opuscoli integrato da informazioni digitali vs. solo materiale (strumenti) informativo sotto forma di opuscoli

È stato incluso RCT (Graham *et al.*, 2000) che ha considerato i seguenti esiti:

Livello di ansia

Prove di efficacia di moderata qualità (n. 649; gruppo intervento: touch screen disponibile nella sala d'attesa + opuscoli n. 332, controllo: solo opuscoli n. 317) hanno dimostrato che non vi è differenza statisticamente significativa tra i due gruppi rispetto al cambiamento del livello di ansia dopo l'intervento (misurato con la scala STAI; range dello score: 20-80): MD 1,90 (IC95% 0,56-3,24).

Livello di conoscenza

Prove di efficacia di moderata qualità (n. 735; gruppo intervento: touch screen disponibile nella sala d'attesa + opuscoli n. 374, controllo: solo opuscoli n. 361) hanno dimostrato che non vi è differenza statisticamente significativa tra i due gruppi nel livello di conoscenze rispetto alle alterazioni ecografiche: RR 0,99 (95% CI 0,96-1,02); agli esami ematochimici: RR 1,06 (IC95% 0,98-1,15); all'amniocentesi: RR 1,05 (IC95% 0,94-1,16); alla villocentesi: RR 1,07 (IC95% 0,89-1,29).

Confronto D - Programma Having a baby avanzato (apprendimento di gruppo e discussioni) vs. Programma Having a baby standard ANC (apprendimento basato su lezioni frontali e utilizzo di video)

È stato incluso un RCT (Svensson *et al.*, 2009) (n. 170 donne primipare; gruppo intervento: Programma *Having a baby* avanzato n. 91, controllo: Programma *Having a baby* base n. 79); che ha considerato i seguenti esiti:

Livello di ansia

Prove di efficacia di moderata qualità hanno dimostrato che non vi è differenza statisticamente significativa tra i due gruppi rispetto al livello di ansia (misurato con la scala *Cambridge worry*; range dello score: 0-50): MD -0,10 (IC95% -0,85-0,65).

Livello di conoscenza

Prove di efficacia di moderata qualità provenienti hanno dimostrato che non vi è differenza statisticamente significativa tra i due gruppi rispetto all'aumento della conoscenza prima del parto (misurato con uno strumento di valutazione sviluppato dai ricercatori; range dello score: 0-55): MD 0,72 (IC95% 0,06-1,38).

Prove di efficacia di alta qualità hanno dimostrato che non vi è differenza statisticamente significativa tra i due gruppi rispetto all'aumento della conoscenza a 8 settimane dal parto (misurato con uno strumento di valutazione sviluppato dai ricercatori; range dello score: 0-55): MD 0,82 (IC95% -0,31-1,95).

Livello di fiducia in sé stesse

Prove di efficacia di bassa qualità hanno dimostrato una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi, con un aumento del livello di fiducia in sé stesse nel gruppo che ha ricevuto il programma *Having a baby* avanzato (valutato con un'indagine sulle aspettative dei genitori: range dello score 0-250): MD 16,0 (IC95% 9,46-22,54).

Confronto E - Fornire informazioni in piccoli gruppi vs. fornire informazioni in gruppi più numerosi

È stato incluso uno studio i cui risultati sono stati presentati in due successive pubblicazioni (Brixval *et al.*, 2016, Koushede *et al.*, 2017) che hanno considerato i seguenti esiti:

Livello di ansia

Prove di efficacia di bassa qualità provenienti da un RCT (Koushede *et al.*, 2017) (n. 1.776; gruppo intervento: piccolo gruppo n. 883, controllo: grande gruppo n. 883) hanno dimostrato che non vi è differenza statisticamente significativa tra i due gruppi rispetto al livello di ansia a 9 settimane e a 6 mesi dopo il parto (misurato con la scala *Perceived Stress*; range dello score: 0-40): MD -0,06 (IC95% -0,15-0,03) e MD -0,10 (IC95% -0,2-0,00), rispettivamente.

Livello di fiducia in sé stesse

Prove di efficacia considerate di moderata qualità provenienti da un RCT (Brixval *et al.*, 2016) (n. 1337; gruppo intervento: piccolo gruppo n. 661, controllo: grande gruppo n. 676) hanno dimostrato che non vi è differenza statisticamente significativa tra i due gruppi rispetto al livello di fiducia nell'affrontare la nascita: RR 1,02 (IC95% 0,94-1,09).

Prove di efficacia considerate di moderata qualità provenienti da un RCT (Brixval *et al.*, 2016) (n. 1.335; gruppo intervento: piccolo gruppo n. 660, controllo: grande gruppo n. 675) hanno dimostrato che non vi è differenza statisticamente significativa tra i due gruppi rispetto al livello di fiducia di fare della nascita una esperienza positiva: RR 1,02 (IC95% 0,99-1,06).

b) Descrizione narrativa delle prove incluse in seguito alla revisione sistematica condotta per questa linea guida

Confronto 1 - Interventi digitali vs. standard care

Sono stati inclusi 6 studi - che consistono in due revisioni sistematiche con metanalisi (Parsons *et al.*, 2021, Rhodes *et al.*, 2020) che prendono in considerazione diverse modalità di interventi digitali - e quattro RCT (Coleman *et al.*, 2021, Glanz *et al.*, 2020, Sandborg *et al.*, 2021, Wen *et al.*, 2020), ognuno dei quali valuta l'efficacia di uno specifico intervento informativo digitale, con modalità, tempi e contenuti definiti.

La metanalisi di Parsons *et al.* (2021) valuta l'efficacia di interventi informativi digitali diversi (messaggi di testo: 6 studi; video: 2 studi; siti Internet o social media: 1 studio; App: 1 studio) *vs.* *standard care* nell'aumentare i tassi di vaccinazione contro l'influenza nelle donne in gravidanza. La revisione ha incluso complessivamente dieci studi, di cui nove RCT e uno studio osservazionale retrospettivo, condotti negli Stati Uniti (8 studi), in Australia (1 studio) e in Canada (1 studio).

Gli esiti considerati sono i seguenti:

Vaccinazione contro l'influenza in gravidanza

Nella metanalisi di Parson *et al.* (2021) sono state incluse 2990 donne nel gruppo intervento (interventi informativi digitali) e 6646 donne nel gruppo di controllo (*standard care*). La metanalisi non rileva una differenza statisticamente significativa del tasso di vaccinazione contro l'influenza in gravidanza (OR 1,29; IC95% 0,71-2,31) nelle donne che hanno ricevuto intervento digitale (gruppo intervento) rispetto a quelle che hanno ricevuto *standard care* (gruppo controllo). Gli studi sono stati valutati di qualità molto bassa secondo GRADE.

Una analisi di sensibilità condotta sugli studi considerati a basso rischio di *bias* (5 studi) ha incluso 1225 donne nel gruppo intervento (interventi informativi digitali) e 3677 donne nel gruppo di controllo (*standard care*). L'analisi non ha rilevato una differenza statisticamente significativa del tasso di vaccinazione contro l'influenza in gravidanza (OR 1,47 IC95% 0,65-3,34) nelle donne che hanno ricevuto intervento digitale (gruppo intervento) rispetto a quelle che hanno ricevuto *standard care* (gruppo controllo). Gli studi sono stati valutati di qualità molto bassa secondo GRADE.

La metanalisi condotta sui soli studi che hanno considerato come interventi digitali i messaggi di testo (6 studi) ha incluso 2618 donne nel gruppo intervento (interventi informativi digitali) e 6365 donne nel gruppo di controllo (*standard care*). La metanalisi non ha rilevato una differenza statisticamente significativa del tasso di vaccinazione contro l'influenza in gravidanza (OR 1,25; IC95% 0,58-2,67) nelle donne che hanno ricevuto intervento digitale (gruppo intervento) rispetto a quelle che hanno ricevuto *standard care* (gruppo controllo). Gli studi sono stati valutati di qualità molto bassa secondo GRADE.

La metanalisi condotta sui soli studi che hanno considerato come interventi digitali video, social media e iBook (4 studi) ha incluso 372 donne nel gruppo intervento (interventi informativi digitali) e 281 donne nel gruppo di controllo (*standard care*). La metanalisi rileva un aumento statisticamente significativo del tasso di vaccinazione contro l'influenza in gravidanza (OR 1,58; IC95% 1,02-2,46) nelle donne che hanno ricevuto intervento digitale (gruppo intervento).

rispetto a quelle che hanno ricevuto *standard care* (gruppo controllo). Gli studi sono stati valutati di qualità molto bassa secondo GRADE.

La metanalisi di Rhodes *et al.* (2020), valuta l'efficacia di interventi informativi digitale diversi (messaggi di testo: 4 studi; video: 2 studi; App: 1 studio; e siti Internet o social media: 1 studio) *vs.* standard nell'evitare un aumento ponderale eccessivo in gravidanza. La revisione ha incluso complessivamente undici studi, di cui quattro RCT e sette studi randomizzati pilota o studi di fattibilità, condotti negli Stati Uniti (9 studi) e in Australia (2 studi).

Aumento ponderale in gravidanza

Nella metanalisi di Rhodes *et al.* (2020) che ha considerato gli studi con analisi *per intention to treat* (n. 3 studi) sono state incluse 1168 donne nel gruppo intervento (interventi informativi digitali) e 592 donne nel gruppo di controllo (*standard care*). La metanalisi non ha rilevato una differenza statisticamente significativa dell'aumento ponderale in gravidanza (MD -0,28 kg IC95% -1,43-0,87) nelle donne che hanno ricevuto intervento digitale (gruppo intervento) rispetto a quelle che hanno ricevuto *standard care* (gruppo controllo). Gli studi sono stati valutati di qualità molto bassa secondo GRADE.

Nella metanalisi di Rhodes *et al.* (2020) che ha considerato gli studi con analisi *per protocol* (n. 4 studi) sono state incluse 128 donne nel gruppo intervento (interventi informativi digitali) e 113 donne nel gruppo di controllo (*standard care*). La metanalisi non ha rilevato differenze statisticamente significative dell'aumento ponderale in gravidanza (MD -0,65 kg; IC95% -1,98-0,67) nelle donne che hanno ricevuto intervento digitale (gruppo intervento) rispetto a quelle che hanno ricevuto *standard care* (gruppo controllo). Gli studi sono stati valutati di qualità molto bassa secondo GRADE.

Confronto 1.1 - Intervento digitale specifico MiQuit *vs.* standard care

Un RCT (Coleman *et al.*, 2021), condotto in Regno Unito, ha valutato l'efficacia di un intervento digitale specifico (*MiQuit*) in cui vengono fornite informazioni sul fumo in gravidanza *vs.* *standard care*, nell'aumentare la proporzione di donne che smettono di fumare in gravidanza.

L'intervento prevedeva un programma personalizzato di auto-aiuto, con l'invio di messaggi di testo specifici per smettere di fumare (programma *MiQuit*) a supporto dell'assistenza di routine. La frequenza di invio dei messaggi era maggiore all'inizio del programma e il numero di messaggi inviati variava tra le utenti, che potevano inviare un feedback per modificare la frequenza di invio. I messaggi includevano informazioni sullo sviluppo fetale, sulla motivazione e la preparazione alla sospensione, la gestione dell'astinenza da nicotina e su come prevenire le ricadute. La *standard care* prevedeva invece materiale informativo, consigli e supporto garantiti dal sistema sanitario nazionale inglese e un opuscolo specifico per smettere di fumare (*Baby on the way, quit today*).

Gli esiti considerati sono stati i seguenti:

Astensione dal fumo in gravidanza

Prove di efficacia di qualità bassa secondo GRADE non hanno rilevato una differenza statisticamente significativa dell'astensione dal fumo in gravidanza nelle donne che hanno ricevuto l'intervento *MiQuit* a supporto dell'assistenza di routine (gruppo intervento, n. 501) rispetto a quelle che hanno ricevuto l'assistenza di routine (gruppo controllo, n. 501) OR aggiustato 1,15 (IC95% 0,65-2,04)

■ Appendice SNLG 1/2023 Pt. 1

Aborto (<24 sg)

Prove di efficacia di qualità moderata secondo GRADE non hanno rilevato una differenza statisticamente significativa della probabilità di aborto (<24 sg) nelle donne che hanno ricevuto l'intervento *MiQuit* a supporto dell'assistenza di routine (gruppo intervento, n. 466) rispetto a quelle che hanno ricevuto l'assistenza di routine (gruppo controllo, n. 464) OR aggiustato 0,32 (IC95% 0,06-1,20)

Morte intrauterina fetale (≥24 sg)

Prove di efficacia considerate di qualità bassa secondo GRADE non hanno rilevato una differenza statisticamente significativa della probabilità di morte intrauterina fetale (≥24 sg) nelle donne che hanno ricevuto l'intervento *MiQuit* a supporto dell'assistenza di routine (gruppo intervento, n. 466) rispetto a quelle che hanno ricevuto l'assistenza di routine (gruppo controllo, n. 464) OR aggiustato 0,25 (IC95% 0,01-1,95)

Morte fetale

Prove di efficacia di qualità moderata secondo GRADE non hanno rilevato una differenza statisticamente significativa della probabilità di morte fetale nelle donne che hanno ricevuto l'intervento *MiQuit* a supporto dell'assistenza di routine (gruppo intervento, n. 473) rispetto a quelle che hanno ricevuto l'assistenza di routine (gruppo controllo, n. 470) OR aggiustato 0,54 (IC95% 0,23-1,21)

Nascita pretermine (<37 sg)

Prove di efficacia di qualità bassa secondo GRADE non hanno rilevato una differenza statisticamente significativa della probabilità di prematurità (epoca gestazionale <37 sg) nelle donne che hanno ricevuto l'intervento *MiQuit* a supporto dell'assistenza di routine (gruppo intervento, n. 464) rispetto a quelle che hanno ricevuto l'assistenza di routine (gruppo controllo, n. 455) OR aggiustato 0,86 (IC95% 0,58-1,27).

Ospedalizzazione materna

Prove di efficacia di qualità bassa secondo GRADE non hanno rilevato una differenza statisticamente significativa della probabilità di ospedalizzazione materna nelle donne che hanno ricevuto l'intervento *MiQuit* a supporto dell'assistenza di routine (gruppo intervento, n. 464) rispetto a quelle che hanno ricevuto l'assistenza di routine (gruppo controllo, n. 455) ORa 1,07 (IC95% 0,44-2,63).

Ricovero in terapia intensiva neonatale

Prove di efficacia considerate di qualità bassa secondo GRADE non hanno rilevato una differenza statisticamente significativa della probabilità di ricovero neonatale in TIN nelle donne che hanno ricevuto l'intervento *MiQuit* a supporto dell'assistenza di routine (gruppo intervento, n. 464) rispetto a quelle che hanno ricevuto l'assistenza di routine (gruppo controllo, n. 455) OR aggiustato 1,10 (IC95% 0,70-1,73)

Confronto 1.2 - Intervento digitale specifico HealthyMoms App vs. standard care

Un RCT (Sandborg *et al.*, 2021), condotto in Svezia, valuta l'efficacia di un intervento digitale specifico (*HealthyMoms App*) in cui vengono fornite informazioni relative a una dieta sana e all'attività fisica *vs. standard care*, per favorire un aumento ponderale entro i limiti raccomandati.

L'intervento prevedeva l'utilizzo di una *app*, basata sulla teoria sociale cognitiva con l'utilizzo di tecniche specifiche per favorire il cambiamento dei comportamenti (es. conoscenza, definizione

degli obiettivi, feedback e monitoraggio). L'applicazione si componeva di 7 funzioni, tra cui temi informativi che cambiavano ogni due settimane, invio di notifiche, auto-monitoraggio con feedback, guida all'esercizio fisico, video, calendario della gravidanza, e libreria app (con domande e consigli pratici). I temi trattati riguardavano: scelte alimentari, esercizio durante la gravidanza e aumento ponderale. Le partecipanti ricevevano notifiche automatiche 4 volte/settimana con informazioni, supporto, strategie e indicazioni su come raggiungere un cambiamento di comportamento e stabilire o mantenere abitudini sane. L'informazione veniva sostenuta attraverso la sezione "messaggi da ricordare" alla fine di ogni tema, e l'invio di promemoria per utilizzare le funzioni di auto-monitoraggio. La *standard care* prevedeva invece una lezione facoltativa nel primo trimestre su uno stile di vita sano con brevi consigli generali relativi a: dieta, attività fisica, fumo e alcol, salute in gravidanza e percorso assistenziale.

Gli esiti considerati sono stati i seguenti:

Aumento ponderale in gravidanza

Prove di efficacia di qualità moderata secondo GRADE non hanno rilevato una differenza statisticamente significativa dell'aumento ponderale in gravidanza nelle donne che hanno ricevuto in aggiunta alla *standard care* una App dedicata (*HealthyMoms*) per la promozione di una dieta sana e dell'attività fisica in gravidanza (gruppo intervento, n. 134) rispetto a quelle che hanno ricevuto l'assistenza di routine (gruppo controllo, n. 137). Coefficiente -0,20 kg (IC95% -0,98-0,59)

Confronto 1.3 - Intervento digitale specifico Vaccines and Your Baby (VAYB) vs. Untailored-UT e *standard care*

Un RCT (Glanz *et al.*, 2020), condotto negli Stati Uniti, valuta l'efficacia di un intervento digitale specifico, un programma personalizzato *web-based* (*Vaccines and Your Baby*), in cui vengono fornite informazioni personalizzate sull'attitudine personale alla vaccinazione, *vs.* l'utilizzo dello stesso programma senza informazioni personalizzate (*Untailored-UT*) e alla *standard care*, per aumentare la proporzione di vaccinazione neonatale.

L'intervento prevedeva l'utilizzo di un programma personalizzato *web-based* (online) con messaggi su misura che usavano un linguaggio empatico ed enfatizzavano l'autonomia per affermare i valori individuali. Obiettivo dell'intervento era influenzare l'attitudine e l'intenzione vaccinale. I due gruppi di controllo prevedevano: l'utilizzo di una versione non personalizzata del programma (*UT*) per isolare l'effetto della personalizzazione dell'informazione e in cui il design e le informazioni fattuali erano le stesse del sito web VAYB (gruppo di controllo 1); la *standard care* (gruppo di controllo 2) che prevedeva durante i bilanci di salute neonatali a 2,4,6 e 12 mesi una informazione sulle vaccinazioni raccomandate.

Gli esiti considerati sono stati i seguenti:

Vaccinazione neonatale entro 200 giorni di vita (per le vaccinazioni di routine previste dal piano vaccinale)

Prove di efficacia di qualità molto bassa secondo GRADE non hanno rilevato una differenza statisticamente significativa della proporzione di neonati vaccinati entro 200 giorni di vita per le vaccinazioni raccomandate da piano vaccinale (epatite B, Rotavirus, difterite, tetano, pertosse, *Haemophilus influenzae* tipo b, Pneumococco, Polio) nelle donne a cui veniva offerto in aggiunta alla *standard care* l'utilizzo di un programma personalizzato *web-based* (gruppo intervento, n. 222)

■ Appendice SNLG 1/2023 Pt. 1

vs. a quelle che avevano ricevuto la versione non personalizzata del programma (gruppo di controllo 1, n. 221): OR 0,89 (IC95% 0,45-1,76).

Prove di efficacia di qualità molto bassa secondo GRADE non hanno rilevato una differenza statisticamente significativa della proporzione di neonati vaccinati entro 200 giorni di vita per le vaccinazioni raccomandate da piano vaccinale (epatite B, Rotavirus, difterite, tetano, pertosse, *Haemophilus influenzae* tipo b, Pneumococco, Polio) nelle donne a cui viene offerto in aggiunta alla *standard care* l'utilizzo di un programma personalizzato *web-based* (gruppo intervento, n. 222) *vs.* l'assistenza di routine (gruppo controllo 2, n. 221): OR 0,82 (IC95% 0,42-1,63).

Vaccinazione neonatale per MPR entro 489 giorni di vita

Prove di efficacia di qualità molto bassa secondo GRADE non hanno rilevato una differenza statisticamente significativa del tasso di neonati vaccinati entro 489 giorni di vita per morbillo, parotite, rosolia (MPR) nelle donne a cui viene offerto in aggiunta alla *standard care* l'utilizzo di un programma personalizzato *web-based* (gruppo intervento, n. 194) rispetto a quelle che hanno ricevuto la versione non personalizzata del programma (gruppo di controllo 1, n. 183) OR 0,81 (IC95% 0,32-2,04).

Prove di efficacia di qualità molto bassa secondo GRADE non hanno rilevato una differenza statisticamente significativa del tasso di neonati vaccinati entro 489 giorni di vita per morbillo, parotite, rosolia (MMR) nelle donne a cui veniva offerto, in aggiunta alla *standard care*, l'utilizzo di un programma personalizzato *web-based* (gruppo intervento, n. 194) rispetto a quelle che avevano ricevuto l'assistenza di routine (gruppo controllo 2, n. 183) OR 1,18 (IC95% 0,49-2,84).

Vaccinazione neonatale per varicella entro 489 giorni di vita

Prove di efficacia di qualità molto bassa secondo GRADE non hanno rilevato una differenza statisticamente significativa del tasso di neonati vaccinati entro 489 giorni di vita per varicella nelle donne a cui veniva offerto, in aggiunta alla *standard care*, l'utilizzo di un programma personalizzato *web-based* (gruppo intervento, n. 194) rispetto a quelle che avevano ricevuto la versione non personalizzata del programma (gruppo di controllo 1, n. 183) OR 1,12 (IC95% 0,59-3,58) o a quelle che avevano ricevuto l'assistenza di routine (gruppo controllo 2, n. 183) OR 1,06 (IC95% 0,41-2,74).

Confronto 1.4 - Intervento digitale specifico SMS *vs.* *standard care*

Un RCT (Wen *et al.*, 2020), condotto in Australia, valuta l'efficacia di un programma di invio di SMS in cui vengono erogate informazioni relative all'alimentazione del neonato *vs.* utilizzo di materiale divulgativo e invio di una *newsletter* (*standard care*) nell'aumentare il tasso di allattamento esclusivo a 6 mesi e il tasso di qualsiasi forma di allattamento a 6 e 12 mesi dal parto.

L'intervento prevedeva l'invio di un set di SMS due volte a settimana per 4 settimane in una fascia oraria prefissata. Il contenuto degli SMS riprendeva temi inerenti alla corretta alimentazione neonatale per promuovere una sana alimentazione al fine di prevenire l'obesità infantile. La *standard care* prevedeva invece la promozione della salute attraverso materiale divulgativo e invio di una *newsletter* al terzo trimestre di gravidanza e a 3, 6 e 9 mesi di età del bambino.

Gli esiti considerati sono stati i seguenti:

Allattamento esclusivo a 6 mesi

Prove di efficacia considerate di qualità alta secondo GRADE non hanno rilevato una differenza statisticamente significativa del tasso di allattamento esclusivo a 6 mesi dal parto nelle donne che avevano ricevuto il programma di invio di SMS abbinato alla *standard care* (gruppo intervento, n. 384) rispetto a quelle in cui era stato utilizzato materiale divulgativo e inviata una newsletter (gruppo controllo, n. 385) ORa 1,27 (IC95% 0,88-1,82).

Qualsiasi forma di allattamento a 12 mesi dal parto

Prove di efficacia di qualità alta non hanno rilevato una differenza statisticamente significativa della proporzione di neonati allattati in modo esclusivo a 12 mesi dal parto nelle donne che hanno ricevuto il programma di invio di SMS abbinato alla *standard care* (gruppo intervento, n. 384) rispetto a quelle in cui è stato utilizzato materiale divulgativo e inviata una newsletter (gruppo controllo, n. 385), OR aggiustato 1,11; IC95% 0,95-1,30.

Confronto 2 - Interventi educativi-*counselling* vs. *standard care*

Sono stati inclusi 5 studi, che consistono in tre revisioni sistematiche con metanalisi (Buckland *et al.*, 2020; Maleki *et al.*, 2021; Ujhelyi Gomez *et al.*, 2020) e due RCT (Paz y Mino *et al.*, 2020, Wen *et al.*, 2020), ognuno dei quali valuta l'efficacia di uno specifico intervento educativo, con modalità, tempi e contenuti definiti.

La metanalisi di Buckland *et al.* (2020) valuta l'efficacia di interventi educativi diversi (*counselling* tra pari - 3 studi - o educazione specifica via telefono - 1 studio) *vs.* ricevere le informazioni abituali o nessuna informazione nell'aumentare la proporzione di neonati allattati in modo esclusivo a 1, 3 e 6 mesi dal parto; ha incluso complessivamente quattro RCT, condotti tutti negli Stati Uniti (Buckland *et al.*, 2020).

Gli esiti considerati sono stati i seguenti:

Allattamento esclusivo a 1, 3, 6 mesi dal parto

Nella metanalisi (Buckland *et al.*, 2020) sono state incluse 270 donne nel gruppo di intervento (*counselling* tra pari oppure un'educazione specifica via telefono) e 403 donne nel gruppo di controllo (informazioni abituali o nessun tipo di informazione). Per la proporzione di neonati allattati in modo esclusivo a 1 mese sono stati inclusi 2 studi, per un totale di 121 donne nel gruppo di intervento (*counselling* tra pari - 1 studio, educazione specifica via telefono - 1 studio) e 121 donne nel gruppo di controllo (informazioni abituali o nessun tipo di informazione). Per la proporzione di neonati allattati in modo esclusivo a 3 mesi sono stati inclusi 4 studi, per un totale di 270 donne nel gruppo di intervento (*counselling* tra pari - 3 studi; educazione specifica via telefono - 1 studio) e 403 donne nel gruppo di controllo (informazioni abituali o nessun tipo di informazione). Per la proporzione di neonati allattati in modo esclusivo a 6 mesi sono stati inclusi 3 studi, per un totale di 270 donne nel gruppo di intervento (*counselling* tra pari) e 403 donne nel gruppo di controllo (informazioni abituali o nessun tipo di informazione).

La metanalisi non ha rilevato una differenza statisticamente significativa della proporzione di neonati allattati in modo esclusivo a 1 mese (OR 1,44; IC95% 0,77-2,69), 3 mesi (OR 1,44; IC95% 0,82-2,55) e 6 mesi (OR 1,89; IC95% 0,77-4,61) dal parto nelle donne che hanno ricevuto uno

■ Appendice SNLG 1/2023 Pt. 1

degli interventi educativi (gruppo intervento) rispetto a quelle che hanno ricevuto *standard care* (gruppo controllo).

La metanalisi di Maleki *et al.* (2021) valuta l'efficacia di interventi educativi diversi (sessioni didattiche madre-bambino, interventi *face to face*, individuali o in gruppo, supporto tra pari, workshop, abbinati o meno ad altri interventi) *vs.* *standard care* o nessun intervento nell'aumentare l'autoefficacia materna nell'allattamento; ha incluso 40 RCT, di cui solo 13 in Paesi a reddito elevato, mentre sono stati esclusi gli studi che prevedevano interventi quali colloqui motivazionali o altri approcci di tipo psico-educativo. Gli esiti considerati sono stati i seguenti:

Livello di autoefficacia materna nell'allattamento

Nella metanalisi (Maleki *et al.*, 2021) sono state incluse 3.216 donne nel gruppo di intervento (interventi educativi di vario tipo) e 2.762 nel gruppo di controllo (*standard care* o nessun intervento).

La metanalisi rileva un aumento statisticamente significativo dell'autoefficacia materna nell'allattamento nelle donne che hanno ricevuto uno degli interventi educativi (gruppo intervento) rispetto a quelle che hanno ricevuto *standard care* o nessun intervento (gruppo controllo), SMD 1,20; IC95% 0,75–1,64, $p < 0,001$. Questo effetto è maggiore (SMD 1,52; IC95% 1,01–2,04, $p < 0,001$), se si considera il risultato prodotto dall'analisi di sensibilità condotta sui soli studi (n. 31) considerati a basso rischio di *bias*.

La metanalisi di Ujhelyi Gomez *et al.* (2020) valuta l'efficacia di interventi "psicosociali" (distribuzione di un opuscolo informativo - 1 studio, intervista motivazionale - 1 studio, interventi motivazionali brevi - 1 studio, intervento di auto-aiuto cognitivo comportamentale - 1 studio, *counselling* - 1 studio, terapia di potenziamento motivazionale - 1 studio) *vs.* ricevere le informazioni abituali o nessuna informazione nell'aumentare l'astinenza dall'alcol in gravidanza; ha incluso 6 RCT condotti in Europa, Australia e Stati Uniti. Gli esiti considerati sono stati i seguenti:

Astinenza dall'alcol in gravidanza

Nella metanalisi (Ujhelyi Gomez *et al.*, 2020) sono state incluse 372 donne nel gruppo di intervento (donne che hanno ricevuto uno degli interventi educativi) e 310 donne nel gruppo di controllo (donne che hanno ricevuto le informazioni abituali o nessuna informazione).

La metanalisi rileva un aumento statisticamente significativo nell'astinenza dall'alcol in gravidanza nelle donne che hanno ricevuto uno degli interventi educativi (gruppo intervento) rispetto a quelle che hanno ricevuto le informazioni abituali o nessuna informazione (gruppo controllo), OR 2,31; IC95% 1,61–3,32, $p < 0,001$.

Confronto 2.1 - Interventi educativi-*counselling* vs. *standard care*

Un RCT (Wen *et al.*, 2020), condotto in Australia, valuta l'efficacia di un intervento telefonico in cui vengono erogate informazioni relative all'alimentazione del neonato *vs.* utilizzo di materiale divulgativo e invio di una *newsletter* (*standard care*) nell'aumentare la proporzione di neonati allattati in modo esclusivo a 6 mesi e di qualsiasi forma di allattamento a 6 e 12 mesi dal parto.

L'intervento prevedeva supporto telefonico da parte di infermiere esperte di salute materno-infantile in una sessione della durata di 30-60 minuti in cui venivano affrontati argomenti proposti dalle donne inerenti alla corretta alimentazione neonatale per promuovere una sana

alimentazione al fine di prevenire l'obesità infantile. La *standard care* prevedeva invece la promozione della salute attraverso materiale divulgativo e invio di una *newsletter* al terzo trimestre di gravidanza e a 3, 6 e 9 mesi di età del bambino.

Gli esiti considerati sono stati i seguenti:

Allattamento esclusivo a 6 mesi dal parto

Le informazioni riportate per questo esito sono incongruenti (OR aggiustato 1,80; IC95% 0,83-1,13) e la stima dell'effetto risulta implausibile.

Qualsiasi forma di allattamento a 6 mesi dal parto

Prove di efficacia di qualità alta non hanno rilevato una differenza statisticamente significativa della proporzione di neonati allattati in modo esclusivo a 6 mesi dal parto nelle donne che hanno ricevuto l'intervento telefonico abbinato alla *standard care* (gruppo intervento, n. 386) rispetto a quelle in cui è stato utilizzato materiale divulgativo e inviata una *newsletter* (gruppo controllo, n. 385), OR aggiustato 1,14; IC95% 0,80-1,64).

Qualsiasi forma di allattamento a 12 mesi dal parto

Prove di efficacia di qualità alta non hanno rilevato una differenza statisticamente significativa della proporzione di neonati allattati in modo esclusivo a 12 mesi dal parto nelle donne che hanno ricevuto l'intervento telefonico abbinato alla *standard care* (gruppo intervento, n. 386) rispetto a quelle in cui è stato utilizzato materiale divulgativo e inviata una *newsletter* (gruppo controllo, n. 385), OR aggiustato 1,25; IC95% 0,91-1,72.

Confronto 2.2 - *Counselling* "esteso" vs. *standard care*

Un RCT (Paz y Mino *et al.*, 2020), condotto in Spagna, valuta l'efficacia del *counselling* "esteso", durante il quale alle donne vengono fornite informazioni specifiche relative ai test disponibili per lo screening di anomalie cromosomiche *vs.* informazioni standard fornite alle donne prima di effettuare il test combinato nell'aumentare la propensione a test invasivi.

Il "*counselling* esteso" prevedeva un intervento di *counselling* aggiuntivo di 15 minuti, prima dell'esecuzione del test combinato del primo trimestre, in cui venivano offerte informazioni relative a tutte le possibilità per lo screening di anomalie cromosomiche, inclusi il test combinato del primo trimestre, il test su DNA fetale, i test invasivi e nessun test. La *standard care* prevedeva invece l'informazione fornita di routine alle donne rispetto al test combinato in concomitanza dell'esecuzione del test.

Gli esiti considerati sono stati i seguenti:

Propensione alla diagnosi prenatale

Prove di efficacia di qualità moderata hanno rilevato un aumento statisticamente significativo della propensione a test invasivi nelle donne che hanno ricevuto un *counselling* esteso (gruppo intervento, n. 75) rispetto a quelle che hanno ricevuto l'informazione fornita di routine (gruppo controllo, n. 75), RA 0,32; IC95% 0,20-0,50.

Bibliografia di riferimento

- Andersson E, Christensson K, Hildingsson I. Mothers' satisfaction with group "Antenatal care" *vs.* individual "Antenatal care" – a clinical trial. *Sex Reprod Healthc.* 2013 Oct;4(3):113-20.
- Björklund U, Marsk A, Ohman SG. Does an information film about prenatal testing in early pregnancy affect women's anxiety and worries? *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2013 Mar;34(1):9-14.
- Brixval CS, Axelsen SF, Thygesen LC, Due P, Koushede V. Antenatal education in small classes may increase childbirth self-efficacy: Results from a Danish randomised trial. *Sex Reprod Healthc.* 2016 Dec;10:32-34.
- Buckland C, Hector D, Kolt GS, Fahey P, Arora A. Interventions to promote exclusive breastfeeding among young mothers: a systematic review and meta-analysis. *Int Breastfeed J.* 2020 Dec 1;15(1):102.
- Chi YC, Sha F, Yip PSF, Chen JL, Chen YY. Randomized comparison of group *vs.* individual educational interventions for pregnant women to reduce their secondhand smoke exposure. *Medicine (Baltimore).* 2016 Oct;95(40):e5072.
- Coleman T, Clark M, Welch C, Whitmore R, Leonardi-Bee J, Cooper S, Hewitt C, Jones M, Sutton S, Watson J, Daykin K, Ussher M, Parrott S, Naughton F. Effectiveness of offering tailored text message, self-help smoking cessation support to pregnant women who want information on stopping smoking: MiQuit3 randomised controlled trial and meta-analysis. *Addiction.* 2022 Apr;117(4):1079-1094.
- de Leeuw RA, van der Horst SFB, de Soet AM, van Hensbergen JP, Bakker PCAM, Westerman M, de Groot CJM, Scheele F. Digital *vs.* face-to-face information provision in patient *counselling* for prenatal screening: A noninferiority randomized controlled trial. *Prenat Diagn.* 2019 May;39(6):456-463.
- Glanz JM, Wagner NM, Narwaney KJ, Pyrzanowski J, Kwan BM, Sevick C, Resnicow K, Dempsey AF. Web-based tailored messaging to increase vaccination: a randomized clinical trial. *Pediatrics.* 2020 Nov;146(5):e20200669.
- Graham W, Smith P, Kamal A, Fitzmaurice A, Smith N, Hamilton N. Randomised controlled trial comparing effectiveness of touch screen system with leaflet for providing women with information on prenatal tests. *BMJ.* 2000 Jan 15;320(7228):155-60.
- Koushede V, Brixval CS, Thygesen LC, Axelsen SF, Winkel P, Lindschou J, Gluud C, Due P. Antenatal small-class education *vs.* auditorium-based lectures to promote positive transitioning to parenthood - A randomised trial. *PLoS One.* 2017 May 2;12(5):e0176819.
- Maleki A, Faghihzadeh E, Youseflu S. The effect of educational intervention on improvement of breastfeeding self-efficacy: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol Int.* 2021 Aug 10;2021:5522229.
- NICE. Antenatal care. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2021. (NG201)
- Parsons J, Griffiths SE, Thomas N, Atherton H. How effective are digital interventions in increasing flu vaccination among pregnant women? A systematic review and meta-analysis. *J Public Health (Oxf).* 2022 Dec 1;44(4):863-876.
- Paz Y Miño F, Martínez-Portilla RJ, Pauta M, Borrell A. A randomized controlled trial on the influence of prenatal counseling on the attitudes and preferences toward invasive prenatal testing among women in their first trimester of pregnancy (INVASIVE). *Front Genet.* 2020 Nov 9;11:561283.
- Rhodes A, Smith AD, Chadwick P, Croker H, Llewellyn CH. Exclusively digital health interventions targeting diet, physical activity, and weight gain in pregnant women: systematic review and meta-analysis. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2020 Jul 10;8(7):e18255.

- Saragih ID, Dimog EF, Saragih IS, Lin CJ. Adherence to Iron and Folic Acid Supplementation (IFAS) intake among pregnant women: A systematic review meta-analysis. *Midwifery*. 2022 Jan;104:103185.
- Sandborg J, Söderström E, Henriksson P, Bendtsen M, Henström M, Leppänen MH, Maddison R, Migueles JH, Blomberg M, Löf M. Effectiveness of a smartphone app to promote healthy weight gain, diet, and physical activity during pregnancy (HealthyMoms): randomized controlled trial. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2021 Mar 11;9(3):e26091.
- Svensson J, Barclay L, Cooke M. Randomised-controlled trial of two antenatal education programmes. *Midwifery*. 2009 Apr;25(2):114-25.
- Ujhelyi Gomez K, Goodwin L, Jackson L, Jones A, Chisholm A, Rose AK. Are psychosocial interventions effective in reducing alcohol consumption during pregnancy and motherhood? A systematic review and meta-analysis. *Addiction*. 2021 Jul;116(7):1638-1663.
- Wen LM, Rissel C, Xu H, Taki S, Buchanan L, Bedford K, Phongsavan P, Baur LA. Effects of telephone and short message service support on infant feeding practices, “Tummy Time,” and screen time at 6 and 12 months of child age: a 3-group randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2020 Jul 1;174(7):657-664. doi: 10.1001/
- Yee LM, Wolf M, Mullen R, Bergeron AR, Cooper Bailey S, Levine R, Grobman WA. A randomized trial of a prenatal genetic testing interactive computerized information aid. *Prenat Diagn*. 2014 Jun;34(6):552-7.

SEZIONE 2

SCREENING DELLE INFEZIONI IN GRAVIDANZA

Batteriuria asintomatica (*Asymptomatic Bacteriuria, ASB*)

Quesito

Alle donne in gravidanza dovrebbe essere offerto lo screening per ASB?

Quesito presente in "Antenatal care" (NICE, 2021)	No
Revisione sistematica di riferimento	UK NSC 2021, Henderson 2019, Wingert 2019
Studi pubblicati successivamente alla revisione sistematica di riferimento e inclusi	0
Tipologia studi inclusi	—

Descrizione narrativa delle prove

Screening

Per la valutazione del rapporto benefici/danni dello screening sono state selezionate tre revisioni sistematiche (Henderson, 2019; Wingert *et al.*, 2019; UK NSC, 2021).

Nella revisione sistematica UK NSC (2021) sono incluse Henderson *et al.* (2019) e Wingert *et al.* (2019), per un totale di quattro studi di corte (n. 7611). In tutti gli studi il test è stato costituito da urinocoltura.

La revisione sistematica di Henderson *et al.* (2019) include due studi di coorte retrospettivi, di qualità molto bassa, che hanno confrontato gli esiti prima e dopo l'introduzione di un programma di screening, con risultati discordanti sul rischio relativo di pielonefrite (rischio relativo, RR 0,25; intervallo di confidenza al 95%, IC95% 0,03-2,22; RR 0,30; IC95% 0,15-0,60 rispettivamente), senza differenze statisticamente significative in anomalie fetali, ipertensione, morte intrauterina del feto, parto pretermine.

La revisione sistematica di Wingert *et al.* (2019) comprende i due studi precedenti e un terzo studio prospettico (n. 5.659). La metanalisi dei risultati di questi tre studi mostra una differenza statisticamente significativa fra screening e assenza di screening nell'esito pielonefrite (RR 0,28; IC95% 0,15-0,54). Non sono state osservate differenze per gli esiti mortalità perinatale, aborto spontaneo <28 settimane di gestazione e parto pretermine. Nessuno degli studi ha analizzato esiti su mortalità materna, sepsi materna, sepsi neonatale o basso peso alla nascita. La qualità delle prove è stata classificata come molto bassa secondo GRADE per tutte le stime. Un ulteriore studio (n. 1952), di qualità molto bassa secondo GRADE, ha confrontato lo screening in tutte le visite prenatali con lo screening solo alla prima visita prenatale e non ha rilevato differenze

statisticamente significative nel rischio di pielonefrite (RR 1,09; IC95% 0,27-4,35). Quest'ultimo studio ha rilevato una frequenza superiore, in misura statisticamente significativa, di parto pretermine nel gruppo screening a tutte le visite prenatali (RR 1,57; IC95% 1,11-2,23), potenzialmente riconducibile a una differenza nei profili di rischio delle diverse popolazioni in esame, come una maggiore frequenza di donne affette da diabete gestazionale nel gruppo screening (9% contro 4%).

Uno studio di coorte, condotto in Turchia (n. 372 donne in gravidanza), di qualità molto bassa secondo GRADE, ha esaminato i potenziali rischi dello screening senza evidenziare differenze statisticamente significative tra il gruppo screening e il gruppo non screening. Sono stati segnalati due casi di anomalie congenite nella popolazione di donne in gravidanza che non avevano eseguito lo screening (2/186) e tre in donne nella popolazione che lo aveva eseguito (3/186) di cui nessuna era risultata positiva.

Trattamento

Per la valutazione del rapporto benefici/danni del trattamento sono state selezionate tre revisioni sistematiche (Henderson *et al.*, 2019; Wingert *et al.*, 2019; UK NSC, 2021)

La revisione sistematica UK NSC (2021) ha incluso Henderson *et al.* (2019), Wingert *et al.* (2019) e uno studio primario (Kazemier *et al.*, 2015). Dal momento che la revisione sistematica di UK NSC (2021) non fornisce ulteriori stime rispetto a quelle riportate negli studi inclusi, vengono di seguito descritti i risultati di Henderson *et al.* (2019), Wingert *et al.* (2019) e Kazemier *et al.* (2015).

Henderson *et al.* (2019) hanno incluso 12 RCT condotti in donne in gravidanza positive allo screening per ASB e randomizzate a trattamento o controllo. Tutti gli studi, tranne due, sono stati pubblicati negli anni Sessanta o Settanta. I trattamenti erano marcatamente diversi nella tempistica, nel dosaggio, nella durata e nel tipo di farmaci utilizzati. I sulfamidici erano il trattamento più comune, con molte delle formulazioni antibiotiche specifiche non più in uso (ad esempio, sulfametizolo e sulfadimetossina). La metanalisi dei risultati dei singoli studi mostra nelle donne trattate, rispetto ai controlli (placebo/nessun trattamento), tassi ridotti di pielonefrite (12 RCT; n. 2.377; RR 0,24; IC95% 0,14-0,40) e di basso peso alla nascita (7 RCT, n. 1.522; RR 0,64; IC95% 0,46-0,90), senza differenze statisticamente significative nella mortalità perinatale (6 RCT, n. 1.103; RR 0,98; IC95% 0,29-3,26).

Wingert *et al.* (2019) hanno rilevato, fra donne trattate e controlli, una differenza statisticamente significativa nel rischio di pielonefrite (12 RCT; n. 2.017; RR 0,24; IC95% 0,13-0,41; qualità bassa secondo GRADE). Una analisi di sensibilità effettuata comprendendo solo i 3 studi che includevano esplicitamente donne asintomatiche (gli altri studi potrebbero aver incluso alcune donne sintomatiche) non ha modificato sostanzialmente il risultato (RR 0,22; IC95% 0,10-0,49). Il rischio di basso peso alla nascita è risultato inferiore nelle donne trattate con antibiotico rispetto ai controlli (7 studi; n. 1.522; RR 0,63; IC95% 0,45-0,90; qualità bassa secondo GRADE). Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i gruppi per quanto riguarda la mortalità perinatale (6 RCT; n. 1.104; RR 0,96; IC95% 0,27-3,39; qualità molto bassa secondo GRADE); l'aborto spontaneo (2 studi; n. 379; RR 0,60; IC95% 0,11-3,10; qualità molto bassa secondo GRADE), la sepsi neonatale (2 studi, n. 154; RR 0,22; IC95% 0,01-4,54; qualità molto bassa secondo GRADE), parto pretermine (4 RCT; 533 women; RR 0,57; IC95% 0,21-1,56; qualità molto bassa), anomalie fetali (4 studi; n. 821; RR 0,49; IC95% 0,17-1,43; qualità molto bassa secondo GRADE), anemia emolitica (1 RCT; n. 265; nessun caso di anemia nei due

■ Appendice SNLG 1/2023 Pt. 1

gruppi; RR non stimabile, qualità molto bassa secondo GRADE); nessuno studio ha considerato gli esiti di mortalità, sepsi o danni materni.

Lo studio primario incluso (Kazemier *et al.*, 2015) è un RCT annidato in uno studio prospettico di coorte (qualità delle prove bassa secondo GRADE). Le donne in gravidanza risultate positive allo screening per ASB sono state randomizzate a trattamento con nitrofurantoina 100 mg due volte al giorno per cinque giorni (n. 40) o a placebo (n. 45) e in seguito nuovamente testate. Pielonefrite e parto pretermine (<34 settimane di età gestazionale) costituivano gli esiti primari. Gli esiti secondari materni erano rappresentati da infezioni delle vie urinarie che richiedevano un trattamento antibiotico; esiti feto-neonatali da morte perinatale, sepsi neonatale, grave morbosità neonatale, ricovero in unità di terapia intensiva neonatale, basso peso alla nascita. Non sono state osservate differenze statisticamente significative fra i due gruppi per nessuno degli esiti, con frequenze di pielonefrite e di parto pretermine di 0% e 2,5%, rispettivamente, nel gruppo trattamento e 2,4% e 1,0% in quello di controllo. La frequenza di esiti primari inferiore all'atteso ha portato a una interruzione anticipata dello studio.

Henderson *et al.* (2019) e Wingert *et al.* (2019) non hanno osservato differenze statisticamente significative nell'incidenza di anomalie fetali fra le donne risultate positive allo screening per ASB e trattate con antibiotici e quelle non trattate. Henderson *et al.* (2019) riferiscono che le segnalazioni sui potenziali danni materni e neonatali del trattamento sono molto limitate e non specifiche.

Bibliografia di riferimento

- Bellino S, Iacchini S, Monaco M, Del Grosso M, Camilli R, Errico G, Giufre M, Sisi S, D'Ancona F, Pantosti A, Pezzotti P, Parodi P. AR-ISS: sorveglianza nazionale dell'Antibiotico-Resistenza. Dati 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporti ISS Sorveglianza RIS-1/2021).
- Cotton E, Geraghty R, Umranikar S, *et al.* Prevalence of asymptomatic bacteriuria among pregnant women and changes in antibiotic resistance: a 6-year retrospective study. *Journal of Clinical Urology*. 2024; 17(1):9-15.
- ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. (2022). Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2021. Stockholm: ECDC.
- Henderson JT, Webber EM, Bean SI. Screening for Asymptomatic Bacteriuria in Adults: An Updated Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2019 Sep. Report No.: 19-05252-EF-1.
- Kazemier BM, Koningstein FN, Schneeberger C, Ott A, Bossuyt PM, de Miranda E, Vogelvang TE, Verhoeven CJ, Langenveld J, Woiski M, Oudijk MA, van der Ven JE, Vlegels MT, Kuiper PN, Feiertag N, Pajkrt E, de Groot CJ, Mol BW, Geerlings SE. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2015 Nov;15(11):1324-33.
- McIsaac W, Carroll JC, Biringir A. *et al.* Screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2025;27(1):20-24.
- Ministero della Salute. FAQ - Antibiotico-resistenza. Aggiornamento del 09.11.2022.
- Moore A, Doull M, Grad R, Groulx S, Pottie K, Tonelli M, Courage S, Garcia AJ, Thombs BD; Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *CMAJ*. 2018 Jul 9;190(27):E823-E830.

- NICE. Antenatal care. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2021. (NG201)
- Nicolle LE. Management of asymptomatic bacteriuria in pregnant women. *Lancet Infect Dis*. 2015 Nov;15(11):1252-4.
- Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, Colgan R, DeMuri GP, Drekonja D, Eckert LO, Geerlings SE, Köves B, Hooton TM, Juthani-Mehta M, Knight SL, Saint S, Schaeffer AJ, Trautner B, Wullt B, Siemieniuk R. Clinical practice guideline for the management of asymptomatic bacteriuria: 2019 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2019 May 2;68(10):1611-1615.
- Rhode MA, Shapiro H, Jones OW 3rd. Indicated *vs.* routine prenatal urine chemical reagent strip testing. *J Reprod Med*. 2007 Mar;52(3):214-9.
- Rogozińska E, Formina S, Zamora J, Mignini L, Khan KS. Accuracy of Onsite Tests to Detect Asymptomatic Bacteriuria in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2016 Sep;128(3):495-503.
- Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. *Eur J Clin Invest*. 2008 Oct;38 Suppl 2:50-7.
- Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Nov 25;2019(11):CD000490.
- UK NSC. UK National Screening Committee. Antenatal screening for asymptomatic bacteriuria. London: 2020. UK NSC.
- Wingert A, Pillay J, Sebastianski M, Gates M, Featherstone R, Shave K, Vandermeer B, Hartling L. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy: systematic reviews of screening and treatment effectiveness and patient preferences. *BMJ Open*. 2019 Mar 13;9(3):e021347.

Infezione da *Chlamydia trachomatis* (CT)

Quesiti

Alle donne in gravidanza dovrebbe essere offerto lo screening della *Chlamydia trachomatis*?

Lo screening della *Chlamydia trachomatis* dovrebbe essere offerto a tutte le donne in gravidanza oppure solo alle donne a rischio?

Le donne in gravidanza con infezione da *Chlamydia trachomatis* dovrebbero ricevere un trattamento antibiotico?

Quesito presente in "Antenatal care" (NICE, 2021)	No
Revisione sistematica di riferimento	Cantor <i>et al.</i> , 2021; Workowski <i>et al.</i> , 2021
Studi pubblicati successivamente alla revisione sistematica di riferimento e inclusi	0
Tipologia studi inclusi	—

Descrizione narrativa delle prove

Screening

Per la valutazione del rapporto beneficio/danno dello screening è stata selezionata una revisione sistematica (27 studi; n. 179.515 adulti e adolescenti asintomatici e sessualmente attivi, incluse donne in gravidanza) nella quale sono stati indagati – congiuntamente per *Chlamydia trachomatis* (CT) e *Neisseria gonorrhoea* (NG) – efficacia, metodi per l'identificazione di persone a rischio, accuratezza diagnostica dei test e rischi correlati allo screening (Cantor *et al.*, 2021).

Negli studi sugli strumenti predittivi del rischio nelle donne asintomatiche, l'età inferiore ai 22 anni ha dimostrato un'accuratezza paragonabile a criteri più estensivi. In sei studi di moderata qualità condotti in popolazioni femminili, con una prevalenza di infezione da CT compresa tra 6,2% e 26,6%, considerando complessivamente le diverse modalità di prelievo (endocervicale, uretrale, urinario, vaginale auto-raccolto o raccolto dall'operatore), il tasso di risultati falsi positivi è compreso tra 0% e 2% e quello di falsi negativi tra 0% e 55,6%. La sensibilità dei test per CT è risultata simile in caso di prelievo, eseguito da un medico o autonomamente dalla donna, sia nel canale cervicale (89-100%) che nella vagina (90-100%).

Nessuno studio ha valutato i potenziali effetti avversi o collaterali dello screening per CT. Non è stato identificato alcuno studio su possibili danni psicosociali determinati dallo screening, come ad esempio l'ansia (Cantor *et al.*, 2021).

Nella revisione sistematica di AHRQ (Cantor *et al.*, 2021), gli esiti di screening per CT *vs.* no screening sono descritti in quattro degli RCT inclusi, due dei quali risultano pertinenti a questo quesito (Hocking *et al.*, 2018; Scholes *et al.*, 1996).

Il primo studio, di bassa qualità secondo metodo GRADE, ha rilevato in una popolazione di 63.338 giovani donne e uomini un'associazione, ai limiti della significatività statistica, tra

screening per CT e riduzione dei casi di PID diagnosticati in ospedale (RR 0,6; IC95% 0,4-1,0), senza differenze nell'esito diagnosticato in struttura territoriale (Hocking *et al.*, 2018). Il secondo studio, di qualità molto bassa secondo metodo GRADE, condotto in 2.607 giovani donne non in gravidanza, ha osservato una riduzione statisticamente significativa dei casi di PID (RR 0,42; IC95% 0,2-0,89) in associazione a screening *vs.* nessuno screening per CT (Scholes *et al.*, 1996).

Trattamento antibiotico

Per la valutazione di efficacia e sicurezza del trattamento antibiotico dell'infezione da CT è stata selezionata la linea guida sul trattamento delle infezioni sessualmente trasmesse di *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC, 2021), nella quale viene considerato il trattamento in gravidanza.

Nessuno studio ha confrontato il trattamento antibiotico *vs.* placebo o nessuna terapia.

Uno studio osservazionale ha valutato efficacia ed esiti avversi materni e neonatali in donne in gravidanza con infezione da CT (n. 277) trattate con azitromicina (69%), amoxicillina (19%), eritromicina (9%) o altra terapia (3%) (Rahangdale *et al.*, 2006). È stata osservata una negativizzazione del test di controllo post-trattamento nel 97% (IC95% 92,9-99,2) delle donne in gravidanza trattate con azitromicina, nel 95% (IC95% 76,2-99,9) di quelle trattate con amoxicillina e nel 64% (IC95% 44,1-81,4) di quelle trattate con eritromicina, con una superiorità statisticamente significativa dell'azitromicina rispetto all'eritromicina ($p < 0,0001$) e dell'amoxicillina rispetto all'eritromicina ($p 0,01$); nessuna differenza è stata osservata nel confronto tra azitromicina e amoxicillina ($p 0,71$). Nessuna differenza statisticamente significativa è stata osservata confrontando il sottogruppo di popolazione esposto ad azitromicina *vs.* amoxicillina o eritromicina in termini di infezioni materne (corioamnionite ed endometrite) o esiti neonatali (parto pretermine < 37 settimane di età gestazionale, peso neonatale, punteggio di Apgar ≤ 6 a 5 minuti di vita, congiuntivite o polmonite). La terapia antibiotica dell'infezione da CT è stata definita sicura per il neonato ed ha mostrato tassi di anomalie congenite (polidattilia, difetti del setto ventricolari, dismorfismo) simili nei neonati esposti ad azitromicina (0,9%) *vs.* amoxicillina o eritromicina (1,9%) ($p 0,47$).

L'efficacia del trattamento antibiotico in termini di esito negativo del test per CT eseguito a 4-6 settimane dal termine della terapia è stata valutata in due RCT (Kacmar *et al.*, 2001; Jacobson *et al.*, 2001).

Un RCT (n. 39 donne in gravidanza risultate positive per CT prima di 33 settimane gestazionali) ha confrontato il trattamento antibiotico orale con azitromicina 1 g in singola dose *vs.* amoxicillina 500 mg ogni 8 ore per 7 giorni (Kacmar *et al.*, 2001). Lo studio non ha raggiunto una dimensione campionaria sufficiente per poter dimostrare differenze statisticamente significative tra i trattamenti. A 4-6 settimane dal termine della terapia, sono risultate negative al test per CT il 94,7% (IC95% 74,0-99,9) delle donne nel gruppo trattato con azitromicina e l'80% (IC95% 51,9-95,7) nel gruppo trattato con amoxicillina. L'unica donna in gravidanza trattata con azitromicina è risultata positiva al test di controllo successivo alla terapia ha riferito di aver continuato ad avere rapporti sessuali non protetti con partner non trattato. Le tre donne in gravidanza trattate con amoxicillina e risultate positive al test di controllo successivo alla terapia hanno riferito di non aver avuto alcun rapporto sessuale a seguito del trattamento.

■ Appendice SNLG 1/2023 Pt. 1

Un RCT (n. 110 donne in gravidanza risultate positive per CT) – che non ha raggiunto la dimensione campionaria pianificata – ha osservato una pari frequenza di donne risultate negative al test al termine della terapia con azitromicina 1 g in singola dose e amoxicillina 500 mg ogni 8 ore per 7 giorni (64% *vs.* 58%, rispettivamente; *p* 0,56). In questo studio, non sono state osservate differenze tra i due gruppi nella tolleranza ai trattamenti e nel tasso di parto pretermine (< 37 settimane gestazionali) (Jacobson *et al.*, 2001).

Entrambi gli studi, seppur non raggiungendo la numerosità campionaria predefinita, hanno osservato una frequenza di eventi avversi o di effetti collaterali sovrapponibile nel gruppo di donne in gravidanza trattato con azitromicina e in quello trattato con amoxicillina. Non sono state rilevate differenze statisticamente significative fra i due gruppi nell'aderenza alla terapia, osservata nel 100% del gruppo trattato con azitromicina e nel 84,2% di quello trattato con amoxicillina (Kacmar *et al.*, 2001).

Bibliografia di riferimento

- Bellino S, Iacchini S, Monaco M, Del Grosso M, Camilli R, Errico G, Giufrè M, Sisi S, D'Ancona F, Pantosti A, Pezzotti P, Parodi P. AR-ISS: sorveglianza nazionale dell'Antibiotico-Resistenza. Dati 2020. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporti ISS Sorveglianza RIS-1/2021).
- Cantor A, Dana T, Griffin JC, *et al.* Screening for Chlamydial and Gonococcal Infections: A Systematic Review Update for the U.S. Preventive Services Task Force. Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2021.
- ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control). Chlamydia infection. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2019. Stockholm: ECDC; 2022.
- Hocking JS, Temple-Smith M, Guy R, Donovan B, Braat S, Law M, Gunn J, Regan D, Vaisey A, Bulfone L, Kaldor J, Fairley CK, Low N; ACCEPt Consortium. Population effectiveness of opportunistic chlamydia testing in primary care in Australia: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2018 Oct 20;392(10156):1413-1422.
- ISS-SNLG. Gravidanza fisiologica. Aggiornamento 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (Linea Guida 20).
- Jacobson GF, Autry AM, Kirby RS, Liverman EM, Motley RU. A randomized controlled trial comparing amoxicillin and azithromycin for the treatment of *Chlamydia trachomatis* in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 Jun;184(7):1352-4; discussion 1354-6.
- Kacmar J, Cheh E, Montagno A, Peipert JF. A randomized trial of azithromycin *vs.* amoxicillin for the treatment of *Chlamydia trachomatis* in pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2001;9(4):197-202.
- NHS (National Health Service). Health A to Z. Chlamydia 2022.
- NICE. Antenatal care. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2021. (NG201)
- Phillips Campbell R, Kintner J, Whittimore J, Schoborg RV. Chlamydia muridarum enters a viable but non-infectious state in amoxicillin-treated BALB/c mice. *Microbes Infect*. 2012 Nov;14(13):1177-85.
- Rahangdale L, Guerry S, Bauer HM, Packel L, Rhew M, Baxter R, Chow J, Bolan G. An observational cohort study of *Chlamydia trachomatis* treatment in pregnancy. *Sex Transm Dis*. 2006 Feb;33(2):106-10.
- Salfa MC, Ferri M, Suligoi B, *et al.* Le infezioni sessualmente trasmesse: aggiornamento dei dati dei due sistemi di sorveglianza sentinella attivi in Italia al 31 dicembre 2020. *Not Ist Super Sanità* 2022;35(6):3-39.

- Scholes D, Stergachis A, Heidrich FE, Andrilla H, Holmes KK, Stamm WE. Prevention of pelvic inflammatory disease by screening for cervical chlamydial infection. *N Engl J Med.* 1996 May 23;334(21):1362-6.
- SIN (Società Italiana di Neonatologia). Raccomandazioni sulla procedura della profilassi della Ophthalmia neonatorum in Italia: documento congiunto SIN-SIGO-SIMP. 2022.
- Tzialla C, Pedicino R, Stolfi I (Ed.). *Manuale di Infettivologia Neonatale*, 3ª ed. Roma: Antonio Delfino Editore; 2022.
- Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, Reno H, Zenilman JM, Bolan GA. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep.* 2021 Jul 23;70(4):1-187.
- WHO. WHO Guidelines for the Treatment of *Chlamydia trachomatis*. Geneva: World Health Organization; 2016.
- Wyrick PB. *Chlamydia trachomatis* persistence in vitro: an overview. *J Infect Dis.* 2010 Jun 15;201 Suppl 2(Suppl 2):S88-95.

Infezione da Cytomegalovirus (CMV)

Quesito

Lo screening dell'infezione da Citomegalovirus (CMV) dovrebbe essere offerto a tutte le donne in gravidanza oppure solo alle donne a rischio?

Quesito presente in "Antenatal care" (NICE, 2021)	No
Revisione sistematica di riferimento	No
Studi pubblicati successivamente alla revisione sistematica di riferimento e inclusi	0
Tipologia studi inclusi	—

Descrizione narrativa delle prove

Prevenzione dell'acquisizione dell'infezione

Diversi studi hanno valutato l'efficacia dell'educazione relativa alle misure igieniche sulla prevenzione dell'acquisizione dell'infezione da citomegalovirus (CMV) in donne in gravidanza (Adler *et al.*, 1996; Rawlinson *et al.*, 2017; Revello *et al.*, 2015; Vauloup-Fellous *et al.*, 2009).

Uno studio su donne non in gravidanza sieronegative per CMV e conviventi con bambini di età inferiore ai 3 anni con *shedding* virale confermato, randomizzate in gruppo controllo (C, informazioni base sul CMV), gruppo educazione (E, intervento educativo specifico per CMV) e gruppo educazione e aderenza (A, intervento educativo specifico per CMV e valutazione dell'aderenza alle norme igieniche), ha mostrato una riduzione statisticamente non significativa del tasso di sieroconversione nel gruppo A nel corso di 9 mesi di osservazione: 2/11 (18%) *vs.* 8/17 (47%) nel gruppo C *vs.* 4/11 (36,4%) nel gruppo E (Adler *et al.*, 1996). Non si sono rilevate differenze statisticamente significative tra i tre gruppi in studio nel tempo intercorso tra arruolamento e sieroconversione (media e range; 199, 66-281 giorni nel gruppo A *vs.* 135, 60-273 giorni nel gruppo C *vs.* 180, 68-372 giorni nel gruppo E; *p* 0,29).

Uno studio osservazionale ha confrontato il tasso di sieroconversione tra un gruppo di donne in gravidanza sieronegative per CMV a cui sono state fornite informazioni ed educazione per la prevenzione dell'acquisizione dell'infezione da CMV e un gruppo di donne arruolate nel post-partum che non avevano ricevuto terapia educativa (Revello *et al.*, 2015). Nel gruppo intervento (terapia educativa) il tasso di sieroconversione è stato dell'1,2% (IC95% 0,3-3,1%; 4/331), nel gruppo controllo del 7,6% (IC95% 4,9-11,1%; 24/315) (OR aggiustato 0,14; IC95% 0,05-0,41%, *p* < 0,001).

Uno studio prospettico in 5.312 donne in gravidanza sieronegative o con stato sierologico non noto ha confrontato il tasso di infezione materna primaria da CMV entro 13 settimane di gravidanza con quello osservato tra 13 e 36 settimane, osservando una riduzione (0,42% *vs.* 0,19%) (Vauloup-Fellous *et al.*, 2009). Tutte le donne in cura presso il centro dove si è svolto lo studio ricevevano un *counselling* sulle norme igieniche per la riduzione del rischio di acquisizione

dell'infezione da CMV alla prima valutazione antenatale, occorsa a $12,4 \pm 0,8$ settimane di gravidanza.

Una revisione sistematica (n. 7 studi, di cui 3 RCT, 2 studi di confronto pre- e post-test, 1 serie di casi e 1 studio osservazionale) sulle misure igieniche preventive dell'infezione da CMV ha rilevato come esse siano facilmente accettate dalle donne in gravidanza e influenzino il loro comportamento quotidiano (Barber *et al.*, 2020).

Questi studi sono stati condotti in gestanti sieronegative consapevoli della loro suscettibilità al CMV e, pertanto, più prone ad adottare le specifiche misure igieniche preventive. Tuttavia, è verosimile che le misure preventive efficaci contro l'infezione primaria riducano anche il rischio di reinfezione nelle donne sieropositive (Boucoiran *et al.*, 2021). Poiché questi interventi educativi sono poco costosi, semplici e sicuri, è ragionevole proporli a tutte le donne in gravidanza, indipendentemente dal loro stato sierologico e dal rischio personale di infezione (es. contatto stretto con bambini di età inferiore ai 3 anni) (Boucoiran *et al.*, 2021; Balegamire *et al.*, 2022).

Studi condotti in Nord America, Europa, e Australia hanno riportato che la conoscenza della problematica del CMV congenito da parte dei professionisti che si prendono cura della gravidanza è limitata, così come quella da parte delle donne in gravidanza, impattando significativamente sull'efficacia delle misure igieniche preventive (Cordier *et al.*, 2012; Pereboom *et al.*, 2013; Willame *et al.*, 2015; Shand *et al.*, 2018; Lazzaro *et al.*, 2019; Wizman *et al.*, 2016; Mazzitelli *et al.*, 2017). Una revisione sistematica (n. 23 studi *cross-sectional*) sulla conoscenza della problematica del CMV da parte delle donne in gravidanza, delle donne in cerca di prole e dei professionisti sanitari ha identificato un livello di conoscenza basso-moderato tra le donne e un livello moderato-alto tra i professionisti sanitari, con notevole variabilità a seconda della specialità (maggior conoscenza tra i pediatri e i ginecologi-ostetrici) e dell'anzianità professionale (Benou *et al.*, 2022). In uno studio di prevalenza condotto nei Paesi Bassi, il 41% delle ostetriche intervistate ha riferito di non informare le donne in gravidanza riguardo al CMV, in particolare a causa di un'insufficiente conoscenza personale di tale infezione (Pereboom *et al.*, 2014). Dati italiani hanno riportato che solo il 56% delle donne in gravidanza in cura presso un centro di II livello del Sud Italia erano a conoscenza del tema CMV congenito (Mazzitelli *et al.*, 2017). L'utilizzo di schede o video informativi specifici è efficace nel migliorare la conoscenza dell'argomento da parte delle donne e degli operatori sanitari e nel favorire l'adozione dei corretti comportamenti preventivi durante la gravidanza (Price *et al.*, 2014; Thackeray *et al.*, 2016; Thackeray *et al.*, 2017; Calvert *et al.*, 2021).

Diagnosi di infezione materna

La diagnosi di infezione materna primaria da CMV in gravidanza dovrebbe essere basata sulla comparsa di IgG virus-specifiche nel siero di una donna in precedenza sieronegativa (sierconversione) o sulla rilevazione di anticorpi IgM virus-specifici associati con IgG a bassa avidità (Rawlinson *et al.*, 2017; Revello & Gerna 2002; Luck *et al.*, 2017; Gruppo multidisciplinare "Malattie Infettive in ostetricia-ginecologia e neonatologia", 2012). La positività degli anticorpi IgM deve essere sempre interpretata con cautela, in quanto alti valori possono persistere per 1-3 mesi e bassi valori sino a 12-18 mesi dopo un'infezione primaria; inoltre, gli anticorpi IgM possono positivizzarsi anche in caso di infezione materna non primaria, per cross-reazione conseguente a una differente infezione virale (es. virus Epstein-Barr) o per stimolazione policlonale aspecifica del sistema immunitario della donna in gravidanza (Revello & Gerna, 2002;

■ Appendice SNLG 1/2023 Pt. 1

Revello *et al.*, 1991; De Paschale *et al.*, 2010). L'accuratezza del test varia in base al kit commerciale utilizzato dal laboratorio per il dosaggio delle IgM del CMV, in quanto la sensibilità riportata dei diversi kit oscilla tra il 54% e il 94% (Leruez-Ville *et al.*, 2020). In aggiunta, l'assenza di anticorpi IgM, con IgG positive, non permette di escludere con certezza un'infezione fetale qualora siano presenti segni ecografici suggestivi (Gonce *et al.*, 2012, Guerra *et al.*, 2008). L'avidità degli anticorpi IgG può aiutare nel definire il momento presunto dell'infezione materna primaria, risultando bassa nelle infezioni recenti (avvenute entro 12-16 settimane dal momento del test sierologico) (Prince & Lape-Nixon, 2014; Lagrou *et al.*, 2009; Hughes & Gyamfi-Bannerman, 2016). È necessario considerare che, in presenza di bassi valori di anticorpi IgG, l'avidità può risultare falsamente elevata in caso di recente sieroconversione e falsamente bassa in casi di infezione di vecchia data (Berth *et al.*, 2014; Sellier *et al.*, 2015), così come la possibilità di rapida (1-3 mesi) negativizzazione delle IgM e crescita ad alti valori dell'avidità degli anticorpi IgG, con conseguente difficoltà di definizione del timing di infezione materna (Sarasini *et al.*, 2021). La ricerca del DNA del CMV su sangue intero materno mediante PCR può aiutare nel definire il momento presunto dell'infezione materna primaria, permettendo, con un risultato negativo, di escludere un'infezione occorsa nelle 4 settimane antecedenti il test con una sensibilità superiore all'80% (Revello *et al.*, 2014a).

Il sospetto diagnostico per un'infezione materna non primaria può essere posto in presenza di un aumento significativo - di circa quattro volte - del titolo anticorpale di IgG, con o senza la presenza di anticorpi IgM, e su una transitoria riduzione dell'avidità degli anticorpi IgG; purtroppo, raramente tali modifiche sierologiche sono chiaramente evidenziabili agli esami di laboratorio; inoltre, un aumento delle IgG potrebbe essere conseguente a una stimolazione policlonale aspecifica del sistema immunitario (Gruppo multidisciplinare "Malattie Infettive in ostetricia-ginecologia e neonatologia", 2012; Boucoiran *et al.*, 2021).

La quantificazione del DNA del CMV nel sangue, nella saliva o nelle urine materne è stata anche valutata come fattore prognostico per la trasmissione virale transplacentare. Uno studio monocentrico italiano su 154 donne in gravidanza con infezione primaria da CMV ha riportato un tasso di positività di viremia al momento dell'amniocentesi dell'84% (42/50) nelle donne con amniocentesi positiva (i.e., infezione fetale) *vs.* il 20,2% (21/104) nelle donne con amniocentesi negativa ($p<0,001$) (Zavattoni *et al.*, 2016). Uno studio italiano prospettico monocentrico su 239 donne in gravidanza con infezione primaria da CMV ha riportato un tasso di trasmissione virale transplacentare del 43,8% (14/32) in donne con viremia positiva e del 20,3% (42/207) in donne con viremia negativa (OR 3,06; IC95% 1,41-6,64; p 0,006) (Simonazzi *et al.*, 2017). Un'associazione statisticamente significativa è stata identificata tra la presenza di CMV nelle urine materne e l'infezione da CMV confermata alla nascita (OR 2,03; IC95% 1,03-3,99) in uno studio di prevalenza che ha incluso 150 donne in gravidanza con infezione primaria da CMV (Delforge *et al.*, 2017).

Diagnosi di infezione fetale e prognosi

La diagnosi prenatale di infezione fetale da CMV dovrebbe essere basata sull'amniocentesi, tramite l'identificazione di CMV DNA mediante *Polymerase Chain Reaction* (PCR) su liquido amniotico. Tale test è attualmente quello con il migliore valore predittivo. La sensibilità di un risultato negativo della PCR su liquido amniotico è dell'85-95%, mentre la specificità di un risultato positivo è del 100%. Il timing di esecuzione dell'amniocentesi è importante per limitare i risultati falsi negativi: tradizionalmente, si raccomanda l'esecuzione della procedura dopo

almeno 6-7 settimane dal momento presunto dell'infezione materna e non prima della 20ª settimana di gestazione (Donner *et al.*, 1994; Revello & Gerna, 2002; Hughes & Gyamfi-Bannerman, 2016). In presenza di un intervallo di almeno 8 settimane, è possibile considerare di eseguire l'amniocentesi anche prima di 20 settimane di gestazione (17-20 settimane), in quanto la sensibilità della procedura non sembra ridursi in modo statisticamente significativo rispetto ad epoche superiori a 20 settimane, come osservato in uno studio retrospettivo condotto in 338 donne in gravidanza con diagnosi di infezione primaria da CMV ed esito infettivo fetale o neonatale disponibile (84,2%, 16/19 gravidanze <20 settimane *vs.* 90,9%, 60/66 gravidanze ≥20 settimane; *p* 0,412) (Enders *et al.*, 2017). L'intervallo temporale tra il momento presunto dell'infezione materna e l'esecuzione dell'amniocentesi è importante perché sono necessarie almeno cinque settimane dopo l'infezione fetale per la replicazione nel rene di una quantità di virus rilevabile nel liquido amniotico. Rispettando i *cut-off* sopra indicati per l'esecuzione dell'amniocentesi, è possibile comunque osservare nel 5-15% dei casi la nascita di un neonato con infezione congenita da CMV dopo un risultato negativo per CMV DNA su liquido amniotico, per verosimile passaggio transplacentare ritardato del virus; questi neonati presentano generalmente un follow up senza sequele neurologiche o sordità neurosensoriale CMV-relati (Revello *et al.*, 2008; Bilavsky *et al.*, 2016).

L'alta carica virale nel liquido amniotico è stata valutata come marcatore di infezione sintomatica alla nascita, con risultati contraddittori (Lazzarotto *et al.*, 2000; Goegebuer *et al.*, 2009). La letteratura non appare concorde anche sul fatto che bassi valori di CMV DNA nel liquido amniotico possano assicurare in merito all'assenza di sintomi neurologici o sordità neurosensoriale alla nascita e nell'infanzia (Fabbri *et al.*, 2011; Bilavsky *et al.*, 2016; Leruez-Ville *et al.*, 2016a). Risultati contraddittori sono stati rilevati anche per il possibile ruolo di predizione di esiti neurologici avversi delle anomalie del sistema nervoso centrale (SNC) fetale identificate mediante neurosonografia fetale e risonanza magnetica (RM) *in utero*. Infatti, alcune anomalie neurosonografiche o alla RM possono essere presenti anche in feti con esito postnatale regolare. Al contrario, valutazioni neurosonografiche e di RM regolari durante la gravidanza si associano a basso rischio di difetti neurologici (Lipitz *et al.*, 2010; Lipitz *et al.*, 2013; Faure-Bardon *et al.*, 2019b). Il valore predittivo negativo combinato di neurosonografia e RM in utero normali dopo 30 settimane di gestazione per un'infezione asintomatica alla nascita in feti con infezione da CMV confermata all'amniocentesi è del 95% (Lipitz *et al.*, 2010). Una revisione sistematica con metanalisi ha valutato l'esito di feti con infezione congenita da CMV (es. confermata all'amniocentesi) e regolare ecografia al momento della diagnosi (26 studi osservazionali, 17 retrospettivi, 8 prospettici, 1 non specificato; n. 1,178 feti). La prevalenza di anomalie del SNC fetale in ecografie successive di follow-up è risultata del 4,4% (intervallo di confidenza; IC95% 1,4-8,8%; 32/523; 15 studi), mentre la prevalenza di anomalie del SNC fetale identificate con la RM antenatale o l'ecografia postnatale è stata del 5,8% (IC95% 1,9-11,5%; 19/357, 11 studi) e del 3,2% (IC95% 0,3-9,0%; 50/660, 17 studi), rispettivamente. Nei casi senza anomalie antenatali o postnatali, l'incidenza di infezione sintomatica dopo la nascita è risultata dell'1,5% (IC95% 0,7-2,7%; 6/548, 19 studi), con un tasso di anomalie del neurosviluppo del 3,1% (IC95% 1,6-5,1%; 16/550, 19 studi) e di sordità neurosensoriale del 6,5% (IC95% 3,8-10%; 36/550, 19 studi). I risultati di questo studio hanno mostrato un rischio di esito avverso postnatale minore rispetto a quanto riportato nei precedenti studi pubblicati che non avevano considerato il ruolo dell'*imaging* antenatale (Buca *et al.*, 2021). In caso di infezione fetale da CMV confermata all'amniocentesi, la valutazione di parametri laboratoristici sul sangue fetale ottenuto mediante cordocentesi, come il valore di piastrine e la carica virale, è stata riportata in grado di migliorare

la definizione della prognosi neonatale formulata in base all'*imaging* antenatale; in particolare, una conta piastrinica $>114,000/\text{mm}^3$ e un valore di CMV DNA nel sangue fetale $<4.93 \log_{10} \text{UI/mL}$, associati a ecografie fetali regolari, presentano un valore predittivo negativo per presenza di sintomi CMV-relati alla nascita di circa il 100% (Leruez-Ville *et al.*, 2016a; Benoist *et al.*, 2008).

Trattamento dell'infezione materna primaria per la prevenzione della trasmissione verticale del CMV e trattamento del feto con infezione da CMV confermata

Due studi clinici randomizzati multicentrici, in doppio cieco e controllati con placebo, hanno analizzato le immunoglobuline iperimmuni per la prevenzione della trasmissione transplacentare del CMV, riportando entrambi risultati negativi (Revello *et al.*, 2014b; Hughes *et al.*, 2021). Il primo studio è stato condotto in Italia e portato a termine, mentre il secondo studio, condotto negli Stati Uniti, è stato interrotto prematuramente su indicazione della Commissione di Sicurezza dello studio per evidenza di assenza di efficacia all'analisi *ad interim* dei dati. In particolare, lo studio italiano (Revello *et al.*, 2014b) ha reclutato 123 donne in gravidanza con diagnosi di infezione primaria da CMV tra 5 e 26 settimane di gestazione ed entro sei settimane dall'arruolamento, che sono state randomizzate a ricevere immunoglobuline iperimmuni (100 UI/kg peso corporeo, n. 61 donne) oppure placebo (soluzione fisiologica, n. 62) per via endovenosa ogni 4 settimane fino all'amniocentesi (se positiva) oppure sino a 36 settimane. Il tasso di CMV congenito è stato del 30% (18 feti/neonati su 61 donne) nel gruppo immunoglobuline *vs.* 44% (27 feti/neonati su 62 donne) nel gruppo placebo (differenza di 14 punti percentuali; IC95% da -3 a 31, p 0,13). Non si sono inoltre osservate differenze nella frequenza di CMV congenito sintomatico alla nascita tra i due gruppi. Lo studio statunitense (Hughes *et al.*, 2021) ha randomizzato 399 donne in gravidanza con diagnosi di infezione primaria da CMV entro 24 settimane di gestazione, a ricevere immunoglobuline iperimmuni (100 UI/kg peso corporeo, n. 203 donne) oppure placebo (soluzione fisiologica, n. 191) per via endovenosa ogni 4 settimane sino al parto (n. 5 donne con dati mancanti su esito primario composito: CMV congenito o morte fetale o neonatale in assenza di test per CMV). L'esito primario è stato osservato in 46/203 donne nel gruppo immunoglobuline *vs.* 37/191 nel gruppo placebo (22,7% *vs.* 19,4%; rischio relativo 1,17; IC95% da 0,80 a 1,72; p 0,42). Inoltre, non si sono osservate differenze tra i due gruppi di studio in relazione al tasso di sequele neurologiche gravi a 2 anni di vita (4,1% *vs.* 4,7%, p 0,69) (Hughes *et al.*, 2002). In uno studio con gruppo di controllo storico (n. 108), Kagan e colleghi hanno trattato 40 donne in gravidanza con diagnosi di infezione primaria da CMV entro 14 settimane con immunoglobuline iperimmuni ad alto dosaggio (200 UI/kg peso corporeo) per via endovenosa ogni 2 settimane sino all'amniocentesi (Kagan *et al.*, 2019). Il tasso di trasmissione virale valutato all'amniocentesi è stato di 1/40 casi (2,5%; IC95% 0-13,2%), mentre il tasso valutato alla nascita è stato di 3/40 (7,5%; IC95% 1,6-20,4%) *vs.* 38/108 (35,2%; IC95% 26,2-45,0%, $p < 0,0001$).

Il valaciclovir, profarmaco dell'aciclovir con maggiore disponibilità orale, presenta un buon profilo di sicurezza in gravidanza (Pasternak & Hviid, 2010). Al dosaggio di otto grammi al giorno nella donna in gravidanza raggiunge una concentrazione terapeutica nel liquido amniotico e nel sangue fetale (Jacquemard *et al.*, 2007). Uno studio clinico randomizzato in doppio cieco controllato con placebo ha recentemente valutato l'uso di valaciclovir in 90 donne in gravidanza con diagnosi di infezione primaria da CMV in epoca periconcezionale o nel primo trimestre (Shahar-Nissan *et al.*, 2020). Le donne sono state randomizzate a ricevere valaciclovir (8 g/die, n. 45 gravidanze singole) oppure placebo (n. 43 gravidanze singole e n. 2 gravidanze gemellari).

per via orale sino all'esecuzione dell'amniocentesi (21-22 settimane). L'esito primario, il tasso di infezione fetale da CMV valutato mediante PCR su liquido amniotico prelevato con amniocentesi, è risultato dell'11,1% (5/45) nel gruppo valaciclovir *vs.* 29,8% (14/47) nel gruppo placebo (OR 0,29; IC95% da 0,09 a 0,90; *p* 0,027). L'analisi distinta dei dati delle donne con infezione nel periodo periconcezionale e nel primo trimestre ha però mostrato la persistenza di efficacia del valaciclovir nella riduzione del tasso di infezione fetale solo per le donne con infezione nel primo trimestre (2/19 amniocentesi – 11% nel gruppo immunoglobuline *vs.* 11/23 amniocentesi – 48% nel gruppo placebo; *p* 0,020). Tale risultato è da ricondursi, secondo gli autori, al ritardo terapeutico – conseguente al ritardo diagnostico – più frequentemente presente nelle donne con infezione periconcezionale (tempo tra infezione materna e inizio trattamento: 63,4 giorni per infezione periconcezionale *vs.* 42,3 giorni per infezione del primo trimestre, *p*<0,0001). Lo studio non aveva potenza sufficiente per trarre conclusioni sugli esiti neonatali (Shahar-Nissan *et al.*, 2020). Gli stessi autori dello studio clinico randomizzato hanno successivamente confrontato in modo retrospettivo donne in gravidanza con infezione primaria periconcezionale e nel primo trimestre da CMV e trattate con valaciclovir entro 9 e 8 settimane dal momento presunto di infezione, rispettivamente, con il gruppo placebo dello studio randomizzato (Amir *et al.*, 2023). L'inizio più tempestivo della terapia antivirale si è dimostrato capace di ridurre in misura statisticamente significativa il tasso di passaggio transplacentare del CMV anche nel gruppo con infezione periconcezionale (0/59 amniocentesi positive in valaciclovir *vs.* 3/24 – 13% in placebo; OR 0,000; IC95% 0,0-0,97; *p* 0,02); anche in questo studio non sono disponibili dati sugli esiti neonatali. Uno studio retrospettivo caso-controllo, pubblicato successivamente allo studio randomizzato di Shahar-Nissan e colleghi e condotto in un singolo centro francese, ha riportato una riduzione del 68% del passaggio transplacentare del CMV (i.e., PCR su liquido amniotico positiva per CMV DNA) in caso di infezione materna primaria periconcezionale o nel primo trimestre trattate con valaciclovir 8 g/die (OR 0,32; IC95% 0,120-0,841; *p* 0,021) (Faure-Bardon *et al.*, 2021). In modo similare, uno studio retrospettivo multicentrico francese ha riportato una riduzione del 60% del tasso di infezione congenita da CMV confermata alla nascita in caso di infezione materna primaria in gravidanza (periconcezionale e qualsiasi trimestre) (OR 0,40; IC95% 0,18-0,90; *p* 0,029) (Egloff *et al.*, 2023).

Sia le immunoglobuline che il valaciclovir sono stati valutati in studi osservazionali o con gruppo di controllo storico per il trattamento delle donne in gravidanza con infezione fetale da CMV confermata all'amniocentesi (Nigro *et al.*, 2005; Leruez-Ville *et al.*, 2016b; Blazquez-Gamero *et al.*, 2019; Nigro *et al.*, 2008; Minsart *et al.*, 2018). Entrambi i trattamenti hanno mostrato un possibile beneficio nella riduzione della morbosità neonatale CMV-relata, anche se la qualità degli studi da cui deriva tale evidenza risulta molto bassa, come recentemente riportato in una revisione sistematica (Fitzpatrick *et al.*, 2022). Lo studio francese di Leruez-Ville e colleghi ha fornito dati di sicurezza e tolleranza della somministrazione del valaciclovir al dosaggio di 8 g/die (Leruez-Ville *et al.*, 2016b).

Recentemente è stata condotta una revisione sistematica con metanalisi (8 studi di diverso disegno, n. 618 donne) con lo scopo di valutare la sicurezza e l'efficacia della terapia antenatale con valaciclovir in donne in gravidanza con infezione primaria da CMV (D'Antonio *et al.*, 2022). Le donne trattate con valaciclovir hanno mostrato un minore rischio di infezione fetale da CMV, valutata mediante amniocentesi, rispetto le donne non trattate (3 studi, n. 325 feti, OR cumulativo 0,37; IC95% 0,21-0,64, *I*²=0%, *p*<0,001). Quando l'analisi è stata condotta stratificando per il momento di acquisizione dell'infezione materna in gravidanza, l'efficacia è stata rilevata solo per i casi con infezione nel primo trimestre (3 studi, 184 feti, OR cumulativo

0,34; IC95% 0,15-0,74). In caso di infezione fetale confermata mediante amniocentesi, le donne trattate con valaciclovir hanno mostrato una maggiore frequenza di infezione fetale asintomatica rispetto alle donne non trattate (2 studi, 132 feti, OR cumulativo 2,98; IC95% 1,18-7,55; $I^2=0\%$; p 0,021), mentre non sono state rilevate differenze per la frequenza di morte perinatale (p 0,923), interruzione volontaria di gravidanza (p 0,089), identificazione di anomalie fetali o neonatali all'imaging durante la gravidanza e alla nascita (p 0,934), e di sintomi CMV-relati nel neonato alla nascita. La qualità delle prove incluse nella revisione sistematica è stata valutata tramite metodo GRADE come molto bassa.

È stata segnalata, poco dopo l'inizio della terapia antivirale, la possibilità di sviluppare insufficienza renale acuta, con rapida risoluzione completa alla sospensione della terapia. L'effetto collaterale risulta prevalentemente associato alla schedula di somministrazione di 4 g/2 volte al giorno (in luogo di 2 g/4 volte al giorno). Per questo motivo, le donne in gravidanza in trattamento con valaciclovir devono essere sottoposte a uno stretto monitoraggio clinico-laboratoristico (Faure-Bardon *et al.*, 2021; Ville & Leruez-Ville, 2021; Khalil *et al.*, 2023).

In dicembre 2020, l'AIFA ha approvato l'inclusione del valaciclovir nell'elenco dei farmaci erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale per la prevenzione dell'infezione fetale da CMV nelle donne in gravidanza con infezione primaria periconcezionale o in gravidanza entro 24 settimane e per il trattamento in utero dell'infezione fetale da CMV (confermata mediante amniocentesi) con sintomi lievi-moderati (AIFA, determina n. 142618 del 16 dicembre 2020). In caso di infezione primaria periconcezionale o in gravidanza entro 24 settimane, il valaciclovir deve essere somministrato il più precocemente possibile rispetto al momento presunto di infezione materna, al dosaggio di 8 g/die (2 g/4 volte al giorno), e continuato sino a esito di amniocentesi negativo per CMV DNA o a 26 settimane in caso di mancata esecuzione di diagnosi prenatale invasiva.

Studi di costo-efficacia di differenti programmi di screening sierologico per CMV in gravidanza non sono stati condotti nel contesto italiano, ma sono disponibili per il contesto francese (Seror *et al.*, 2022; Perillaud-Dubois *et al.*, 2023). Il rapporto costo-efficacia di un programma di screening sierologico per CMV universale in gravidanza è strettamente dipendente dall'incidenza di infezione materna primaria da CMV, a sua volta dipendente dal tasso di sieroprevalenza nelle donne in gravidanza nell'area geografica presa in esame. In Francia, la sieroprevalenza per CMV in donne in gravidanza è del 60% circa (Leruez-Ville *et al.*, 2020); in Italia, i dati disponibili la attestano attorno al 70% (Barbi *et al.*, 2006; Dalmartello *et al.*, 2019; Piffer *et al.*, 2022; Ruffini *et al.*, 2014; De Paschale *et al.*, 2009; Puccio *et al.*, 2014). Un primo studio di costo-efficacia in Francia ha confrontato tre programmi di screening: su indicazione ecografica (es. segni ecografici suggestivi di infezione fetale), universale con due test sierologici a 7 e 12 settimane, e universale con due test sierologici a 7 e 12 settimane e terapia con valaciclovir in caso di infezione materna primaria nel primo trimestre di gravidanza (Seror *et al.*, 2022). Considerando 1 milione di donne in gravidanza, lo screening su base ecografica richiederebbe 172.401,54 euro con un tasso di diagnosi antenatale del 14,95%, lo screening universale 37.345.343,76 euro con un tasso di diagnosi antenatale del 94,15%, e lo screening universale con trattamento con valaciclovir 38.607.220,96 euro con una riduzione del 58,23% del tasso di neonati con disabilità grave o moderata CMV-relata. Uno studio ha confrontato quattro diverse strategie di screening sierologico: nessuno screening, screening *real-life* (25-50% delle donne in gravidanza), screening universale, e screening universale con terapia con valaciclovir in caso di infezione materna primaria nel primo trimestre di gravidanza. Il costo dei quattro programmi è risultato di 98,3,

106, 118,9, e 98,6 milioni di euro, rispettivamente (Perillaud-Dubois *et al.*, 2023). Lo screening universale associato a trattamento antivirale ha condotto a 893 euro risparmiati per infezione congenita prevenuta, ed è risultato costo-efficace rispetto allo screening *real-life*. In entrambi gli studi, l'uso del valaciclovir è stato considerato per infezioni materne primarie da CMV acquisite in epoca periconcezionale o nel primo trimestre di gravidanza (Seror *et al.*, 2022; Perillaud-Dubois *et al.*, 2023). La determina AIFA di dicembre 2020 prevede invece l'utilizzo del valaciclovir per la prevenzione del passaggio transplacentare del CMV in caso di infezione materna primaria periconcezionale o in gravidanza entro 24 settimane (AIFA, determina n. 142618 del 16 dicembre 2020).

Bibliografia di riferimento

- ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology). Practice bulletin no. 151: Cytomegalovirus, parvovirus B19, varicella zoster, and toxoplasmosis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2015 Jun;125(6):1510-1525.
- Adler SP. Molecular epidemiology of cytomegalovirus: viral transmission among children attending a day care center, their parents, and caretakers. *J Pediatr.* 1988 Mar;112(3):366-72.
- Adler SP, Finney JW, Manganello AM, Best AM. Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus by changing behaviors: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J.* 1996 Mar;15(3):240-6.
- Adler SP, Marshall B. Cytomegalovirus infections. *Pediatr Rev.* 2007 Mar;28(3):92-100.
- AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco). Determina del 16 dicembre 2020. Inserimento del medicinale «Valaciclovir» (originatore o biosimilare) nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale, per la prevenzione dell'infezione fetale e il trattamento della malattia fetale da citomegalovirus. (Determina n. 142618/2020, 20A07138). *Gazzetta Ufficiale -Serie Generale n. 322 del 30-12-2020*.
- 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.
- Balegamire SJ, McClymont E, Croteau A, Dodin P, Gantt S, Besharati AA, Renaud C, Mâsse B, Boucoiran I. Prevalence, incidence, and risk factors associated with cytomegalovirus infection in healthcare and childcare worker: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2022 Jun 27;11(1):131.
- Barber V, Calvert A, Vandrevalla T, Star C, Khalil A, Griffiths P, Heath PT, Jones CE. Prevention of Acquisition of Cytomegalovirus Infection in Pregnancy Through Hygiene-based Behavioral Interventions: A Systematic Review and Gap Analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2020 Oct;39(10):949-954.
- Barbi M, Binda S, Primache V, Clerici D. Congenital cytomegalovirus infection in a northern Italian region. NEOCMV Group. *Eur J Epidemiol.* 1998 Dec;14(8):791-6.
- Barbi M, Binda S, Caroppo S, Calvario A, Germinario C, Bozzi A, Tanzi ML, Veronesi L, Mura I, Piana A, Solinas G, Pugni L, Bevilacqua G, Mosca F. Multicity Italian study of congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2006 Feb;25(2):156-9.
- Bartlett AW, McMullan B, Rawlinson WD, Palasanthiran P. Hearing and neurodevelopmental outcomes for children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: A systematic review. *Rev Med Virol.* 2017 Sep 6. doi: 10.1002/rmv.1938.

■ Appendice SNLG 1/2023 Pt. 1

- Benoist G, Salomon LJ, Jacquemard F, Daffos F, Ville Y. The prognostic value of ultrasound abnormalities and biological parameters in blood of fetuses infected with cytomegalovirus. *BJOG*. 2008 Jun;115(7):823-9.
- Benou S, Dimitriou G, Papaevangelou V, Gkentzi D. Congenital cytomegalovirus infection: do pregnant women and healthcare providers know enough? A systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022 Dec;35(25):6566-6575.
- Berth M, Grangeot-Keros L, Heskia F, Dugua JM, Vauloup-Fellous C. Analytical issues possibly affecting the performance of commercial human cytomegalovirus IgG avidity assays. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014 Sep;33(9):1579-84.
- 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.
- Blázquez-Gamero D, Galindo Izquierdo A, Del Rosal T, Baquero-Artigao F, Izquierdo Méndez N, Soriano-Ramos M, Rojo Conejo P, González-Tomé MI, García-Burguillo A, Pérez Pérez N, Sánchez V, Ramos-Amador JT, De la Calle M. Prevention and treatment of fetal cytomegalovirus infection with cytomegalovirus hyperimmune globulin: a multicenter study in Madrid. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019 Feb;32(4):617-625.
- Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, Stagno S, Alford CA. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis J*. 1992 Feb;11(2):93-9.
- Boucoiran I, Yudin M, Poliquin V, Caddy S, Gantt S, Castillo E. Corrigendum to 'Guideline No. 420: Cytomegalovirus Infection in Pregnancy' [Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada 43/7 (2021) 893-908]. *J Obstet Gynaecol Can*. 2021 Dec;43(12):1466.
- Britt W. Cytomegalovirus. In: *Infectious Diseases of Fetus and Newborn*. Chapter 23. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company; 2011. p. 706-755.
- Buca D, Di Mascio D, Rizzo G, Giancotti A, D'Amico A, Leombroni M, Makatsarya A, Familiari A, Liberati M, Nappi L, Flacco ME, Manzoli L, Salomon LJ, Scambia G, D'Antonio F. Outcome of fetuses with congenital cytomegalovirus infection and normal ultrasound at diagnosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021 Apr;57(4):551-559.
- Canfield D, Gabby L, Vaziri Fard E, Gyamfi-Bannerman C. Cytomegalovirus in Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2023 Jun;50(2):263-277.
- Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol*. 2010 Jul;20(4):202-13.
- Calvert A, Vandrevale T, Parsons R, Barber V, Book A, Book G, Carrington D, Greening V, Griffiths P, Hake D, Khalil A, Luck S, Montague A, Star C, Ster IC, Wood S, Heath PT, Jones CE. Changing knowledge, attitudes and behaviours towards cytomegalovirus in pregnancy through film-based antenatal education: a feasibility randomised controlled trial of a digital educational intervention. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021 Aug 18;21(1):565.
- Chatzakis C, Ville Y, Makrydimas G, Dinas K, Zavlanos A, Sotiriadis A. Timing of primary maternal cytomegalovirus infection and rates of vertical transmission and fetal consequences. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Dec;223(6):870-883.e11.
- Collinet P, Subtil D, Houfflin-Debauge V, Kacet N, Dewilde A, Puech F. Routine CMV screening during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004 May 10;114(1):3-11.
- Cordier AG, Guitton S, Vauloup-Fellous C, Grangeot-Keros L, Benachi A, Picone O. Awareness and knowledge of congenital cytomegalovirus infection among health care providers in France. *J Clin Virol*. 2012 Oct;55(2):158-63.

- D'Antonio F, Marinceu D, Prasad S, Khalil A. Effectiveness and safety of prenatal valacyclovir for congenital cytomegalovirus infection: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023 Apr;61(4):436-444.
- Dalmartello M, Parazzini F, Pedron M, Pertile R, Collini L, La Vecchia C, Piffer S. Coverage and outcomes of antenatal tests for infections: a population based survey in the Province of Trento, Italy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 Jun;32(12):2049-2055.
- Davis NL, King CC, Kourtis AP. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Birth Defects Res.* 2017 Mar 15;109(5):336-346.
- Delforge ML, Costa E, Brancart F, Goldman D, Montesinos I, Zaytouni S, Marchant A, Donner C. Presence of Cytomegalovirus in urine and blood of pregnant women with primary infection might be associated with fetal infection. *J Clin Virol.* 2017 May;90:14-17.
- Department of Health and Aged Care. *Pregnancy Care Guidelines. Cytomegalovirus.* 2019.
- De Paschale M, Agrappi C, Manco MT, Paganini A, Clerici P. Incidence and risk of cytomegalovirus infection during pregnancy in an urban area of Northern Italy. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2009;2009:206505.
- de Vries JJ, van Zwet EW, Dekker FW, Kroes AC, Verkerk PH, Vossen AC. The apparent paradox of maternal seropositivity as a risk factor for congenital cytomegalovirus infection: a population-based prediction model. *Rev Med Virol.* 2013 Jul;23(4):241-9.
- Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol.* 2007 Sep-Oct;17(5):355-63.
- Egloff C, Sibiude J, Vauloup-Fellous C, Benachi A, Bouthry E, Biquard F, Hawkins-Villareal A, Houhou-Fidouh N, Mandelbrot L, Vivanti AJ, Picone O. New data on efficacy of valacyclovir in secondary prevention of maternal-fetal transmission of cytomegalovirus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023 Jan;61(1):59-66.
- 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.
- Faure-Bardon V, Magny JF, Parodi M, Couderc S, Garcia P, Maillotte AM, Benard M, Pinquier D, Astruc D, Patural H, Pladys P, Parat S, Guillois B, Garenne A, Bussi eres L, Guillemot T, Stirnemann J, Ghout I, Ville Y, Leruez-Ville M. Sequelae of congenital cytomegalovirus following maternal primary infections are limited to those acquired in the first trimester of pregnancy. *Clin Infect Dis.* 2019 Oct 15;69(9):1526-1532.
- Faure-Bardon V, Millischer AE, Deloison B, Sonigo P, Gr event D, Salomon L, Stirnemann J, Nicloux M, Magny JF, Leruez-Ville M, Ville Y. Refining the prognosis of fetuses infected with Cytomegalovirus in the first trimester of pregnancy by serial prenatal assessment: a single-centre retrospective study. *BJOG.* 2020 Feb;127(3):355-362.
- Faure-Bardon V, Fourgeaud J, Stirnemann J, Leruez-Ville M, Ville Y. Secondary prevention of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir following maternal primary infection in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 Oct;58(4):576-581.
- Fitzpatrick A, Cooper C, Vasilunas N, Ritchie B. Describing the Impact of Maternal Hyperimmune Globulin and Valacyclovir on the Outcomes of Cytomegalovirus Infection in Pregnancy: A Systematic Review. *Clin Infect Dis.* 2022 Oct 12;75(8):1467-1480.
- Fowler KB, Stagno S, Pass RF, Britt WJ, Boll TJ, Alford CA. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med.* 1992 Mar 5;326(10):663-7.

■ Appendice SNLG 1/2023 Pt. 1

- Fowler KB, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection and hearing deficit. *J Clin Virol.* 2006;35(2):226-231.
- Fowler KB, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus infection. *Semin Perinatol.* 2018;42(3):149-154.
- Foulon I, De Brucker Y, Buyl R, *et al.* Hearing loss with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics.* 2019;144(2):e20183095. doi:10.1542/peds.2018-3095
- Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); Hughes BL, Gyamfi-Bannerman C. Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Jun;214(6):B5-B11.
- Hughes BL, Clifton RG, Rouse DJ, Saade G, Dinsmoor MJ, Reddy UM, Pass R, Allard D, Mallett G, Fette LM, Gyamfi-Bannerman C, Varner MW, Goodnight WH, Tita ATN, Costantine MM, Swamy GK, Gibbs RS, Chien EK, Chauhan SP, El-Sayed YY, Casey BM, Parry S, Simhan HN, Napolitano PG, Macones GA; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. A Trial of Hyperimmune Globulin to Prevent Congenital Cytomegalovirus Infection. *N Engl J Med.* 2021 Jul 29;385(5):436-444.
- Hughes BL. Randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus (CMV): 2-year outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;S2. 10.1016/j.ajog.2021.11.036
- Istituto Superiore di Sanità. EpiCentro – L'epidemiologia per la sanità pubblica. Citomegalovirus. Roma: ISS; 2020.
- Italia. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 10 settembre 1998. Aggiornamento del decreto ministeriale 6 marzo 1995 concernente l'aggiornamento del decreto ministeriale 14 aprile 1984 recante protocolli di accesso agli esami di laboratorio e di diagnostica strumentale per le donne in stato di gravidanza ed a tutela della maternità. *Gazzetta Ufficiale, Serie Generale n. 245, 20 ottobre 1998.*
- Jacquemard F, Yamamoto M, Costa JM, Romand S, Jaqz-Aigrain E, Dejean A, Daffos F, Ville Y. Maternal administration of valaciclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection. *BJOG.* 2007 Sep;114(9):1113-21.
- Kagan KO, Enders M, Schampera MS, Baeumel E, Hoopmann M, Geipel A, Berg C, Goelz R, De Catte L, Wallwiener D, Brucker S, Adler SP, Jahn G, Hamprecht K. Prevention of maternal-fetal transmission of cytomegalovirus after primary maternal infection in the first trimester by biweekly hyperimmunoglobulin administration. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Mar;53(3):383-389.
- 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.
- Khalil A, Heath PT, Jones CE, *et al.*, on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Scientific Impact Paper No. 56: Congenital Cytomegalovirus Infection: Update on Screening, Diagnosis and Treatment (2nd edition). Peer review draft – June 2023
- Korndewal MJ, Oudesluys-Murphy AM, Kroes ACM, van der Sande MAB, de Melker HE, Vossen ACTM. Long-term impairment attributable to congenital cytomegalovirus infection: a retrospective cohort study. *Dev Med Child Neurol.* 2017 Dec;59(12):1261-1268.
- Kurath S, Halwachs-Baumann G, Müller W, Resch B. Transmission of cytomegalovirus via breast milk to the prematurely born infant: a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2010 Aug;16(8):1172-8.
- Lazzaro A, Vo ML, Zeltzer J, Rawlinson W, Nassar N, Daly K, Lainchbury A, Shand A. Knowledge of congenital cytomegalovirus (CMV) in pregnant women in Australia is low, and improved with education. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2019 Dec;59(6):843-849.
- Lazzarotto T, Blázquez-Gamero D, Delforge ML, Foulon I, Luck S, Modrow S, Leruez-Ville M. Congenital Cytomegalovirus Infection: A Narrative Review of the Issues in Screening and Management From a Panel of European Experts. *Front Pediatr.* 2020 Jan 31;8:13.

- Leruez-Ville M, Stirnemann J, Sellier Y, Guilleminot T, Dejean A, Magny JF, Couderc S, Jacquemard F, Ville Y. Feasibility of predicting the outcome of fetal infection with cytomegalovirus at the time of prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Sep;215(3):342.e1-9.
- Leruez-Ville M, Ghout I, Bussi eres L, Stirnemann J, Magny JF, Couderc S, Salomon LJ, Guilleminot T, Aegerter P, Benoist G, Winer N, Picone O, Jacquemard F, Ville Y. In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valgacyclovir in a multicenter, open-label, phase II study. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Oct;215(4):462.e1-462.e10.
- Leruez-Ville M, Foulon I, Pass R, Ville Y. Cytomegalovirus infection during pregnancy: state of the science. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Sep;223(3):330-349.
- Lilleri D, Tassis B, Pugni L, Ronchi A, Pietrasanta C, Spinillo A, Arossa A, Achille C, Vergani P, Ornaghi S, Riboni S, Cavoretto P, Candiani M, Gaeta G, Prefumo F, Fratelli N, Fichera A, Vignali M, Barbasetti Di Prun A, Fabbri E, Cetin I, Locatelli A, Consonni S, Rutolo S, Miotto E, Savasi V, Di Giminiani M, Cromi A, Binda S, Fiorina L, Furione M, Cassinelli G, Klersy C; CHILd Study Group. Prevalence, Outcome, and Prevention of Congenital Cytomegalovirus Infection in Neonates Born to Women With Preconception Immunity (CHILd Study). *Clin Infect Dis*. 2023 Feb 8;76(3):513-520.
- 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.
- 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.
- Maltezou PG, Kourlaba G, Kourkouni E, Luck S, Bl  zquez-Gamero D, Ville Y, Lilleri D, Dimopoulou D, Karalexi M, Papaevangelou V. Maternal type of CMV infection and sequelae in infants with congenital CMV: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol*. 2020 Aug;129:104518.
- Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK. The “silent” global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev*. 2013 Jan;26(1):86-102.
- Marshall BC, Adler SP. The frequency of pregnancy and exposure to cytomegalovirus infections among women with a young child in day care. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Feb;200(2):163.e1-5.
- Mazzitelli M, Miceli M, Votino C, Visconti F, Quaresima P, Strazzulla A, Torti C, Zullo F. Knowledge of Human Cytomegalovirus Infection and Prevention in Pregnant Women: A Baseline, Operational Survey. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2017;2017:5495927.
- Mercorelli B, Lembo D, Pal   G, Loregian A. Early inhibitors of human cytomegalovirus: state-of-art and therapeutic perspectives. *Pharmacol Ther*. 2011 Sep;131(3):309-29.
- ISS-SNLG. Gravidanza fisiologica. Aggiornamento 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanit  ; 2011. (Linea Guida 20).
- Minsart AF, Smiljkovic M, Renaud C, Gagn   MP, Lamarre V, Kakkar F, Boucher M, Boucoiran I. Use of Cytomegalovirus-Specific Hyperimmunoglobulins in Pregnancy: A Retrospective Cohort. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018 Nov;40(11):1409-1416.
- Murph JR, Baron JC, Brown CK, Ebelhack CL, Bale JF Jr. The occupational risk of cytomegalovirus infection among day-care providers. *JAMA*. 1991 Feb 6;265(5):603-8.
- Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, Moura Brito RM, de Lima Isaac M, de Carvalho e Oliveira PF, Boppana S, Britt WJ. Birth prevalence and natural history of congenital cytomegalovirus infection in a highly seroimmune population. *Clin Infect Dis*. 2009 Aug 15;49(4):522-8.

■ Appendix SNLG 1/2023 Pt. 1

- Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, Aragon DC, Duarte G, Fowler KB, Boppana S, Britt WJ. Seroconversion for Cytomegalovirus Infection During Pregnancy and Fetal Infection in a Highly Seropositive Population: “The BraCHS Study”. *J Infect Dis.* 2018 Sep 8;218(8):1200-1204.
- NICE. Antenatal care. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2021. (NG201)
- Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM; Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med.* 2005 Sep 29;353(13):1350-62.
- Nigro G, La Torre R, Pentimalli H, Taverna P, Lituania M, de Tejada BM, Adler SP. Regression of fetal cerebral abnormalities by primary cytomegalovirus infection following hyperimmunoglobulin therapy. *Prenat Diagn.* 2008 Jun;28(6):512-7.
- Papaevangelou V, Christoni Z, Vliora C, Kottaridi C, Fotiou A, Malamitsi-Puchner A, Mentis A, Karakitsos P, Syggelou A. Neonatal screening for congenital CMV infection stresses the importance of maternal nonprimary infection even in an area where prenatal serology testing is common. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 Jun;32(11):1901-1904.
- Pass RF, Fowler KB, Boppana SB, Britt WJ, Stagno S. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome. *J Clin Virol.* 2006 Feb;35(2):216-20.
- Pass RF, Hutto C, Ricks R, Cloud GA. Increased rate of cytomegalovirus infection among parents of children attending day-care centers. *N Engl J Med.* 1986 May 29;314(22):1414-8.
- Pasternak B, Hviid A. Use of acyclovir, valacyclovir, and famciclovir in the first trimester of pregnancy and the risk of birth defects. *JAMA.* 2010 Aug 25;304(8):859-66.
- Gruppo multidisciplinare “Malattie Infettive in ostetricia-ginecologia e neonatologia”. Percorsi diagnostico-assistenziali in Ostetricia-Ginecologia e Neonatologia. Cytomegalovirus. Milano: Società Italiana di Neonatologia; 2012.
- Pereboom MT, Manniën J, Spelten ER, Schellevis FG, Hutton EK. Observational study to assess pregnant women’s knowledge and behaviour to prevent toxoplasmosis, listeriosis and cytomegalovirus. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013 Apr 30;13:98.
- Pereboom MT, Manniën J, Spelten ER, Hutton EK, Schellevis FG. Maternal cytomegalovirus infection prevention: the role of Dutch primary care midwives. *Midwifery.* 2014 Dec;30(12):1196-201.
- Périllaud-Dubois C, Hachicha-Maalej N, Lepers C, Letamendia E, Teissier N, Cousien A, Sibiude J, Deuffic-Burban S, Vauloup-Fellous C, Picone O. Cost-effectiveness of screening and valacyclovir-based treatment strategies for first-trimester cytomegalovirus primary infection in pregnant women in France. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023 Oct;62(4):573-584.
- Pesch MH, Saunders NA, Abdelnabi S. Cytomegalovirus Infection in Pregnancy: Prevention, Presentation, Management and Neonatal Outcomes. *J Midwifery Womens Health.* 2021 May;66(3):397-402.
- Piffer S, Pertile R, Pedron M., *et al.* Monitoring viral infections in pregnancy by birth certificate attendance. The experience of province of Trento – Italy. *Italian Journal of Gynaecology and Obstetrics* 2022;34(2):62-70.
- Plosa EJ, Esbenshade JC, Fuller MP, Weitkamp JH. Cytomegalovirus infection. *Pediatr Rev.* 2012 Apr;33(4):156-63.
- Plotkin SA, Wang D, Oualim A, Diamond DJ, Kotton CN, Mossman S, Carfi A, Anderson D, Dormitzer PR. The Status of Vaccine Development Against the Human Cytomegalovirus. *J Infect Dis.* 2020 Mar 5;221(Suppl 1):S113-S122.

- Price SM, Bonilla E, Zador P, Levis DM, Kilgo CL, Cannon MJ. Educating women about congenital cytomegalovirus: assessment of health education materials through a web-based survey. *BMC Womens Health*. 2014 Nov 30;14:144.
- Puccio G, Cajozzo C, Canduscio LA, Cino L, Romano A, Schimmenti MG, Giuffrè M, Corsello G. Epidemiology of Toxoplasma and CMV serology and of GBS colonization in pregnancy and neonatal outcome in a Sicilian population. *Ital J Pediatr*. 2014 Feb 22;40:23.
- Puhakka L, Lappalainen M, Lönnqvist T, Niemensivu R, Lindahl P, Nieminen T, Seuri R, Nupponen I, Pati S, Boppana S, Saxen H. The Burden of Congenital Cytomegalovirus Infection: A Prospective Cohort Study of 20 000 Infants in Finland. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2019 Jul 1;8(3):205-212.
- Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T, Alain S, Daly K, Doutré S, Gibson L, Giles ML, Greenlee J, Hamilton ST, Harrison GJ, Hui L, Jones CA, Palasanthiran P, Schleiss MR, Shand AW, van Zuylen WJ. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis*. 2017 Jun;17(6):e177-e188.
- Revello MG, Percivalle E, Zannino M, Rossi V, Gerna G. Development and evaluation of a capture ELISA for IgM antibody to the human cytomegalovirus major DNA binding protein. *J Virol Methods*. 1991 Dec;35(3):315-29.
- Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clin Microbiol Rev*. 2002 Oct;15(4):680-715.
- Revello MG, Furione M, Zavattoni M, Tassis B, Nicolini U, Fabbri E, Gerna G. Human cytomegalovirus (HCMV) DNAemia in the mother at amniocentesis as a risk factor for iatrogenic HCMV infection of the fetus. *J Infect Dis*. 2008 Feb 15;197(4):593-6.
- Revello MG, Furione M, Rognoni V, Arossa A, Gerna G. Cytomegalovirus DNAemia in pregnant women. *J Clin Virol*. 2014 Dec;61(4):590-2.
- Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, Spinillo A, Ferrazzi E, Kustermann A, Guaschino S, Vergani P, Todros T, Frusca T, Arossa A, Furione M, Rognoni V, Rizzo N, Gabrielli L, Klersy C, Gerna G; CHIP Study Group. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *N Engl J Med*. 2014 Apr 3;370(14):1316-26.
- 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.
- Ruffini E, Compagnoni L, Tubaldi L, Infriccioli G, Vianelli P, Genga R, Bonifazi V, Dieni A, Guerrini D, Basili G, Salvatori P, DeColli R, Leone L, Gesuita R. Le infezioni congenite e perinatali nella regione Marche (Italia). Studio epidemiologico e differenze tra gruppi etnici [Congenital and perinatal infections in the Marche region (Italy): an epidemiological study and differences between ethnic groups]. *Infez Med*. 2014 Sep;22(3):213-21.
- Sarasini A, Arossa A, Zavattoni M, Fornara C, Lilleri D, Spinillo A, Baldanti F, Furione M. Pitfalls in the Serological Diagnosis of Primary Human Cytomegalovirus Infection in Pregnancy Due to Different Kinetics of IgM Clearance and IgG Avidity Index Maturation. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Feb 26;11(3):396.
- Sartori P, Egloff C, Hcini N, Vauloup Fellous C, Périllaud-Dubois C, Picone O, Pomar L. Primary, Secondary, and Tertiary Prevention of Congenital Cytomegalovirus Infection. *Viruses*. 2023 Mar 23;15(4):819.

■ Appendice SNLG 1/2023 Pt. 1

- Sellier Y, Guilleminot T, Ville Y, Leruez-Ville M. Comparison of the LIAISON® CMV IgG Avidity II and the VIDAS® CMV IgG Avidity II assays for the diagnosis of primary infection in pregnant women. *J Clin Virol.* 2015 Nov;72:46-8.
- Seror V, Leruez-Ville M, Özek A, Ville Y. Leaning towards Cytomegalovirus serological screening in pregnancy to prevent congenital infection: a cost-effectiveness perspective. *BJOG.* 2022 Jan;129(2):301-312.
- 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.
- Shand AW, Luk W, Nassar N, Hui L, Dyer K, Rawlinson W. Cytomegalovirus (CMV) infection and pregnancy-potential for improvements in Australasian maternity health providers' knowledge. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018 Oct;31(19):2515-2520.
- Simonazzi G, Cervi F, Zavatta A, Pellizzoni L, Guerra B, Mastroroberto M, Morselli-Labate AM, Gabrielli L, Rizzo N, Lazzarotto T. Congenital Cytomegalovirus Infection: Prognostic Value of Maternal DNAemia at Amniocentesis. *Clin Infect Dis.* 2017 Jan 15;64(2):207-210.
- Ssentongo P, Hehnly C, Birungi P, Roach MA, Spady J, Fronterre C, Wang M, Murray-Kolb LE, Al-Shaar L, Chinchilli VM, Broach JR, Ericson JE, Schiff SJ. Congenital Cytomegalovirus Infection Burden and Epidemiologic Risk Factors in Countries With Universal Screening: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2021 Aug 2;4(8):e2120736.
- Thackeray R, Magnusson BM. Women's attitudes toward practicing cytomegalovirus prevention behaviors. *Prev Med Rep.* 2016 Sep 28;4:517-524.
- Thackeray R, Magnusson BM, Christensen EM. Effectiveness of message framing on women's intention to perform cytomegalovirus prevention behaviors: a cross-sectional study. *BMC Womens Health.* 2017 Dec 20;17(1):134.
- Vauloup-Fellous C, Picone O, Cordier AG, Parent-du-Châtelet I, Senat MV, Frydman R, Grangeot-Keros L. 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 Dec;46 Suppl 4:S49-53.
- Ville Y, Leruez-Ville M. Renal toxicity of high-dosage valacyclovir for secondary prevention of congenital cytomegalovirus infection: a dose regimen-related issue. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 Oct;58(4):637-638.
- Willame A, Blanchard-Rohner G, Combescure C, Irion O, Posfay-Barbe K, Martinez de Tejada B. Awareness of Cytomegalovirus Infection among Pregnant Women in Geneva, Switzerland: A Cross-sectional Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2015 Dec 2;12(12):15285-97.
- Wizman S, Lamarre V, Coic L, Kakkar F, Le Meur JB, Rousseau C, Boucher M, Tapiero B. Awareness of cytomegalovirus and risk factors for susceptibility among pregnant women, in Montreal, Canada. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016 Mar 15;16:54.
- Zammarchi L, Lazzarotto T, Di Tommaso M, Tomasoni L, Pasquini L, Galli L, Simonazzi G, Castelli F, Borchì B, Campolmi I, Ornaghi S, Bartoloni A, Andreoni M, Pagano I, Petraglia S, Ramenghi L, Clerici P, Tavio M, Trotta M. Valacyclovir for prevention and treatment of fetal CMV infection: inclusion in the Law 648/96 list and launch of the Italian multicentre observational prospective study "MEGAL-ITALI". *Infez Med.* 2021 Jun 1;29(2):299-303.
- Zavattoni M, Furione M, Lanzarini P, Arossa A, Rustico M, Tassis B, Piralla A, Baldanti F. Monitoring of human cytomegalovirus DNAemia during primary infection in transmitter and non-transmitter mothers. *J Clin Virol.* 2016 Sep;82:89-93.

Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, Jabbar F, Smith C, Devleesschauwer B, Griffiths P. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2019 May;29(3):e2034.

Epatite B (HBV)

Quesito

Alle donne in gravidanza dovrebbe essere offerto lo screening del virus dell'epatite B (HBV) soltanto nel primo trimestre, soltanto nel terzo trimestre oppure sia nel primo trimestre sia nel terzo trimestre?

Quesito presente in "Antenatal care" (NICE, 2021)	No
Revisione sistematica di riferimento	1 (Henderson <i>et al.</i> , 2019)
Studi pubblicati successivamente alla revisione sistematica di riferimento e inclusi	0
Tipologia studi inclusi	—

Quesito

Alle donne in gravidanza sieronegative per HBV dovrebbe essere offerta la vaccinazione anti HBV??

Quesito presente in "Antenatal care" (NICE, 2021)	No
Revisione sistematica di riferimento	No
Studi pubblicati successivamente alla revisione sistematica di riferimento e inclusi	—
Tipologia studi inclusi	—

Descrizione narrativa delle prove

Né la revisione sistematica di Henderson *et al.* (2019) né la successiva revisione rapida condotta per questa LG hanno identificato studi comparativi sul beneficio dello screening sierologico per il virus dell'epatite B (HBV) soltanto nel primo trimestre, soltanto nel terzo trimestre oppure sia nel primo trimestre sia nel terzo trimestre. Non sono stati inoltre identificati nuovi studi che abbiano valutato sicurezza, efficacia e benefici legati alla vaccinazione anti HBV nelle donne sieronegative in gravidanza.

Le prove selezionate per il primo quesito derivano dalla consultazione della bibliografia degli articoli prodotti dalla revisione rapida della letteratura e dai documenti di altre agenzie di salute pubblica e società scientifiche; le prove selezionate per il secondo quesito derivano dalla consultazione della bibliografia dei documenti di altre agenzie di salute pubblica e società scientifiche e degli articoli individuati dalla revisione rapida – limitata alle banche dati Medline-PubMed, ClinicalTrials.gov e Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) – di revisioni sistematiche e studi clinici controllati randomizzati pubblicati tra il 1° gennaio 2015 e l'8 febbraio 2023.

ACOG (2023) e CDC (2023; Schillie *et al.*, 2018) raccomandano che a tutte le donne in gravidanza venga offerto, in occasione della prima visita prenatale, lo screening per HBV con ricerca di HBsAg, a prescindere dallo stato vaccinale (ACOG, 2023); raccomandano inoltre

l'offerta aggiuntiva a tutte le persone adulte dello screening con test per HBsAg, anti-HBc e anti-HBs per poter identificare e distinguere le persone con infezione in atto, quelle con risoluzione dell'infezione (quindi suscettibile di riattivazione), quelle suscettibili e quelle in cui la vaccinazione è stata efficace. In assenza di prove di efficacia, le raccomandazioni derivano dal consenso fra esperti dei panel delle agenzie di salute pubblica/società scientifiche.

Una revisione sistematica e metanalisi (1 RCT, 4 non RCT e 5 serie di casi, n. 599) ha osservato che il tenofovir, somministrato durante il secondo o terzo trimestre di gravidanza in donne con carica virale > 200.000 UI/mL, in associazione con immunoglobuline e vaccinazione, riduce il rischio di infezione neonatale (OR 0,23; IC95% 0,10-0,52; $p < 0,001$) (Hyun *et al.*, 2017). Anche una precedente revisione sistematica di studi osservazionali e trial clinici (10 RCT e 16 non-RCT, n. 3.622) ha osservato una associazione fra terapia antivirale e riduzione della trasmissione materno-fetale (sieropositività HBsAg a 6-12 mesi: RR 0,3; IC95% 0,2-0,4; sieropositività HBV DNA: RR 0,3; IC95% 0,2-0,5), non rilevando inoltre un aumento del rischio di esiti materni e feto-neonatali avversi (Brown *et al.*, 2016).

In una coorte di 1.504 coppie madre-bambino (11 studi controllati non randomizzati), la somministrazione nel terzo trimestre di una terapia antivirale (tenofovir, lamivudina o telbivudina) è risultata associata a una riduzione statisticamente significativa del rischio di trasmissione materno-fetale (RR 0,32; IC95% 0,23-0,46) (Ioannou *et al.*, 2011).

Anche una revisione sistematica e metanalisi di 129 studi (WHO 2020), volta a valutare l'efficacia della profilassi antivirale nella riduzione del rischio di trasmissione di HBV al feto, mostra un effetto protettivo della terapia, indipendentemente dal farmaco utilizzato (tenofovir 300 mg: OR 0,16 e IC95% 0,10-0,26; lamivudina 100 mg: OR 0,17 e IC95% 1,13-0,22, telbivudina 600 mg: OR 0,10 e IC95% 0,08- 0,13). Tuttavia, considerati l'elevato rischio di farmaco resistenza connessa a lamivudina e telbivudina e il ridotto rischio connesso a tenofovir, quest'ultimo viene considerato il trattamento di scelta.

Diciannove studi (5 RCT e 14 non RCT) hanno valutato l'efficacia del tenofovir 300 mg rispetto a nessun trattamento nel rischio di trasmissione di HBV al feto (WHO, 2020). L'utilizzo di tenofovir ha ridotto la frequenza di trasmissione di HBV al feto (OR 0,16; IC95% 0,10-0,26). Risultati simili si ottengono prendendo in considerazione i soli RCT (OR 0,10; IC95% 0,03-0,35) o i soli non RCT (OR 0,17; IC95% 0,10-0,29). Il tenofovir si è dimostrato efficace anche quando la trasmissione al neonato veniva valutata attraverso la ricerca del DNA virale a 6-12 mesi di vita (OR 0,08; IC95% 0,03-0,19). La metanalisi ha dimostrato che il rischio di trasmissione dell'HBV al neonato – definita come presenza di HBsAg a 6-12 mesi di vita – diminuisce in modo simile quando la somministrazione avviene nel secondo o terzo trimestre (rispettivamente OR 0,14; IC95% 0,04-0,48 e OR 0,21; IC95% 0,12-0,36). L'esiguità (n. <3) di studi condotti nel primo trimestre non ha consentito di valutare l'efficacia del trattamento a questa età gestazionale.

Le prove disponibili sono tra loro discordi nella valutazione del rischio di ridotta mineralizzazione ossea a un anno di vita del neonato associato alla somministrazione di tenofovir in gravidanza. Uno studio controllato randomizzato non ha rilevato differenze statisticamente significative tra i feti esposti e quelli non esposti al farmaco (n. 62 *vs.* n. 53; 0,32 (DS $\pm$ 0,04) e 0,33 (DS $\pm$ 0,04), rispettivamente) (WHO, 2020); diversamente, uno studio osservazionale ha rilevato una riduzione statisticamente significativa del 12% nel contenuto di minerali nell'apparto locomotore dei feti esposti (n. 74) rispetto ai non esposti (n. 69) (56,0 grammi *vs.* 63,8 grammi; p 0,002) (Siberry *et al.*, 2015).

Nel caso in cui non si disponga del risultato relativo alla ricerca di HBsAg nella madre, ma siano presenti elementi suggestivi di infezione materna (come presenza di DNA virale, positività HBeAg o infezione cronica da HBV), il neonato dovrebbe essere considerato e trattato come nato da madre HBsAg positiva (Schillie *et al.*, 2018). La somministrazione di immunoglobuline entro 12 ore dalla nascita si è dimostrata efficace nel ridurre la trasmissione perinatale di HBV e nel garantire una protezione temporanea (3-6 mesi) (Beasley *et al.*, 1983). Una metanalisi di 10 RCT ha confrontato il rischio di trasmissione attraverso la sola vaccinazione nel neonato e attraverso l'abbinamento vaccinazione e immunoglobuline, rilevando una riduzione maggiore in questo ultimo caso (RR 0,54; IC95% 0,41-0,73) (Lee *et al.*, 2016).

Le conoscenze sulla sicurezza dei farmaci antivirali durante l'allattamento sono ancora limitate, ma studi sul loro utilizzo in donne HIV positive non hanno rilevato danni nei bambini allattati durante il trattamento (Terrault *et al.*, 2016). Uno studio di trenta coppie madre-bambino ha osservato che la concentrazione di lamivudina nei neonati allattati è pari a 3,7% di quella della madre (Shapiro RL, 2005); nei casi in cui è stato assunto tenofovir, la percentuale media di farmaco rintracciato nel latte di 16 mamme è risultata pari a 0,03% della dose orale prevista per i neonati (Benaboud *et al.*, 2011).

Il sistema statunitense di sorveglianza *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS), basato su segnalazione spontanea, tra il 2005 e il 2015 ha ricevuto 20.231 segnalazioni, di cui il 64% relative a persone che hanno ricevuto la vaccinazione anti-HBV tra 0 e 18 anni di età e il 29% in persone con età >18 anni (nel 7% dei casi il dato sull'età non era disponibile) (Haber *et al.*, 2018). Febbre (23%), eritema nel sito di iniezione (11%), vertigini e nausea (entrambi 8,4%) sono stati gli eventi avversi più frequenti. Si sono verificati 2.958 (15% di tutte le segnalazioni) eventi avversi gravi, tra cui 445 decessi, dei quali 16 avvenuti in persone adulte. I responsabili del sistema di sorveglianza sostengono che i dati raccolti siano in linea con le precedenti rilevazioni e altri studi clinici, confermando la sicurezza dei vaccini anti-HBV.

In una revisione sistematica di studi clinici controllati randomizzati di valutazione di efficacia e esiti avversi del vaccino contro l'epatite B somministrato in gravidanza al fine di prevenire l'infezione neonatale, tutti i 13 studi identificati sono stati esclusi, non soddisfacendo i criteri di inclusione (11 riguardavano le immunoglobuline e non il vaccino contro l'HBV; 1 comparava l'utilizzo di 2 dosi di vaccino *vs.* 3 dosi; di 1 il full-text non è risultato disponibile) (Sangkomkamhang *et al.*, 2014).

Lo studio retrospettivo statunitense di una coorte estrapolata da Vaccine Safety Datalink (VSD) dal 2004 al 2015 ha confrontato 1.399 donne in gravidanza vaccinate per l'epatite B con 195.704 gravidanze esposte a una vaccinazione diversa dall'epatite B e 456.728 gravidanze non vaccinate (Groom *et al.*, 2018). L'analisi non ha osservato – nelle donne vaccinate per l'epatite B (n. 1.399) rispetto alle non vaccinate (n. 652.432) – rischi aumentati di esiti avversi, tra cui ipertensione gestazionale (OR 1,02; IC95% 0,80-1,30), diabete gestazionale (OR 1,06; IC95% 0,91-1,23), preeclampsia (OR 1,07; IC95% 0,84-1,36), taglio cesareo (OR 1,01; IC95% 0,91-1,13), parto pretermine (OR 1,14; IC95% 0,94-1,39), peso alla nascita <2.500 g (OR 1,21; IC95% 0,96-1,52) e iposviluppo fetale (OR 1,13; IC95% 0,94-1,37). La vaccinazione era stata eseguita nel 71% dei casi nel primo trimestre, nel 23,4% dei casi nel secondo e nel 5,6% dei casi nel terzo.

Dal 1990 al 2016 il sistema statunitense VAERS ha raccolto 110 eventi avversi in donne gravide sottoposte a vaccinazione per epatite B (Moro *et al.*, 2018). Non è disponibile il tasso di eventi avversi, in quanto la sorveglianza non descrive il numero totale di donne vaccinate per l'HBV

dal 1990 al 2016; l'unico dato di popolazione disponibile riguarda gli anni 2002-2009, durante i quali il tasso di vaccinazione per l'epatite B è stato pari a 3,7 per 1.000 donne. Il 74,7% delle donne sono state vaccinate nel primo trimestre. Lo studio non ha identificato problemi di sicurezza nuovi o inattesi.

I pochi studi sulla vaccinazione in gravidanza non evidenziano effetti collaterali al momento della somministrazione (Gupta *et al.*, 2003; Makris *et al.*, 2012). Un RCT con un campione di 200 donne sottoposte a vaccinazione per l'epatite B non ha evidenziato eventi avversi, ad esclusione del discomfort nel sito di inoculazione (Sheffield *et al.*, 2011).

In uno studio in cui sono state confrontate donne in gravidanza sottoposte a 3 dosi di vaccino e donne sottoposte a 2 dosi di vaccino, i livelli anticorpali materno e neonatale al momento del parto sono risultati superiori nelle donne che avevano ricevuto 3 dosi di vaccino (Gupta *et al.*, 2003).

Bibliografia di riferimento

- ACOG. Viral hepatitis in pregnancy. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2023. (Clinical Practice Guideline. Number 6).
- Andonov A, Butler G, Ling R, *et al.* Primary Care Management of Hepatitis B – Quick Reference (HBV-QR). 2014.
- Benaboud S, Pruvost A, Coffie PA, Ekouévi DK, Urien S, Arrivé E, Blanche S, Théodoro F, Avit D, Dabis F, Tréluyer JM, Hirt D. Concentrations of tenofovir and emtricitabine in breast milk of HIV-1-infected women in Abidjan, Cote d'Ivoire, in the ANRS 12109 TEmAA Study, Step 2. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Mar;55(3):1315-7.
- Beasley RP, Hwang LY, Stevens CE, Lin CC, Hsieh FJ, Wang KY, Sun TS, Szmuness W. Efficacy of hepatitis B immune globulin for prevention of perinatal transmission of the hepatitis B virus carrier state: final report of a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology.* 1983 Mar-Apr;3(2):135-41.
- Brown RS Jr, McMahon BJ, Lok AS, Wong JB, Ahmed AT, Mouchli MA, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Mohammed K. Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2016 Jan;63(1):319-33.
- Bruce MG, Bruden D, Hurlburt D, Zanis C, Thompson G, Rea L, Toomey M, Townshend-Bulson L, Rudolph K, Bulkow L, Spradling PR, Baum R, Hennessy T, McMahon BJ. Antibody Levels and Protection After Hepatitis B Vaccine: Results of a 30-Year Follow-up Study and Response to a Booster Dose. *J Infect Dis.* 2016 Jul 1;214(1):16-22.
- Cao G, Liu J, Liu M. Associations of hepatitis B and C in women aged 15-49 years with neonatal preterm birth in 66 high-income countries, 1990-2019. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2023; 10.1002/ijgo.14957. Advance online publication.
- Castillo E, Murphy K, van Schalkwyk J. No. 342-Hepatitis B and Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2017 Mar;39(3):181-190.
- Chou R, Dana T, Bougatsos C, Blazina I, Khangura J, Zakher B. Screening for hepatitis B virus infection in adolescents and adults: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force recommendation. *Ann Intern Med.* 2014 Jul 1;161(1):31-45.
- Connors EE, Panagiotakopoulos L, Hofmeister MG, Spradling PR, Hagan LM, Harris AM, Rogers-Brown JS, Wester C, Nelson NP; Contributors. Screening and Testing for Hepatitis B Virus Infection: CDC Recommendations - United States, 2023. *MMWR Recomm Rep.* 2023 Mar 10;72(1):1-25.

■ Appendice SNLG 1/2023 Pt. 1

- de Martino M, Appendino C, Resti M, *et al.* Should hepatitis B surface antigen positive mothers breast feed?. *Archives of disease in childhood*, 60(10), 972–974. Should hepatitis B surface antigen positive mothers breast feed? *Arch Dis Child* 1985;60:972-74.
- ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control). Hepatitis B. Annual epidemiological report for 2021. Stockholm: ECDC; 2022.
- FDA (Food and Drug Administration). ENGERIX-B prescribing information. 2021.
- GOV.UK. The Green Book on Immunisation - Chapter 18 Hepatitis B. Published 20 March 2013 Last updated 4 February 2022.
- Groom HC, Irving SA, Koppolu P, Smith N, Vazquez-Benitez G, Kharbanda EO, Daley MF, Donahue JG, Getahun D, Jackson LA, Tse Kawai A, Klein NP, McCarthy NL, Nordin JD, Sukumaran L, Naleway AL. Uptake and safety of Hepatitis B vaccination during pregnancy: A Vaccine Safety Datalink study. *Vaccine*. 2018 Oct 1;36(41):6111-6116.
- Gupta I, Ratho RK. Immunogenicity and safety of two schedules of Hepatitis B vaccination during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2003 Apr;29(2):84-6.
- Haber P, Moro PL, Ng C, Lewis PW, Hibbs B, Schillie SF, Nelson NP, Li R, Stewart B, Cano MV. Safety of currently licensed hepatitis B surface antigen vaccines in the United States, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2005-2015. *Vaccine*. 2018 Jan 25;36(4):559-564.
- Henderson JT, Webber EM, Bean SI. Screening for Hepatitis B Virus Infection in Pregnant Women: An Updated Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2019 Jul. Report No.: 19-05248-EF-1.
- Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, Alexander JM, Sercely B, Wendel GD. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol*. 2002 Jun;99(6):1049-52.
- Hofstraat SHI, Falla AM, Duffell EF, Hahné SJM, Amato-Gauci AJ, Veldhuijzen IK, Tavošchi L. Current prevalence of chronic hepatitis B and C virus infection in the general population, blood donors and pregnant women in the EU/EEA: a systematic review. *Epidemiol Infect*. 2017 Oct;145(14):2873-2885.
- Hyun MH, Lee YS, Kim JH, Je JH, Yoo YJ, Yeon JE, Byun KS. Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of tenofovir to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Jun;45(12):1493-1505.
- Ioannou GN. Hepatitis B virus in the United States: infection, exposure, and immunity rates in a nationally representative survey. *Ann Intern Med*. 2011 Mar 1;154(5):319-28.
- Istituto Superiore di Sanità. EpiCentro – L'epidemiologia per la sanità pubblica. Epatite B. Roma: ISS; 2019.
- Istituto Superiore di Sanità. EpiCentro – L'epidemiologia per la sanità pubblica. Epatite virale - Epidemiologia - dati SEIEVA. Roma: ISS; 2022.
- Italia. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 12 gennaio 2017. Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502. Allegato 10B, Prestazioni specialistiche per il controllo della gravidanza fisiologica, escluse dalla partecipazione al costo. *Gazzetta Ufficiale*, Serie Generale n. 65, 18 marzo 2017.
- Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2006 Feb 11;332(7537):328-36.
- Ministero della Salute. Epatite B - Prevenzione - Aggiornamento luglio 2022.
- Ministero della Salute. Vaccinazioni raccomandate per le donne in età fertile e in gravidanza - Aggiornamento novembre 2019.

- Moro PL, Zheteyeva Y, Barash F, Lewis P, Cano M. Assessing the safety of hepatitis B vaccination during pregnancy in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1990-2016. *Vaccine*. 2018 Jan 2;36(1):50-54.
- Makris MC, Polyzos KA, Mavros MN, Athanasiou S, Rafailidis PI, Falagas ME. Safety of hepatitis B, pneumococcal polysaccharide and meningococcal polysaccharide vaccines in pregnancy: a systematic review. *Drug Saf*. 2012 Jan 1;35(1):1-14.
- NICE. Antenatal care. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2021. (NG201)
- Sangkomkamhang US, Lumbiganon P, Laopaiboon M. Hepatitis B vaccination during pregnancy for preventing infant infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Nov 11;2014(11):CD007879.
- Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, Harris A, Haber P, Ward JW, Nelson NP. Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep*. 2018 Jan 12;67(1):1-31..
- Shapiro RL, Holland DT, Capparelli E, Lockman S, Thior I, Wester C, Stevens L, Peter T, Essex M, Connor JD, Mirochnick M. Antiretroviral concentrations in breast-feeding infants of women in Botswana receiving antiretroviral treatment. *J Infect Dis*. 2005 Sep 1;192(5):720-7.
- Sheffield JS, Hickman A, Tang J, Moss K, Kourosh A, Crawford NM, Wendel GD Jr. Efficacy of an accelerated hepatitis B vaccination program during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2011 May;117(5):1130-1135.
- Siberry GK, Jacobson DL, Kalkwarf HJ, Wu JW, DiMeglio LA, Yogev R, Knapp KM, Wheeler JJ, Butler L, Hazra R, Miller TL, Seage G 3rd, Van Dyke RB, Barr E, Davtyan M, Mofenson LM, Rich KC; Pediatric HIV/AIDS Cohort Study. Lower Newborn Bone Mineral Content Associated With Maternal Use of Tenofovir Disoproxil Fumarate During Pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2015 Sep 15;61(6):996-1003.
- SIGO, SIMP, AOGOI, AGUI, SITI, SIN, FNOPO, RIMMI, Vivere Onlus, Cittadinanzattiva. Vaccinazioni in gravidanza - proteggi la per proteggerli. 2019.
- Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); Dionne-Odom J, Tita AT, Silverman NS. #38: Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Jan;214(1):6-14.
- Stroffolini T, Morisco F, Ferrigno L, Pontillo G, Iantosca G, Cossiga V, Crateri S, Tosti ME, The Seieva Collaborating Group. Effectiveness of Hepatitis B Vaccination Campaign in Italy: Towards the Control of HBV Infection for the First Time in a European Country. *Viruses*. 2022 Jan 26;14(2):245.
- Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH; American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2016 Jan;63(1):261-83.
- Toy M, Hutton D, Harris AM, Nelson N, Salomon JA, So S. Cost-Effectiveness of 1-Time Universal Screening for Chronic Hepatitis B Infection in Adults in the United States. *Clin Infect Dis*. 2022 Jan 29;74(2):210-217.
- WHO. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy. Geneva: World Health Organization; 2020.
- Wang J, Zhu Q, Zhang X. Effect of delivery mode on maternal-infant transmission of hepatitis B virus by immunoprophylaxis. *Chin Med J (Engl)*. 2002 Oct;115(10):1510-2.
- Weng MK, Doshani M, Khan MA, Frey S, Ault K, Moore KL, Hall EW, Morgan RL, Campos-Outcalt D, Wester C, Nelson NP. Universal Hepatitis B Vaccination in Adults Aged 19-59 Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022 Apr 1;71(13):477-483.

■ Appendice SNLG 1/2023 Pt. 1

Yang J, Zeng XM, Men YL, Zhao LS. Elective caesarean section *vs.* vaginal delivery for preventing mother to child transmission of hepatitis B virus--a systematic review. *Virol J.* 2008 Aug 28;5:100.

Epatite C (HCV)

Quesiti

Alle donne in gravidanza dovrebbe essere offerto lo screening del virus dell'epatite C (HCV)?
Lo screening dell'HCV dovrebbe essere offerto a tutte le donne in gravidanza oppure solo alle donne a rischio?

Quesito presente in "Antenatal care" (NICE, 2021)	No
Revisione sistematica di riferimento	Screening for Hepatitis C Virus Infection in Adolescents and Adults: A Systematic Review Update for the U.S. Preventive Services Task Force (Chou <i>et al.</i> , 2020)
Studi pubblicati successivamente alla revisione sistematica di riferimento e inclusi	0
Tipologia studi inclusi	—

Descrizione narrativa delle prove

Lo screening di HCV non è considerato nella linea guida sull'assistenza prenatale di *National Institute of Health and Clinical Excellence* (NICE, 2021). È stata quindi condotta una revisione sistematica di revisioni sistematiche su screening di HCV ed è stata selezionata, quale documento di riferimento, la revisione sistematica Screening for Hepatitis C Virus Infection in Adolescents and Adults: A Systematic Review Update for the U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) (Chou *et al.*, 2020). Successivamente, una revisione rapida della letteratura non ha identificato altre prove di efficacia sull'utilizzo dei test di screening per HCV in gravidanza.

Nessuno studio ha valutato gli effetti dello screening prenatale dell'HCV rispetto a nessuno screening sul rischio di trasmissione verticale dell'infezione da HCV (Chou *et al.*, 2020).

La trasmissione verticale madre-figlio viene descritta come la principale via di trasmissione in età pediatrica e coinvolge 4-8% dei nati da madre con infezione da HCV e 10,8-25% dei nati da madre con coinfezione HCV/HIV (Chou *et al.*, 2020). Il rischio di trasmissione verticale non è associato al genotipo virale, mentre il rischio di cronicizzazione nel neonato appare maggiore nelle infezioni con genotipo 1 (Chou *et al.*, 2020). Il 25-40% dei neonati positivi guarisce spontaneamente nei primi 4 anni di vita, il 6%-12% prima dell'età adulta, più del 40% svilupperà un'epatite cronica che persisterà nell'età adulta (Chou *et al.*, 2020). Secondo altre stime il tasso di cronicizzazione delle infezioni contratte in epoche perinatali è maggiore, con valori intorno all'80% (Chou *et al.*, 2020).

Una revisione di cinque studi osservazionali (n. 3018 coppie madre-bambino) ha valutato gli effetti degli interventi durante il travaglio e il parto o il periodo perinatale sul rischio di trasmissione verticale dell'infezione da HCV (Chou *et al.*, 2020). L'analisi degli studi ha rilevato l'assenza di una chiara associazione tra modalità di parto e rischio di trasmissione dell'HCV, senza riportare stime cumulative di rischio. Uno degli studi inclusi (424 coppie madre-bambino), di buona qualità, ha osservato una associazione fra taglio cesareo elettivo e riduzione, statisticamente significativa, del rischio di trasmissione dell'HCV rispetto al parto vaginale o al taglio cesareo eseguito in emergenza, dopo aggiustamento per positività a HIV e allattamento al

seno (OR aggiustato 0,0; IC95% 0,0-0,87) (Gibb 2000). Un altro studio incluso, di buona qualità, (n. 1.034 coppie madre-bambino) non ha osservato alcuna associazione statisticamente significativa tra la modalità di parto e il rischio di trasmissione dell'HCV, sebbene vi fosse una tendenza verso un rischio più elevato con il cesareo elettivo rispetto al parto vaginale o cesareo eseguito in emergenza (dopo l'inizio del travaglio), dopo aggiustamento per sesso del neonato, prematurità e stato dell'allattamento al seno (OR aggiustato 1,59; IC95% 0,88-2,86) (European Paediatric Hepatitis C Virus Network, 2005). Il terzo studio, di buona qualità (n. 181 coppie madre-bambino) non ha osservato associazione tra modalità del parto (cesareo elettivo, cesareo in emergenza o vaginale) e rischio di trasmissione da madre a figlio nell'analisi univariata; la modalità del parto è stata esclusa dal modello multivariato (Mast *et al.*, 2005). Il quarto studio, di discreta qualità (n. 78 coppie madre-bambino), non ha rilevato associazione tra taglio cesareo (non specificato come elettivo o in emergenza) rispetto al parto vaginale e rischio di trasmissione (dati non riportati) (Ceci, 2001). Il quinto studio (n. 1.301 coppie madre-bambino) non ha riscontrato alcuna associazione statisticamente significativa tra la modalità di parto (taglio cesareo *vs.* parto vaginale) e il rischio di trasmissione madre-bambino dell'infezione da HCV (OR aggiustato 0,83; IC95% 0,65-1,08) (Resti, 2002).

Le prove incluse in Chou *et al.* (2020) depongono per l'assenza di una associazione tra allattamento al seno da parte di donne infette da HCV e rischio di trasmissione ai neonati. Uno studio (n. 1.034 coppie madre-bambino) non ha rilevato una associazione tra allattamento al seno da parte di donne con infezione da HCV senza infezione da HIV e rischio di trasmissione dell'HCV ai neonati (durata follow-up 18 mesi), dopo aggiustamento delle stime per sesso, prematurità e modalità di parto (OR aggiustato 0,92; IC95% 0,50-1,70) (European Paediatric Hepatitis C Virus Network, 2005). Un secondo studio di coorte (n. 1.281 coppie madre-bambino) non ha riscontrato una associazione tra l'allattamento al seno e il rischio di trasmissione dell'HCV ai neonati, dopo aver aggiustato le stime per carica virale materna dell'HCV, stato dell'HIV (14% delle madri erano infette da HIV), uso di droghe per iniezione e modalità di parto (OR aggiustato 0,95; IC95% 0,58-1,40) (Resti, 2002).

Studi di modellazione, condotti successivamente all'introduzione della terapia con DAA, sono compresi in Schillie *et al.* (2020). Uno studio ha assunto un tasso di prevalenza dell'infezione cronica da HCV tra le donne in gravidanza pari a 3,8 su 1.000, nessuna offerta di trattamento per HCV prima di 6 mesi dal parto, una frazione pari a 25% delle donne che avrebbe continuato il percorso di follow-up dopo il parto e una frazione pari a 92% che avrebbe iniziato il trattamento. In questo modello lo screening universale, rispetto allo screening delle sole pazienti con fattori di rischio, ridurrebbe la mortalità attribuibile all'HCV del 16% e raddoppierebbe la percentuale di nati da madri con HCV identificati, dal 44% al 92%. L'analisi non ha preso in considerazione gli effetti a lungo termine nel neonato. In questo modello, lo screening universale mostra un rapporto costo/efficacia favorevole in una popolazione con una prevalenza fino allo 1,6 su 1.000 (Tasillo *et al.*, 2019). In un'analisi costo-efficacia, condotta assumendo una prevalenza dell'infezione cronica da HCV dello 0,73%, lo screening universale in gravidanza è risultato vantaggioso fino ad una prevalenza di infezione cronica pari a 0,7 su 1.000 (Chaillon *et al.*, 2019). In uno studio posteriore, un ulteriore screening delle pazienti a basso rischio nelle gravidanze successive ha mostrato un rapporto costo/efficacia favorevole (Chaillon *et al.*, 2021).

Bibliografia di riferimento

- Cao G, Liu J, Liu M. Associations of hepatitis B and C in women aged 15-49 years with neonatal preterm birth in 66 high-income countries, 1990-2019. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2023, 10.1002/ijgo.14957. Advance online publication.
- Ceci O, Margiotta M, Marelo F, Francavilla R, Loizzi P, Francavilla A, Mautone A, Impedovo L, Ierardi E, Mastroianni M, Bettocchi S, Selvaggi L. Vertical transmission of hepatitis C virus in a cohort of 2,447 HIV-seronegative pregnant women: a 24-month prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001 Nov;33(5):570-5.
- Chaillon A, Rand EB, Reau N, Martin NK. Cost-effectiveness of Universal Hepatitis C Virus Screening of Pregnant Women in the United States. *Clin Infect Dis.* 2019 Nov 13;69(11):1888-1895.
- Chaillon A, Wynn A, Kushner T, Reau N, Martin NK. Cost-effectiveness of Antenatal Rescreening Among Pregnant Women for Hepatitis C in the United States. *Clin Infect Dis.* 2021 Nov 2;73(9):e3355-e3357.
- Chou R, Dana T, Fu R, Zakher B, Wagner J, Ramirez S, Grusing S, Jou JH. Screening for Hepatitis C Virus Infection in Adolescents and Adults: A Systematic Review Update for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2020 Mar. Report No.: 19-05256-EF-1.
- ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control). Hepatitis C. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2021. Stockholm: ECDC; 2022.
- European Paediatric Hepatitis C Virus Network. A significant sex--but not elective cesarean section--effect on mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection. *J Infect Dis.* 2005 Dec 1;192(11):1872-9.
- Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT, Healy M, Neave P, Cafferkey M, Butler K. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet.* 2000 Sep 9;356(9233):904-7.
- Gruppo multidisciplinare sui farmaci per l'epatite C cronica. Antivirali diretti nella terapia dell'epatite C cronica. Documento di indirizzo per la definizione delle strategie terapeutiche da applicare sul breve termine. Aggiornamento settembre 2020. Bologna: Regione Emilia-Romagna; 2020.
- Huang QT, Hang LL, Zhong M, Gao YF, Luo ML, Yu YH. Maternal HCV infection is associated with intrauterine fetal growth disturbance: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore).* 2016 Aug;95(35):e4777.
- ISS. SEIEVA Aggiornamento 2022. Bollettino SEIVA 2023;12:1-5.
- Italia. Decreto Ministeriale 15 Dicembre 1990. Sistema informativo delle malattie infettive e diffusive. *Gazzetta Ufficiale, Serie Generale n. 6, 8 gennaio 1991.*
- Italia. Legge 28 febbraio 2020 n. 8. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 30 dicembre 2019, n. 162, recante disposizioni urgenti in materia di proroga di termini legislativi, di organizzazione delle pubbliche amministrazioni, nonché di innovazione tecnologica. *Gazzetta Ufficiale n. 51 29 febbraio 2020.*
- Kondili LA, Andreoni M, Aghemo A, Mastroianni CM, Merolla R, Gallinaro V, Craxi A. Prevalence of hepatitis C virus estimates of undiagnosed individuals in different Italian regions: a mathematical modelling approach by route of transmission and fibrosis progression with results up to January 2021. *New Microbiol.* 2022 Dec;45(4):249-259.
- Mast EE, Hwang LY, Seto DS, Nolte FS, Nainan OV, Wurtzel H, Alter MJ. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis.* 2005 Dec 1;192(11):1880-9.

■ Appendice SNLG 1/2023 Pt. 1

- NICE. Antenatal care. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2021. (NG201)
- Resti M, Azzari C, Galli L, Zuin G, Giacchino R, Bortolotti F, Marcellini M, Moriondo M, de Martino M, Vierucci A; Italian Study Group on Mother-to-Infant Hepatitis C Virus Transmission. Maternal drug use is a preeminent risk factor for mother-to-child hepatitis C virus transmission: results from a multicenter study of 1372 mother-infant pairs. *J Infect Dis.* 2002 Mar 1;185(5):567-72.
- Salari N, Kazemini M, Hemati N, Ammari-Allahyari M, Mohammadi M, Shohaimi S. Global prevalence of hepatitis C in general population: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2022 Mar-Apr;46:102255.
- Schillie S, Wester C, Osborne M, Wesolowski L, Ryerson AB. CDC Recommendations for Hepatitis C Screening Among Adults - United States, 2020. *MMWR Recomm Rep.* 2020 Apr 10;69(2):1-17.
- Tasillo A, Eftekhari Yazdi G, Nolen S, Schillie S, Vellozzi C, Epstein R, Randall L, Salomon JA, Linas BP. Short-Term Effects and Long-Term Cost-Effectiveness of Universal Hepatitis C Testing in Prenatal Care. *Obstet Gynecol.* 2019 Feb;133(2):289-300.
- Terrault NA, Levy MT, Cheung KW, Jourdain G. Viral hepatitis and pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021 Feb;18(2):117-130.
- WHO Regional Office for Europe. Action plan for the health sector response to viral hepatitis in the WHO European Region. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe; 2017.
- WHO. WHO updated recommendations on HCV simplified service delivery and HCV diagnostics: policy brief. Geneva: WHO; 2022b
- WHO. WHO updated recommendations on treatment of adolescents and children with chronic HCV infection: policy brief. Geneva: WHO; 2022a
- Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Sanguankeo A, Upala S, Ungprasert P, Cheungpasitporn W. Hepatitis C infection and intrahepatic cholestasis of pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2017 Feb;41(1):39-45.

Gonorrhea

Quesiti

Alle donne in gravidanza dovrebbe essere offerto lo screening della gonorrea?

Lo screening della gonorrea dovrebbe essere offerto a tutte le donne in gravidanza oppure solo alle donne a rischio?

Quesito presente in "Antenatal care" (NICE, 2021)	No
Revisione sistematica di riferimento	Cantor <i>et al.</i> , 2021
Studi pubblicati successivamente alla revisione sistematica di riferimento e inclusi	0
Tipologia studi inclusi	—

Descrizione narrativa delle prove

Per la valutazione del rapporto beneficio/danno dello screening è stata selezionata una revisione sistematica (20 studi; n. 179.515 adulti e adolescenti asintomatici e sessualmente attivi, incluse donne in gravidanza) nella quale sono stati indagati efficacia, metodi per l'identificazione delle persone a rischio, accuratezza diagnostica dei test e rischi correlati allo screening, congiuntamente per *Neisseria gonorrhoea* e *Chlamydia trachomatis* (Cantor *et al.*, 2021). Né questa revisione sistematica, né la successiva revisione rapida della letteratura condotta per questi quesiti hanno identificato alcuna prova di efficacia sull'utilizzo dei test di screening per NG in gravidanza o nella popolazione generale.

Bibliografia di riferimento

- Cantor A, Dana T, Griffin JC, Nelson HD, Atchison C, Winthrop KL, Chou R. Screening for Chlamydial and Gonococcal Infections: A Systematic Review Update for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2021 Sep. Report No.: 21-05275-EF-1.
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention) Sexually Transmitted Disease Surveillance 2019 (2021).
- ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) Gonorrhoea. Annual epidemiological report for 2018. (2020).
- Gao R, Liu B, Yang W, Wu Y, Wang B, Santillan MK, Ryckman K, Santillan DA, Bao W. Association of Maternal Sexually Transmitted Infections With Risk of Preterm Birth in the United States. JAMA Netw Open. 2021 Nov 1;4(11):e2133413.
- Italia. Decreto Ministeriale 15 Dicembre 1990. Sistema informativo delle malattie infettive e diffusive. Gazzetta Ufficiale, Serie Generale n. 6, 8 gennaio 1991.
- Liu B, Roberts CL, Clarke M, Jorm L, Hunt J, Ward J. Chlamydia and gonorrhoea infections and the risk of adverse obstetric outcomes: a retrospective cohort study. Sex Transm Infect. 2013 Dec;89(8):672-8.
- McCormack WM, Stumacher RJ, Johnson K, Donner A. Clinical spectrum of gonococcal infection in women. Lancet. 1977 Jun 4;1(8023):1182-5.

■ Appendice SNLG 1/2023 Pt. 1

NHS (National Health Service). Health A to Z. (Revisione del 15 settembre 2021).

NICE. Antenatal care. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2021. (NG201)

Salfa MC, Ferri M, Suligoi B, *et al.* Le infezioni sessualmente trasmesse: aggiornamento dei dati dei due sistemi di sorveglianza sentinella attivi in Italia al 31 dicembre 2020. *Not Ist Super Sanità* 2022;35(6):3-39

SIN (Società Italiana di Neonatologia). Raccomandazioni sulla procedura della profilassi della Ophthalmia neonatorum in Italia: documento congiunto SIN-SIGO-SIMP (2022).

US Preventive Services Task Force; Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, Davis EM, Donahue KE, Doubeni CA, Krist AH, Kubik M, Li L, Ogedegbe G, Pbert L, Silverstein M, Simon MA, Stevermer J, Tseng CW, Wong JB. Screening for Chlamydia and Gonorrhea: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021 Sep 14;326(10):949-956.

Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, Reno H, Zenilman JM, Bolan GA. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021 Jul 23;70(4):1-187.

Infezione da Herpes Simplex Virus (HSV)

Quesiti

Alle donne in gravidanza dovrebbe essere offerto lo screening per l'Herpes Simplex Virus?

Alle donne in gravidanza con infezione da Herpes Simplex Virus dovrebbe essere offerto un trattamento antivirale?

Lo screening per l'Herpes Simplex Virus dovrebbe essere offerto a tutte le donne in gravidanza oppure solo alle donne a rischio?

Quesito presente in "Antenatal care" (NICE, 2021)	No
Revisione sistematica di riferimento	1 (Asher <i>et al.</i> , 2023)
Studi pubblicati successivamente alla revisione sistematica di riferimento e inclusi	0
Tipologia studi inclusi	—

Descrizione narrativa delle prove

Screening

Per la valutazione del rapporto beneficio/danno dello screening è stata selezionata una revisione sistematica (17 studi; n. 9.736 adulti asintomatici senza storia di Herpes genitale) (Asher *et al.*, 2023) - aggiornamento di una precedente revisione sistematica (Feltner *et al.*, 2016) - nella quale sono stati indagati efficacia, accuratezza diagnostica dei test e rischi correlati allo screening. Né questa revisione sistematica, né la successiva revisione rapida della letteratura condotta per questi quesiti hanno identificato alcuna prova di efficacia sull'utilizzo dei test di screening per *Herpes Simplex Virus* (HSV) in gravidanza o nella popolazione generale.

Fra i potenziali danni di uno screening sierologico universale per HSV sono compresi i risultati falsi positivi e falsi negativi, con possibile impatto psicologico negativo o trasmissione sessuale del virus in modo inconsapevole, rispettivamente.

Undici studi di buona o moderata qualità hanno confrontato test sierologici per HSV-2 con il *Western blot*, test *gold-standard* (n. 7.129; range 61-3.290) (Asher *et al.*, 2023). Tutti gli studi hanno arruolato individui adulti; in nove studi sono state arruolate donne in gravidanza. Il test sierologico *Focus HerpeSelect* HSV-2 è stato analizzato considerando differenti *cut-off* di positività, 1,1 (quello suggerito dalla casa produttrice, undici studi) e valori superiori (tra 2,2 e 3,5; sette studi). Dieci studi (n. 6.537) hanno fornito dati sufficienti per il calcolo della stima complessiva di sensibilità e specificità considerando il *cut-off* di 1,1: 99% (IC95% 97-100%) e 81% (IC95% 68-90%). Le stime di specificità sono risultate altamente variabili, dal 41% al 97,5%, probabilmente per la differente modalità di gestione dei risultati equivoci o indeterminati nei diversi studi. Cinque studi (n. 1.840) hanno riportato il valore predittivo positivo per il *cut-off* di 1,1, con valori variabili tra 37,5-86,0%; mentre le stime di valore predittivo negativo (quattro studi, n. 1.779) variavano tra 96,5-100%. I sette studi (n. 5.516) che hanno considerato valori superiori di *cut-off* per definire la positività del test sierologico *HerpeSelect* HSV-2, hanno riportato stime complessive

■ Appendice SNLG 1/2023 Pt. 1

di sensibilità e specificità del 95% (intervallo di confidenza; IC95% 91-97%) e 89% (IC95% 82-93%), rispettivamente. Quattro studi (n. 1.512) hanno valutato il test sierologico *Biokit* HSV-2 Rapid test, riportando una stima complessiva di sensibilità e specificità dell'84% (IC95% 73%-91%) e del 95% (IC95% 93-97%). Le stime di accuratezza dei test sierologici hanno quindi mostrato alta variabilità. In una popolazione di 10.000 individui con sieroprevalenza per HSV-2 del 15%, il test sierologico *HerpeSelect* con *cut-off* raccomandato di 1,1 e valori di sensibilità e specificità di 99% e 81%, rispettivamente, genererebbe 1.585 risultati veri positivi e 1.445 risultati falsi positivi (Asher *et al.*, 2023). In popolazioni con sieroprevalenza inferiore, come quella delle donne italiane in gravidanza (Nahmias *et al.*, 1990; Suligoì *et al.*, 2000; Marchi *et al.*, 2017), i veri positivi si ridurrebbero e i falsi positivi aumenterebbero ulteriormente; inoltre, è possibile una riduzione della sensibilità del test in popolazioni con bassa sieroprevalenza, con conseguente aumento del numero dei falsi negativi per 1.000 individui testati. I test sierologici positivi richiedono la conferma con *Western blot*, la cui disponibilità potrebbe essere limitata (Asher *et al.*, 2023). Sebbene i test sierologici virus-specifici possano identificare la presenza di HSV-1, la sola sieropositività per HSV-1 non permetterebbe di definire il sito di infezione (oro-labiale oppure ano-genitale), limitando così l'utilità del test sierologico nell'identificazione dell'Herpes genitale asintomatico.

I potenziali danni dello screening sierologico per HSV-2 sono stati analizzati in due studi di moderata qualità, uno qualitativo e uno di coorte, che hanno valutato l'effetto del test positivo in individui asintomatici senza storia di Herpes genitale (Melville *et al.*, 2003, Rosenthal *et al.*, 2006). L'analisi qualitativa (n. 24) ha rilevato come una nuova diagnosi di HSV-2 (confermata con *Western blot*) sia associata a stress emozionale e psicologico a breve e a lungo termine. Lo studio di coorte ha arruolato 1.190 individui di età compresa tra 14 e 30 anni, di cui 149 (18%) HSV-2 positivi. Tra questi, 33 sono stati valutati a tre mesi dalla diagnosi con un questionario sulla qualità di vita correlata alla salute (*Health-Related Quality of Life Questionnaire*), che ha evidenziato un impatto della diagnosi sulla vita quotidiana; in particolare, la costante consapevolezza di avere l'infezione (63%) e la presenza di preoccupazione sulla trasmissione sessuale del virus (56%) e sulla possibilità che altre persone venissero a conoscenza dell'infezione (48%).

Trattamento

I potenziali benefici della terapia antivirale nel ridurre lo *shedding* asintomatico in individui adulti sieropositivi per HSV-2 sono stati analizzati in due studi clinici randomizzati di qualità moderata, che hanno confrontato la terapia orale preventiva con famciclovir (250 mg 2 volte al giorno; n. 66) o valaciclovir (1 g/die; n. 63) *vs.* placebo con follow-up di 6-8 settimane (Leone *et al.*, 2007; Sperling *et al.*, 2008). Mentre il famciclovir non ha determinato una riduzione statisticamente significativa della frequenza di *shedding* asintomatico (5% *vs.* 5,7%; Rischio relativo, RR 0,8; IC95% 0,41-1,56; *p* 0,52), il valaciclovir si è mostrato efficace (1,5% *vs.* 5,1%; *p* <0,001); il trattamento con valaciclovir ha inoltre determinato un aumento statisticamente significativo del numero di individui con giorni privi di *shedding* asintomatico (84% *vs.* 54%; *p* 0,001). Non si sono riscontrate differenze tra i due gruppi nell'incidenza di eventi avversi, che hanno incluso vertigini, cefalea e nausea. In entrambi gli studi vi è stata una perdita al follow-up del 23%-29%; la gestione dei dati mancanti non è stata specificata.

Quattro studi clinici randomizzati (n. 2.550) di moderata qualità hanno valutato i potenziali benefici della terapia antivirale nel ridurre le ricorrenze clinicamente evidenti e la trasmissione

virale negli individui asintomatici sieropositivi per HSV-2 non in gravidanza. Due studi hanno arruolato individui adulti asintomatici sieropositivi per HSV-2 e senza storia di Herpes genitale (Leone *et al.*, 2007; Sperling *et al.*, 2008), mentre gli altri due studi hanno arruolato coppie sierodiscordanti per HSV-2 (un partner sieropositivo per HSV-2 e con storia di Herpes genitale e un partner sieronegativo per HSV-2 e senza storia di Herpes genitale) (Corey *et al.*, 2004, Kim *et al.*, 2008, Mujugira *et al.*, 2013). Il trattamento con famciclovir non si è associato a una riduzione statisticamente significativa nell'incidenza di Herpes genitale sintomatico a sei settimane dal suo inizio (Leone *et al.*, 2007); il valaciclovir ha determinato invece una riduzione statisticamente significativa della frequenza di Herpes genitale sintomatico a due mesi dall'inizio del trattamento (12% e 23%; p 0,033), anche se la media aritmetica della differenza tra i due gruppi non è risultata statisticamente significativa (11%; IC95% -0,6-22%) (Sperling *et al.*, 2008). La prevenzione della trasmissione virale valutata in coppie sierodiscordanti per HSV-2 (due studi, n. 2.421 coppie) ha considerato l'efficacia di valaciclovir (500 mg/die; n. 1.484 coppie) e aciclovir (400 mg/die; n. 937 coppie sierodiscordanti anche per HIV-1) somministrato al partner HSV-2 sieropositivo (Corey *et al.*, 2004, Kim *et al.*, 2008, Mujugira *et al.*, 2013). La terapia soppressiva con valaciclovir ha ridotto, in misura statisticamente significativa, i casi di sieroconversione (1,9% *vs.* 3,6%; hazard ratio, HR: 0,52; IC95% 0,27-0,99) e di infezione sintomatica da HSV-2 (0,5% *vs.* 2,2%; HR: 0,25; IC95% 0,08-0,75) nel partner sieronegativo nel corso del follow-up di otto mesi. Al contrario, la terapia con aciclovir non ha mostrato efficacia nella riduzione dei casi di sieroconversione per HSV-2 (HR: 1,35; IC95% 0,83-2,20; p 0,22) nel corso del follow-up mediano di 18 mesi. Non vi sono dati a supporto della profilassi antivirale nei partner non infetti per la prevenzione dell'acquisizione dell'infezione (Workowski *et al.*, 2021). Nessuno studio ha valutato i potenziali benefici del *counselling* comportamentale nel ridurre le ricorrenze clinicamente evidenti e la trasmissione sessuale in individui adulti asintomatici non in gravidanza; inoltre, nessuno studio ha valutato i benefici della terapia antivirale e del *counselling* comportamentale nel ridurre l'Herpes neonatale e gli episodi di Herpes genitale in prossimità del parto nelle donne in gravidanza sieropositive per HSV-2 senza storia di Herpes genitale.

Una revisione sistematica (Le Cleach *et al.*, 2014) ha valutato l'efficacia della terapia soppressiva antivirale sulla riduzione di ricorrenze sintomatiche in individui adulti non in gravidanza con storia di frequenti ricorrenze (> 4 episodi/anno). Le prove incluse, di bassa qualità, mostrano che la terapia riduce, in misura statisticamente significativa, la frequenza delle ricorrenze nel periodo di follow-up di 2-12 mesi [aciclovir (9 studi; n. 2.049; RR 0,48; IC95% 0,39-0,58), valaciclovir (4 studi; n. 1.788; RR 0,41; IC95% 0,24-0,69), famciclovir (2 studi; n. 732; RR 0,57; IC95% 0,50-0,64)]. Non è chiaro se tali risultati possano essere validi anche per gli individui con ricorrenze sintomatiche meno frequenti e per gli individui asintomatici.

Bibliografia di riferimento

- ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists). Practice Bulletin No. 220. Management of genital herpes in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2020;135:e193–202.
- Acs N, Bánhidly F, Puhó E, Czeizel AE. No association between maternal recurrent genital herpes in pregnancy and higher risk for congenital abnormalities. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(3):292-9.
- Alareeki A, Osman AMM, Khandakji MN, Looker KJ, Harfouche M, Abu-Raddad LJ. Epidemiology of herpes simplex virus type 2 in Europe: systematic review, meta-analyses, and meta-regressions. *Lancet Reg Health Eur.* 2022 Dec 12;25:100558.

■ Appendix SNLG 1/2023 Pt. 1

- Arvaja M, Lehtinen M, Koskela P, Lappalainen M, Paavonen J, Vesikari T. Serological evaluation of herpes simplex virus type 1 and type 2 infections in pregnancy. *Sex Transm Infect.* 1999 Jun;75(3):168-71.
- Arvin AM, Hensleigh PA, Prober CG, Au DS, Yasukawa LL, Wittek AE, Palumbo PE, Paryani SG, Yeager AS. Failure of antepartum maternal cultures to predict the infant's risk of exposure to herpes simplex virus at delivery. *N Engl J Med.* 1986 Sep 25;315(13):796-800.
- Asher GN, Feltner C, Harrison WN, Schwimmer E, Rains C, Jonas DE. Serologic Screening for Genital Herpes: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2023 Feb 14;329(6):510-512.
- Auvert B, Sobngwi-Tambekou J, Cutler E, Nieuwoudt M, Lissouba P, Puren A, Taljaard D. Effect of male circumcision on the prevalence of high-risk human papillomavirus in young men: results of a randomized controlled trial conducted in Orange Farm, South Africa. *J Infect Dis.* 2009 Jan 1;199(1):14-9.
- Baeten JM, Donnell D, Ndase P. *et al.*, Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med.* 2012 Aug 2;367(5):399-410.
- Binnicker MJ, Espy MJ, Duresko B, Irish C, Mandrekar J. Automated processing, extraction and detection of herpes simplex virus types 1 and 2: A comparative evaluation of three commercial platforms using clinical specimens. *J Clin Virol.* 2017 Apr;89:30-33.
- Brown ZA, Benedetti J, Ashley R, Burchett S, Selke S, Berry S, Vontver LA, Corey L. Neonatal herpes simplex virus infection in relation to asymptomatic maternal infection at the time of labor. *N Engl J Med.* 1991 May 2;324(18):1247-52.
- Brown ZA, Selke S, Zeh J, Kopelman J, Maslow A, Ashley RL, Watts DH, Berry S, Herd M, Corey L. The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy. *N Engl J Med.* 1997 Aug 21;337(8):509-15.
- Brown ZA, Vontver LA, Benedetti J, Crichtlow CW, Sells CJ, Berry S, Corey L. Effects on infants of a first episode of genital herpes during pregnancy. *N Engl J Med.* 1987 Nov 12;317(20):1246-51.
- Brown ZA, Wald A, Morrow RA, Selke S, Zeh J, Corey L. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA.* 2003 Jan 8;289(2):203-9.
- Cherpes TL, Matthews DB, Maryak SA. Neonatal herpes simplex virus infection. *Clin Obstet Gynecol.* 2012 Dec;55(4):938-44.
- Ciavattini A, Vichi M, Rinci A, *et al.*, Infezioni virali in gravidanza: gestione e raccomandazioni. *La Colposcopia in Italia* 2007; 2:11–16.
- Corey L, Wald A, Patel R, Sacks SL, Tying SK, Warren T, Douglas JM Jr, Paavonen J, Morrow RA, Beutner KR, Stratchounsky LS, Mertz G, Keene ON, Watson HA, Tait D, Vargas-Cortes M; Valacyclovir HSV Transmission Study Group. Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med.* 2004 Jan 1;350(1):11-20.
- Corey L, Wald A. Maternal and neonatal herpes simplex virus infections. *N Engl J Med.* 2009 Oct 1;361(14):1376-85.
- ECDC (European Center for Disease Control). Developing a national strategy for the prevention and control of sexually transmitted infections. Stockholm: ECDC; 2019.
- Feltner C, Grodensky C, Ebel C, Middleton JC, Harris RP, Ashok M, Jonas DE. Serologic Screening for Genital Herpes: An Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2016 Dec 20;316(23):2531-2543.
- Foley E, Clarke E, Beckett VA, *et al.*, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management_of genital herpes in pregnancy. London: RCOG Press; 2014.

- Freeman EE, Weiss HA, Glynn JR, Cross PL, Whitworth JA, Hayes RJ. Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *AIDS*. 2006 Jan 2;20(1):73-83.
- Grund JM, Bryant TS, Jackson I, Curran K, Bock N, Toledo C, Taliano J, Zhou S, Del Campo JM, Yang L, Kivumbi A, Li P, Pals S, Davis SM. Association between male circumcision and women's biomedical health outcomes: a systematic review. *Lancet Glob Health*. 2017 Nov;5(11):e1113-e1122.
- Gupta R, Warren T, Wald A. Genital herpes. *Lancet*. 2007 Dec 22;370(9605):2127-37.
- Hollier LM, Wendel GD. Third trimester antiviral prophylaxis for preventing maternal genital herpes simplex virus (HSV) recurrences and neonatal infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD004946.
- James C, Harfouche M, Welton NJ, Turner KM, Abu-Raddad LJ, Gottlieb SL, Looker KJ. Herpes simplex virus: global infection prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ*. 2020 May 1;98(5):315-329.
- James SH, Kimberlin DW. Neonatal Herpes Simplex Virus Infection. *Infect Dis Clin North Am*. 2015 Sep;29(3):391-400.
- Kim HN, Wald A, Harris J, Almekinder J, Heitman C, Corey L. Does frequency of genital herpes recurrences predict risk of transmission? Further analysis of the valacyclovir transmission study. *Sex Transm Dis*. 2008 Feb;35(2):124-8.
- Krishnan R, Stuart PM. Developments in Vaccination for Herpes Simplex Virus. *Front Microbiol*. 2021 Dec 7;12:798927.
- Lao S, Flagg EW, Schillinger JA. Incidence and Characteristics of Neonatal Herpes: Comparison of Two Population-Based Data Sources, New York City, 2006-2015. *Sex Transm Dis*. 2019 Feb;46(2):125-131.
- Le Cleach L, Trinquart L, Do G, Maruani A, Lebrun-Vignes B, Ravaud P, Chosidow O. Oral antiviral therapy for prevention of genital herpes outbreaks in immunocompetent and nonpregnant patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Aug 3;2014(8):CD009036.
- LeGoff J, Péré H, Bélec L. Diagnosis of genital herpes simplex virus infection in the clinical laboratory. *Virol J*. 2014 May 12;11:83.
- Leone P, Warren T, Hamed K, Fife K, Wald A. Famciclovir reduces viral mucosal shedding in HSV-seropositive persons. *Sex Transm Dis*. 2007 Nov;34(11):900-7.
- Magawa S, Tanaka H, Furuhashi F, Maki S, Nii M, Toriyabe K, Ikeda T. A literature review of herpes simplex virus hepatitis in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020 May;33(10):1774-1779.
- Marchi S, Trombetta CM, Gasparini R, Temperton N, Montomoli E. Epidemiology of herpes simplex virus type 1 and 2 in Italy: a seroprevalence study from 2000 to 2014. *J Prev Med Hyg*. 2017 Mar;58(1):E27-E33.
- Masadeh M, Shen H, Lee Y, Gunderson A, Brown K, Bellizzi A, Tanaka T. A fatal case of herpes simplex virus hepatitis in a pregnant patient. *Intractable Rare Dis Res*. 2017 May;6(2):124-127.
- Melville J, Sniffen S, Crosby R, Salazar L, Whittington W, Dithmer-Schreck D, DiClemente R, Wald A. Psychosocial impact of serological diagnosis of herpes simplex virus type 2: a qualitative assessment. *Sex Transm Infect*. 2003 Aug;79(4):280-5.
- Mertz GJ, Benedetti J, Ashley R, Selke SA, Corey L. Risk factors for the sexual transmission of genital herpes. *Ann Intern Med*. 1992 Feb 1;116(3):197-202.

■ Appendice SNLG 1/2023 Pt. 1

- Mertz GJ, Schmidt O, Jourden JL, Guinan ME, Remington ML, Fahnlander A, Winter C, Holmes KK, Corey L. Frequency of acquisition of first-episode genital infection with herpes simplex virus from symptomatic and asymptomatic source contacts. *Sex Transm Dis*. 1985 Jan-Mar;12(1):33-9.
- Miyai T, Turner KR, Kent CK, Klausner J. The psychosocial impact of testing individuals with no history of genital herpes for herpes simplex virus type 2. *Sex Transm Dis*. 2004 Sep;31(9):517-21.
- Money DM, Steben M. No. 208-Guidelines for the Management of Herpes Simplex Virus in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2017 Aug;39(8):e199-e205.
- Morrow R, Friedrich D. Performance of a novel test for IgM and IgG antibodies in subjects with culture-documented genital herpes simplex virus-1 or -2 infection. *Clin Microbiol Infect*. 2006 May;12(5):463-9.
- Mujugira A, Magaret AS, Celum C, Baeten JM, Lingappa JR, Morrow RA, Fife KH, Delany-Moretlwe S, de Bruyn G, Bukusi EA, Karita E, Kapiga S, Corey L, Wald A; Partners in Prevention HSV/HIV Transmission Study Team. Daily acyclovir to decrease herpes simplex virus type 2 (HSV-2) transmission from HSV-2/HIV-1 coinfecting persons: a randomized controlled trial. *J Infect Dis*. 2013 Nov 1;208(9):1366-74.
- Nahmias AJ, Lee FK, Beckman-Nahmias S. Sero-epidemiological and -sociological patterns of herpes simplex virus infection in the world. *Scand J Infect Dis Suppl*. 1990;69:19-36.
- NICE. Antenatal care. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2021. (NG201)
- Parvey LS, Ch'ien LT. Neonatal herpes simplex virus infection introduced by fetal-monitor scalp electrodes. *Pediatrics*. 1980 Jun;65(6):1150-3.
- Pasternak B, Hviid A. Use of acyclovir, valacyclovir, and famciclovir in the first trimester of pregnancy and the risk of birth defects. *JAMA*. 2010 Aug 25;304(8):859-66.
- Patel R, Kennedy OJ, Clarke E, Geretti A, Nilsen A, Lautenschlager S, Green J, Donders G, van der Meijden W, Gomberg M, Moi H, Foley E. 2017 European guidelines for the management of genital herpes. *Int J STD AIDS*. 2017 Dec;28(14):1366-1379.
- Pinninti SG, Angara R, Feja KN, Kimberlin DW, Leach CT, Conrad DA, McCarthy CA, Tolan RW Jr. Neonatal herpes disease following maternal antenatal antiviral suppressive therapy: a multicenter case series. *J Pediatr*. 2012 Jul;161(1):134-8.e1-3.
- Prober CG, Sullender WM, Yasukawa LL, Au DS, Yeager AS, Arvin AM. Low risk of herpes simplex virus infections in neonates exposed to the virus at the time of vaginal delivery to mothers with recurrent genital herpes simplex virus infections. *N Engl J Med*. 1987 Jan 29;316(5):240-4.
- Rosenthal SL, Zimet GD, Leichter JS, Stanberry LR, Fife KH, Tu W, Bernstein DI. The psychosocial impact of serological diagnosis of asymptomatic herpes simplex virus type 2 infection. *Sex Transm Infect*. 2006 Apr;82(2):154-7; discussion 157-8.
- Ross K, Johnston C, Wald A. Herpes simplex virus type 2 serological testing and psychosocial harm: a systematic review. *Sex Transm Infect*. 2011 Dec;87(7):594-600.
- Salfa MC, Ferri M, Suligoi B. *et al*, Le infezioni sessualmente trasmesse: aggiornamento dei dati dei due sistemi di sorveglianza sentinella attivi in Italia al 31 dicembre 2020. *Not Ist Super Sanità*. 2022;35:3-39
- Sauerbrei A, Schmitt S, Scheper T, Brandstädt A, Saschenbrecker S, Motz M, Soutschek E, Wutzler P. Seroprevalence of herpes simplex virus type 1 and type 2 in Thuringia, Germany, 1999 to 2006. *Euro Surveill*. 2011 Nov 3;16(44):20005.
- Sentilhes L. 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 May;224:93-101.

- Sheffield JS, Hill JB, Hollier LM, Laibl VR, Roberts SW, Sanchez PJ, Wendel GD Jr. Valacyclovir prophylaxis to prevent recurrent herpes at delivery: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol*. 2006 Jul;108(1):141-7.
- Sperling RS, Fife KH, Warren TJ, Dix LP, Brennan CA. The effect of daily valacyclovir suppression on herpes simplex virus type 2 viral shedding in HSV-2 seropositive subjects without a history of genital herpes. *Sex Transm Dis*. 2008 Mar;35(3):286-90.
- Stone KM, Reiff-Eldridge R, White AD, Cordero JF, Brown Z, Alexander ER, Andrews EB. Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir exposure: Conclusions from the international acyclovir pregnancy registry, 1984-1999. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004 Apr;70(4):201-7.
- Suligoï B, Cusan M, Santopadre P, Palù G, Catania S, Girelli G, Pala S, Vullo V. HSV-2 specific seroprevalence among various populations in Rome, Italy. The Italian Herpes Management Forum. *Sex Transm Infect*. 2000 Jun;76(3):213-4.
- Tobian AA, Serwadda D, Quinn TC, Kigozi G, Gravitt PE, Laeyendecker O, Charvat B, Ssempiija V, Riedesel M, Oliver AE, Nowak RG, Moulton LH, Chen MZ, Reynolds SJ, Wawer MJ, Gray RH. Male circumcision for the prevention of HSV-2 and HPV infections and syphilis. *N Engl J Med*. 2009 Mar 26;360(13):1298-309.
- US Preventive Services Task Force; Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, Cabana M, Chelmos D, Coker TR, Davis EM, Donahue KE, Jaén CR, Kubik M, Li L, Ogedegbe G, Pbert L, Ruiz JM, Stevermer J, Wong JB. Serologic Screening for Genital Herpes Infection: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *JAMA*. 2023 Feb 14;329(6):502-507.
- Van Der Pol B, Warren T, Taylor SN, Martens M, Jerome KR, Mena L, Lebed J, Ginde S, Fine P, Hook EW 3rd. Type-specific identification of anogenital herpes simplex virus infections by use of a commercially available nucleic acid amplification test. *J Clin Microbiol*. 2012 Nov;50(11):3466-71.
- Wald A, Langenberg AG, Krantz E, Douglas JM Jr, Handsfield HH, DiCarlo RP, Adimora AA, Izu AE, Morrow RA, Corey L. The relationship between condom use and herpes simplex virus acquisition. *Ann Intern Med*. 2005 Nov 15;143(10):707-13.
- Wald A, Zeh J, Selke S, Warren T, Ryncarz AJ, Ashley R, Krieger JN, Corey L. Reactivation of genital herpes simplex virus type 2 infection in asymptomatic seropositive persons. *N Engl J Med*. 2000 Mar 23;342(12):844-50.
- Wald A. Genital HSV-1 infections. *Sex Transm Infect*. 2006 Jun;82(3):189-90.
- WHO. Guidelines for the Treatment of Genital Herpes Simplex Virus. Geneva: World Health Organization; 2016.
- Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, Reno H, Zenilman JM, Bolan GA. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021 Jul 23;70(4):1-187.
- Yousuf W, Ibrahim H, Harfouche M, Abu Hijleh F, Abu-Raddad L. Herpes simplex virus type 1 in Europe: systematic review, meta-analyses and meta-regressions. *BMJ Glob Health*. 2020 Jul;5(7):e002388.

Infezione da *Human Immunodeficiency Virus* (HIV)

Quesiti

Alle donne in gravidanza dovrebbe essere offerto lo screening dell'infezione da human immunodeficiency virus (HIV) soltanto nel primo trimestre oppure sia nel primo trimestre sia nel terzo trimestre?

Lo screening dell'HIV dovrebbe essere offerto a tutte le donne in gravidanza oppure solo alle donne a rischio?

Quesito presente in "Antenatal care" (NICE, 2021)	No
Revisione sistematica di riferimento	1 (Selph <i>et al.</i> , 2019)
Studi pubblicati successivamente alla revisione sistematica di riferimento e inclusi	0
Tipologia studi inclusi	—

Descrizione narrativa delle prove

Screening

Lo screening dell'infezione da HIV non è considerato nella linea guida sull'assistenza prenatale del *National Institute of Health and Clinical Excellence* (NICE, 2021). È stata quindi condotta una revisione sistematica di revisioni sistematiche su screening dell'HIV è stata selezionata, quale documento di riferimento, la revisione sistematica di *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) (Selph *et al.*, 2019). Successivamente, una revisione rapida della letteratura non ha identificato alcuna altra prova di efficacia sull'utilizzo dei test di screening per HIV in gravidanza o nella popolazione generale.

La revisione sistematica individuata come documento di riferimento (Selph *et al.*, 2019) non ha identificato studi di valutazione del beneficio dello screening al primo trimestre screening al primo e terzo trimestre e ha incluso tre studi condotti negli Stati Uniti e nel Regno Unito, che non hanno identificato nuovi casi di infezione da HIV tra le donne che hanno eseguito lo screening durante il terzo trimestre di gravidanza.

Uno studio retrospettivo di coorte (n. 1.632) è stato condotto nel Maryland per un periodo di un anno (1° gennaio – 31 dicembre 2012). In questo stato, in cui alle donne in gravidanza viene indicato di eseguire lo screening per la sifilide congiuntamente all'HIV al momento della prima visita, è stata offerta l'opportunità di un secondo screening per HIV nel terzo trimestre. L'aderenza allo screening è stata del 28% delle donne in gravidanza e l'analisi dei dati ha mostrato una maggiore propensione al nuovo screening nelle donne di età più avanzata (età media $28,5 \pm 6,2$ anni *vs.* $25,3 \pm 5,7$ anni; $p < 0,001$), coniugate (52,8% *vs.* 17,7%; $p < 0,001$), bianche o asiatiche (47,8% *vs.* 16,8%; $p < 0,001$) e con un'istruzione più alta (45,7% *vs.* 8,6%; $p < 0,001$), rispetto alle

donne che non hanno aderito. Nessuna delle donne in gravidanza, testate nel terzo trimestre, ha riportato una nuova diagnosi di infezione da HIV (Liao *et al.*, 2017).

Un secondo studio, condotto nel Regno Unito in donne in gravidanza con età gestazionale inferiore a 28 settimane, che hanno eseguito una visita ambulatoriale dal 1° settembre 2008 al 31 agosto 2009, ha arruolato 4.134 donne, delle quali tre (<0,1%) hanno rifiutato lo screening nel primo trimestre e ventidue (0,5%) sono risultate sieropositive e sono state quindi escluse. Delle 4.109 donne incluse, 2.934 donne (71%) hanno accettato di eseguire lo screening per HIV nel terzo trimestre; non sono stati osservati casi di sieroconversione (Williams *et al.*, 2014).

Il terzo studio - condotto dal 2005 al 2007 a Philadelphia - ha reclutato, durante le visite prenatali di routine, 80 donne alle quali è stato chiesto di completare un questionario di 19 domande relative al test per HIV, uso del preservativo, comportamenti a rischio per se stesse e per i loro partner durante la gravidanza, conoscenza dello stato HIV dei loro partner e disponibilità a cambiare il loro comportamento, insieme alle informazioni demografiche di base. 75 donne (95%) hanno accettato un nuovo test rapido di screening dell'HIV; in nessuna si è verificata sieroconversione (Criniti *et al.*, 2010).

In un modello analitico-decisionale sono state confrontate due strategie: (a) lo screening per l'infezione da HIV nel primo trimestre e (b) lo screening nel primo e nel terzo trimestre. Con un'incidenza ipotizzata di infezioni da HIV in gravidanza pari a 14,5 per 100.000, in una coorte teorica di 3,8 milioni di gravidanze negli Stati Uniti, lo screening universale nel terzo trimestre avrebbe prevenuto 133 casi di infezione neonatale da HIV, mantenendo favorevole il rapporto costo/efficacia fino a un'incidenza annua pari a 5,2 per 100.000 (Hawkinson *et al.*, 2023).

Una analisi teorica costo-efficacia ha stimato che, in una comunità ad alto rischio, con un'incidenza di HIV pari a 6,2 per 1.000, effettuare un secondo test per HIV – rispetto al non effettuarlo – permetterebbe di individuare 192 infezioni e prevenire circa 37 infezioni infantili ogni 100.000 donne. Applicando questo modello alla popolazione degli Stati Uniti, con un'incidenza nazionale stimata pari a 0,17 per 1.000, un secondo test rileverebbe 5,3 infezioni e preverrebbe 1,3 infezioni infantili ogni 100.000 donne. In questa analisi, il secondo test manterrebbe un rapporto costo/efficacia favorevole in caso di incidenza di infezione da HIV uguale o superiore a 1,2 per 1.000 (Samson *et al.*, 2003).

Bibliografia di riferimento

- ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists). ACOG committee opinion: prenatal and perinatal human immunodeficiency virus testing: expanded recommendations. June 2015, No. 635. *Obstet Gynecol* 2015;125:1544-7.
- ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists). ACOG committee opinion: prenatal and perinatal human immunodeficiency virus testing: expanded recommendations. 2018, No. 752 *Obstet Gynecol* 2018;132:e138-42.
- Bailey H, Zash R, Rasi V, Thorne C. HIV treatment in pregnancy. *Lancet HIV*. 2018 Aug;5(8):e457-e467.
- Baroncelli S, Tamburrini E, Ravizza M et al; Italian Group On Surveillance On Antiretroviral Treatment In Pregnancy. Pregnancy outcomes in women with advanced HIV infection in Italy. *AIDS Patient Care STDS*. 2011 Nov;25(11):639-45.
- Bernstein HB, Wegman AD. HIV Infection: Antepartum Treatment and Management. *Clin Obstet Gynecol*. 2018 Mar;61(1):122-136.

■ Appendix SNLG 1/2023 Pt. 1

- BHIVA (British HIV Association). BHIVA guidelines on the management of pregnancy for women living with HIV. 2018.
- Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, et al; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *MMWR Recomm Rep*. 2006 Sep 22;55(RR-14):1-17; quiz CE1-4.
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention). 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep*. 1992;41(RR-17):1-19.
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Revised guidelines for HIV counseling, testing, and referral. *MMWR Recomm Rep*. 2001 Nov 9;50(RR-19):1-57; quiz CE1-19a1-CE6-19a1.
- Chou R, Cantor AG, Zakher B, et al. Screening for HIV in pregnant women: systematic review to update the 2005 U.S. Preventive Services Task Force recommendation. *Ann Intern Med*. 2012 Nov 20;157(10):719-28.
- Chou R, Huffman LH, Fu R, et al; US Preventive Services Task Force. Screening for HIV: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2005 Jul 5;143(1):55-73.
- Criniti SM, Aaron E, Levine AB. Using the rapid HIV test to rescreen women in the third trimester of pregnancy. *J Midwifery Womens Health*. 2009 Nov-Dec;54(6):492-6. Erratum in: *J Midwifery Womens Health*. 2010 Jul-Aug;55(4):404.
- D'Ettorre G, Lo Presti A, Gori C, et al; HIV-2 Study Group. An HIV type 2 case series in Italy: a phylogenetic analysis. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013 Sep;29(9):1254-9.
- Eke AC, Lockman S, Mofenson LM. Antiretroviral Treatment of HIV/AIDS During Pregnancy. *JAMA*. 2023 Apr 18;329(15):1308-1309.
- Eke AC, Mirochnick M, Lockman S. Antiretroviral Therapy and Adverse Pregnancy Outcomes in People Living with HIV. *N Engl J Med*. 2023 Jan 26;388(4):344-356.
- Gilleece DY, Tariq DS, Bamford DA, et al. British HIV Association guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018. *HIV Med*. 2019 Mar;20 Suppl 3:s2-s85.
- Hawken J, Chard T, Jeffries DJ, et al. Evaluation of an antenatal HIV testing programme in an inner London health district. *Br J Obstet Gynaecol*. 1994 Nov;101(11):960-4.
- Hawkinson LF, Chaiken SR, Doshi U, et al. Universal Repeat Screening for Human Immunodeficiency Virus in the Third Trimester of Pregnancy: A Cost-Effectiveness Analysis. *Obstet Gynecol*. 2023 Mar 1;141(3):535-543.
- ISS-SNLG. Gravidanza fisiologica. Aggiornamento 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (Linea Guida 20).
- Keenan-Lindsay L, Yudin MH. No. 185-HIV Screening in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2017 Jul;39(7):e54-e58.
- Kiilu EM, Karanja S, Kikui G, et al. Prognostic factors influencing HIV-free survival among infants enrolled for HIV early infant diagnosis services in selected hospitals in Nairobi County, Kenya. *PLoS One*. 2023 Oct 4;18(10):e0292427.
- Kiilu EM, Karanja S, Kikui G, et al. Prognostic factors influencing HIV-free survival among infants enrolled for HIV early infant diagnosis services in selected hospitals in Nairobi County, Kenya. *PLoS One*. 2023 Oct 4;18(10):e0292427.
- Kourtis AP, Bulterys M. Mother-to-child transmission of HIV: pathogenesis, mechanisms and pathways. *Clin Perinatol*. 2010 Dec;37(4):721-37, vii.

- Kourtis AP, Ellington S, Pazol K, *et al.* Complications of cesarean deliveries among HIV-infected women in the United States. *AIDS*. 2014 Nov 13;28(17):2609-18.
- Landesman S, Minkoff H, Holman S, *et al.*, Serosurvey of human immunodeficiency virus infection in parturients. Implications for human immunodeficiency virus testing programs of pregnant women. *JAMA*. 1987 Nov 20;258(19):2701-3.
- Liao C, Golden WC, Anderson JR *et al.*, Missed Opportunities for Repeat HIV Testing in Pregnancy: Implications for Elimination of Mother-to-Child Transmission in the United States. *AIDS Patient Care STDS*. 2017 Jan;31(1):20-26.
- Ministero della Salute. Come prevenire l'HIV. Aggiornamento del 30 novembre 2020.
- NHS. (National Health Service). Prevention HIV and AIDS. Last reviewed: 22 April 2021.
- Panel on treatment of HIV during pregnancy and prevention of perinatal transmission. Recommendations for the use of antiretroviral drugs during pregnancy and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. US Department of Health and Human Services; 2023.
- Parry JV, Mortimer PP, Perry KR, *et al.*; Health Protection Agency HIV Laboratory Diagnosis Forum. Towards error-free HIV diagnosis: guidelines on laboratory practice. *Commun Dis Public Health*. 2003 Dec;6(4):334-50. Erratum in: *Commun Dis Public Health*. 2004 Jun;7(2):151.
- Regine V, Pugliese L, Boros S, *et al.*, Aggiornamento delle nuove diagnosi di infezione da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2021. *Not Ist Super Sanità* 2021;34:3-59.
- Samson L, King S. Evidence-based guidelines for universal counselling and offering of HIV testing in pregnancy in Canada. *CMAJ*. 1998 Jun 2;158(11):1449-57. Erratum in: *CMAJ* 1998 Jul 14;159(1):22.
- Sansom SL, Jamieson DJ, Farnham PG, *et al.*, Human immunodeficiency virus retesting during pregnancy: costs and effectiveness in preventing perinatal transmission. *Obstet Gynecol*. 2003 Oct;102(4):782-90.
- Selph SS, Bougatso C, Dana T, *et al.* Screening for HIV infection in pregnant women: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2019 Jun. Report No.: 18-05246-EF-2.
- SIMIT (Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali). Linee guida italiane sull'utilizzo della terapia antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinico delle persone con infezione da HIV-1, edizione 2017.
- Williams B, Costello M, McHugh E, *et al.*, Repeat antenatal HIV testing in the third trimester: a study of feasibility and maternal uptake rates. *HIV Med*. 2014 Jul;15(6):362-6.

Malattia di Chagas

Quesiti

Alle donne in gravidanza dovrebbe essere offerto lo screening dell'infezione da *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*)?

Lo screening dell'infezione da *T. cruzi* dovrebbe essere offerto a tutte le donne in gravidanza oppure solo alle donne a rischio?

Quesito presente in "Antenatal care" (NICE, 2021)	No
Revisione sistematica di riferimento	—
Studi pubblicati successivamente alla revisione sistematica di riferimento e inclusi	0
Tipologia studi inclusi	—

Descrizione narrativa delle prove

Diagnosi

La fase acuta dell'infezione da *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) è caratterizzata dalla presenza del protozoo nel sangue periferico (tripomastigoti circolanti), identificabile mediante tecniche dirette (Schijman *et al.*, 2000, Herwaldt *et al.*, 2001, AMCLI-CoSP, 2020). Nei primi tre mesi dopo l'infezione acuta è possibile anche identificare la presenza di anticorpi IgM contro l'antigene escreto-secreto dei tripomastigoti mediante test specifico (test IgM *Trypomastigote Excreted-Secreted Antigen*, TESA). Il test IgM TESA presenta una sensibilità dell'80% (IC95% 59%-92%) e una specificità del 94% (IC95% 92%-96%) (Noazin *et al.*, 2019). L'uso di tale test è da considerarsi laddove il test della reazione a catena della polimerasi (o *Polymerase Chain Reaction*, PCR) non risulti disponibile (Messenger *et al.*, 2018).

Nella fase cronica della malattia il parassita è più difficilmente rilevabile nel sangue periferico (Schijman *et al.*, 2000, Herwaldt *et al.*, 2001) e la diagnosi si basa sulla ricerca degli anticorpi IgG anti-*T. cruzi* (Carlier *et al.*, 2019, AMCLI-CoSP, 2020). La sensibilità e specificità di ELISA, immunocromatografia e CMIA per la diagnosi di infezione cronica da *T. cruzi* sono state valutate in una recente revisione sistematica condotta da *Pan American Health Organization* e *World Health Organization* (PAHO-WHO) (PAHO-WHO, 2019). La sensibilità e specificità cumulativa dell'ELISA sono risultate del 97% (IC95% 96-98%) e del 98% (IC95% 97-99%), rispettivamente (48 studi, n. 62.320 individui testati); dell'immunocromatografia del 94% (IC95% 91%-96%) e del 97% (IC95% 96-98%) (19 studi, n. 15.121 individui testati); e del CMIA del 99% (IC95% 97-100%) e del 98% (IC95% 91-99%) (7 studi, n. 10.839 individui testati). Con una prevalenza dell'infezione da *T. cruzi* del 26,3%, il tasso di individui diagnosticati erroneamente come sani (risultati falsi negativi) sarebbe di 7 per 1.000 (IC95% 5-9) con ELISA, 17 per 1.000 (IC95% 11-24) con immunocromatografia, e 2 per 1.000 (IC95% 1-7) con CMIA. Con una prevalenza del 3,1%, i tassi di falsi negativi sarebbero 1 per 1.000 (IC95% 1-1), 2 per 1.000 (IC95% 1-3) e <1 per 1.000 (IC95% 0-1) con ELISA, immunocromatografia e CMIA, rispettivamente. La *Food and Drug Administration* ha approvato quattro diversi test sierologici per la diagnosi della forma

cronica della malattia di Chagas: due test sono ELISA basati su lisati di *T. cruzi*, uno è un'ELISA basato su antigene ricombinante di *T. cruzi*, e uno è un test immunocromatografico basato su antigene ricombinante di *T. cruzi* (Forsyth *et al.*, 2022). La sensibilità e specificità di questi test oscillano tra l'81,3% e il 100% e tra l'83,2% e il 100%, rispettivamente. Con lo scopo di effettuare uno screening (e.g., dei donatori di sangue e delle donne in gravidanza), nelle realtà in cui risulta disponibile il test immunologico a chemiluminescenza con microparticelle (*Chemiluminescent Microparticle Immuno-Assay*, CMIA), altamente sensibile (Abrás *et al.*, 2017), è possibile considerare l'esecuzione di questo unico test e, in caso di positività, di un ulteriore test sierologico convenzionale per conferma. Se l'indagine è eseguita a scopo diagnostico e non di screening (e.g., in presenza di soggetto con segni e sintomi di malattia) è necessario utilizzare due test sierologici.

Nei soggetti con sospetto di infezione da *T. cruzi* congenita recente, PAHO-WHO (2019) hanno valutato la sensibilità e specificità dei test parassitologici diretti (emoscopia, striscio sottile e goccia spessa) e dell'emocoltura eseguiti alla nascita rispetto al *gold-standard*, ovvero i test sierologici (test di emoagglutinazione indiretta, test di immunofluorescenza indiretta, o ELISA) eseguiti a partire da 8 mesi di vita. La sensibilità e la specificità di striscio sottile e goccia spessa con colorazione di Giemsa sono risultate pari al 28%-82% e al 90%, rispettivamente (2 studi, n. 219 individui testati), mentre la sensibilità dell'osservazione a fresco al microscopio pari all'80% (IC95% 51-94%) (1 studio, n. 15 individui testati). La sensibilità e la specificità dell'emocoltura sono invece risultate pari al 55% (IC95% 36-73%) e al 100% (IC95% 97-100%) (1 studio, n. 202 individui testati). Con una prevalenza di malattia di Chagas congenita del 4,7%, il tasso di falsi negativi sarebbe dell'8-34 per 1.000 per lo striscio sottile e la goccia spessa, del 9 per 1.000 (IC95% 3-23 per 1.000) per l'osservazione a fresco e del 2 per 1.000 (IC95% 13-30 per 1.000) per l'emocoltura (PAHO-WHO, 2019). Uno studio osservazionale condotto in due punti nascita in Bolivia su 487 neonati di madri con test sierologico positivo per *T. cruzi* al momento del parto ha analizzato la sensibilità e specificità dell'esame emoscopico e della PCR su sangue cordonale prelevato alla nascita e su sangue periferico prelevato a un mese di vita (Messenger *et al.*, 2017). Su sangue cordonale, emoscopia e PCR hanno mostrato una sensibilità pari al 16,7% e 68,6%, rispettivamente, e una specificità pari al 100% e 99,1%. Combinando i risultati degli esami eseguiti alla nascita e a un mese di vita, si è osservata una sensibilità cumulativa del 34,2% per l'esame emoscopico e dell'84,2% per la PCR. Gli autori sottolineano come i test parassitologici diretti richiedano tempo per la loro esecuzione, una rapida processazione del campione di sangue (entro 24 ore dal prelievo), personale di laboratorio adeguatamente preparato alla loro esecuzione e frequenti controlli di qualità nel laboratorio di esecuzione, tutti fattori condizionanti l'accuratezza e l'affidabilità di tali test (Carlier *et al.*, 2019). Anche l'emocoltura richiede personale di laboratorio adeguatamente preparato oltre che un lungo tempo per fornire i risultati (alcune settimane) e un campione ematico di volume elevato, possibile solo con un prelievo di sangue cordonale (Carlier *et al.*, 2019).

Trattamento

Il farmaco di prima scelta per la terapia dell'infezione da *T. cruzi* è il benznidazolo, mentre il nifurtimox rappresenta il farmaco di seconda scelta, utilizzato solo dopo documentata intolleranza al benznidazolo (Manuale di Infettivologia Neonatale, 2022). Gli effetti collaterali del benznidazolo includono dermatite allergica (29-50%), anoressia e perdita di peso (5-40%), parestesie e neuropatie periferiche (0-30%), nausea e vomito (0%-5%), e leucopenia e

■ Appendice SNLG 1/2023 Pt. 1

trombocitopenia (<1%). Il 7%-13% degli individui trattati interrompe precocemente la terapia a causa degli effetti collaterali del farmaco. Sia il benznidazolo che il nifurtimox sono disponibili in compresse (Ministerio de Salud Argentina, 2022; Manuale di Infettivologia Neonatale, 2022).

L'efficacia del trattamento, valutata come negativizzazione del test sierologico per anticorpi anti-*T. cruzi*, diminuisce all'aumentare del tempo tra infezione e trattamento, e gli effetti collaterali diventano più frequenti al crescere dell'età (Prata, 2001; Pérez-Molina & Molina, 2018; Murcia *et al.*, 2017; Carlier *et al.*, 2019; Ministerio de Salud Argentina, 2022; Alonso-Vega *et al.*, 2013; Chippaux *et al.*, 2010). La negativizzazione dell'esame sierologico è attesa nei 3-5 anni successivi alla terapia; è utile eseguire l'esame una volta all'anno sino alla completa negativizzazione per accertarsi dell'avvenuta guarigione (Manuale di Infettivologia Neonatale, 2022; Wagner *et al.*, 2016).

Il trattamento della donna in età fertile con infezione accertata da *T. cruzi* è risultato associato a una riduzione del rischio di trasmissione verticale del 93% (OR 0,07; IC95% 0,02-0,30; 4 studi osservazionali, n. 735) (PAHO-WHO, 2019). Non vi sono report a oggi di donne affette da malattia di Chagas che, dopo trattamento antiparassitario effettuato prima del concepimento, abbiano trasmesso l'infezione alla progenie. Al contrario, in assenza di trattamento farmacologico l'infezione può essere trasmessa al feto in occasione di ogni gravidanza e questo rischio è presente anche in donne con infezione cronica, non più residenti in aree endemiche (Edwards *et al.*, 2021b). La valutazione delle prove disponibili sul trattamento nei bambini in una recente revisione sistematica (PAHO-WHO, 2019) non mostra un rischio di interruzione precoce per effetti avversi (RR 0,55; IC95% 0,22-1,41; 2 studi clinici randomizzati, n. 235); al contrario si evidenzia un aumento del tasso di negativizzazione precoce della parassitemia (RR 1,69; IC95% 1,33-2,16; 1 studio clinico randomizzato, n. 106) e della sierologia (RR 2,41; IC95% 1,16-5,02; 2 studi clinici randomizzati, n. 447). Vi sono evidenze a sostegno di un effetto protettivo del trattamento nei confronti dello sviluppo del danno d'organo *T. cruzi*-relato in adolescenti e giovani adulti (<18 anni di età) con la malattia in forma cronica indeterminata (Wagner *et al.*, 2016; Bern, 2015). In questi individui, il trattamento si associa a una riduzione statisticamente significativa del rischio di cardiomiopatia (OR 0,38; IC95% 0,18-0,78; 5 studi osservazionali, n. 1.173), a un incremento statisticamente significativo del tasso di precoce negativizzazione della parassitemia (RR 1,44; IC95% 1,21-1,72; 1 studio clinico randomizzato, n. 260) e a un incremento statisticamente significativo del tasso di precoce negativizzazione della sierologia in 2-3 anni dall'inizio del trattamento sia negli adulti (OR 3,32; IC95% 1,40-7,88; 4 studi osservazionali, n. 1.787) che nei bambini (OR 2,41; IC95% 1,16-5,02; 2 studi clinici randomizzati, n. 447) (PAHO-WHO, 2019). La valutazione di 3.697 pazienti in quattro studi clinici randomizzati ha evidenziato un RR di interruzione precoce del trattamento per effetti avversi di 5,71 (IC95% 2,46-13,29); in due di questi studi (n. 2.911) è stata dimostrata un'incidenza di effetti avversi gravi per il trattamento con benznidazolo dell'8,3%-10% (PAHO-WHO, 2019). Nelle persone più anziane e una volta che il danno d'organo si è instaurato, il trattamento non sembra modificare il decorso naturale della malattia (Wagner *et al.*, 2016; Bern, 2015).

Screening in gravidanza

Programmi di screening per la malattia di Chagas in gravidanza sono stati messi in atto in Spagna, dove la maggiore esperienza è stata acquisita in Catalogna (Basile *et al.*, 2018; Basile *et al.*, 2019). L'analisi dei risultati dei primi 6 anni di attivazione di tale programma di sorveglianza (attivo dal

2010) ha evidenziato un incremento dal 68% all'86% del tasso di copertura dello screening sierologico nelle donne in gravidanza (Basile *et al.*, 2019). La prevalenza globale stimata di infezione materna è stata del 2,8%, con i tassi più elevati nelle donne provenienti dalla Bolivia (15,8%), El Salvador (1,4%) e Paraguay (1,2%). Un programma di screening delle donne in gravidanza provenienti da aree endemiche condotto in tre ospedali di secondo livello di Madrid (Spagna) dal 2012 al 2016 ha permesso di indentificare 122 donne infette, di cui la maggior parte (81%) di origine boliviana (Francisco-Gonzalez *et al.*, 2019). In Italia lo screening per malattia di Chagas nelle donne in gravidanza a rischio è attivo a livello regionale presso la Regione Toscana dal 2012 (delibera Regione Toscana n. 489 del 4 giugno 2012, delibera Regione Toscana n. 659 del 25 maggio 2015, delibera Regione Toscana n. 565 del 23 aprile 2019, Decreto Dirigenziale Regione Toscana n. 21395 del 24 dicembre 2019) e in alcune realtà locali, come la provincia di Bergamo (Lombardia) e alcuni ospedali di Milano (Lombardia), Bologna (Emilia-Romagna), e Roma (Raglio *et al.*, 2023, Rodari *et al.*, 2018). Nell'ambito del programma della Regione Toscana, presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi a Firenze, tra il 2012 e il 2022, hanno eseguito lo screening sierologico 626 donne gravide, con un incremento del tasso di copertura dal 40,3% nel 2012 al 75,7% nel 2022, grazie all'introduzione di una check-list all'interno della cartella informatizzata. Sono state individuate due donne gravide affette da malattia di Chagas che sono state trattate con terapia antiparassitaria al termine dell'allattamento. Non si sono registrati casi di trasmissione verticale (Barbiero *et al.*, 2023). Uno screening sistematico di tutte le donne in gravidanza provenienti dalla Bolivia è stato condotto negli otto ospedali della provincia di Bergamo (Lombardia) dal 2014 al 2016, con il riscontro di una prevalenza di malattia di Chagas dell'8,7% (IC95% 0-12,6%) (Rodari *et al.*, 2018). In uno studio osservazionale monocentrico, condotto a Bergamo tra il 2013 e il 2020, tutte le donne in gravidanza provenienti dall'America Latina sono state testate per la malattia di Chagas (n. 934), con il riscontro di 60 donne positive e un neonato con malattia congenita (Raglio *et al.*, 2023).

Lo screening per la malattia di Chagas si è dimostrato costo-efficace sia nella popolazione di donne in gravidanza e i loro neonati (Perez-Zetune *et al.*, 2020; Sicuri *et al.*, 2011; Imaz-Iglesia *et al.*, 2015) che nella popolazione generale (sia uomini che donne) (Requena-Mendez *et al.*, 2017). Non esistono studi di costo-efficacia dello screening sierologico per la malattia di Chagas nel contesto italiano. Uno studio di costo-efficacia condotto negli Stati Uniti ha riportato che lo screening sierologico per l'infezione da *T. cruzi* in donne in gravidanza, in associazione al trattamento antiparassitario, è costo-efficace rispetto a nessuno screening per tassi di trasmissione verticale >0,001% e di sieroprevalenza >0,057%, sia se effettuato in modo selettivo (casi a rischio) che universale (tutte le donne) (Perez-Zetune *et al.*, 2020). È stato stimato un risparmio di 1.314 dollari per ogni parto di donna infetta con lo screening sierologico selettivo seguito dal trattamento con benznidazolo e un risparmio di 105 dollari per ogni parto con lo screening universale. Uno studio condotto in Spagna ha stimato costo-efficace lo screening condotto su tutte le donne in gravidanza provenienti da Paesi endemici per l'infezione e i loro neonati rispetto a una politica di non screening sia per le madri che per i loro figli (Sicuri *et al.*, 2011). Anche in presenza di una riduzione della prevalenza della malattia di Chagas dal 3,4% allo 0,9% e di una riduzione della probabilità di trasmissione verticale dal 7,3% al 2,24% e dell'aumento del costo del test sierologico a 37,5 euro, lo screening rimarrebbe comunque costo-efficace rispetto al non screening. Un ulteriore studio di costo-efficacia condotto in Spagna ha valutato quattro possibili scenari di screening: 1) nessuno screening, 2) screening delle donne in gravidanza provenienti dai paesi endemici e dei loro neonati, 3) screening dei familiari delle donne in gravidanza risultate positive e 4) screening dei familiari di tutte le donne in gravidanza

■ Appendice SNLG 1/2023 Pt. 1

sottoposte a screening (sia quelle con esito positive che negative). Le quattro strategie sono state valutate dal punto di vista del servizio sanitario nazionale spagnolo che da quello della popolazione. La strategia di non screening è risultata quella meno costo-efficace da entrambi i punti di vista analizzati, mentre quella di screening delle donne in gravidanza a rischio e, in caso di positività, dei loro neonati e dei loro familiari, quella maggiormente costo-efficace (Imaz-Iglesia *et al.*, 2015).

Bibliografia di riferimento

- Abras A, Muñoz C, Ballart C, Berenguer P, Llovet T, Herrero M, Tebar S, Pinazo MJ, Posada E, Martí C, Fumadó V, Bosch J, Coll O, Juncosa T, Ginovart G, Armengol J, Gascón J, Portús M, Gállego M. Towards a New Strategy for Diagnosis of Congenital *Trypanosoma cruzi* Infection. *J Clin Microbiol*. 2017 May;55(5):1396-1407.
- Agència de Salut Pública de Catalunya - Subdirectorat-General for Epidemiological Surveillance and Public Health Emergency Response. Protocol for Screening, Diagnosis and Treatment of Chagas Disease in Pregnant Latin American Women, Their Newborns and Other Children. (2018).
- Alonso-Vega C, Billot C, Torrico F. Achievements and challenges upon the implementation of a program for national control of congenital Chagas in Bolivia: results 2004-2009. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013 Jul 11;7(7):e2304.
- AMCLI-CoSP (Comitato di Studio per la Parassitologia dell'Associazione Microbiologi Clinici Italiani). Percorso diagnostico delle parassitosi ematiche e del sistema reticolo endoteliale (SRE). 2020.
- Antinori S, Galimberti L, Bianco R, Grande R, Galli M, Corbellino M. Chagas disease in Europe: A review for the internist in the globalized world. *Eur J Intern Med*. 2017 Sep;43:6-15.
- Barbiero A, Mazzi M, Mantella A, Trotta M, Rossolini GM, Antonelli A, Bordonaro P, Colao MG, Speciale AR, Di Benedetto T, Di Tommaso M, Mantengoli E, Petraglia F, Galli L, Pezzati M, Dani C, Caldes Pinilla MJ, Berni C, Dannaoui B, Albajar Viñas P, Bartoloni A, Zammarchi L. A Questionnaire Integrated with the Digital Medical Record Improved the Coverage of a Control Program for Congenital Chagas Disease in Tuscany, Italy. *Microorganisms*. 2023 Jan 6;11(1):154.
- Basile L, Ciruela P, Requena-Méndez A, Vidal MJ, Dopico E, Martín-Nalda A, Sulleiro E, Gascon J, Jané M; Working Group of Congenital Chagas disease in Catalonia. Epidemiology of congenital Chagas disease 6 years after implementation of a public health surveillance system, Catalonia, 2010 to 2015. *Euro Surveill*. 2019 Jun;24(26):1900011.
- Beatty NL, Klotz SA. Autochthonous Chagas Disease in the United States: How Are People Getting Infected? *Am J Trop Med Hyg*. 2020 Sep;103(3):967-969.
- Bern C, Martin DL, Gilman RH. Acute and congenital Chagas disease. *Adv Parasitol*. 2011;75:19-47.
- Bern C, Messenger LA, Whitman JD, Maguire JH. Chagas Disease in the United States: a Public Health Approach. *Clin Microbiol Rev*. 2019 Nov 27;33(1):e00023-19.
- Bern C, Montgomery SP. An estimate of the burden of Chagas disease in the United States. *Clin Infect Dis*. 2009 Sep 1;49(5):e52-4.
- Bern C. Chagas' Disease. *N Engl J Med*. 2015 Jul 30;373(5):456-66.
- Bisio M, Altcheh J, Lattner J, Moscatelli G, Fink V, Burgos JM, Bournissen FG, Schijman AG, Freilij H. Benznidazole treatment of chagasic encephalitis in pregnant woman with AIDS. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(9):1490-2.

- Campolmi I, Angheben A, Aliani FB, Spinicci M, Bartoloni A, Zammarchi L. Chagas disease in Italy: updated estimates. *Intern Emerg Med*. 2020 Oct;15(7):1339-1343.
- Carlier Y, Altcheh J, Angheben A, Freilij H, Luquetti AO, Schijman AG, Segovia M, Wagner N, Albajar Vinas P. Congenital Chagas disease: Updated recommendations for prevention, diagnosis, treatment, and follow-up of newborns and siblings, girls, women of childbearing age, and pregnant women. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019 Oct 24;13(10):e0007694.
- Carlier Y, Truyens C. Congenital Chagas disease as an ecological model of interactions between *Trypanosoma cruzi* parasites, pregnant women, placenta and fetuses. *Acta Trop*. 2015 Nov;151:103-15.
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Blood donor screening for Chagas disease. United States, 2006-2007. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep*. 56, 141-143, 2007.
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Congenital Chagas disease. 2021. Testo integrale:
- Chancey RJ, Edwards MS, Montgomery SP. Congenital Chagas Disease. *Pediatr Rev*. 2023 Apr 1;44(4):213-221.
- Chippaux JP, Clavijo AN, Santalla JA, Postigo JR, Schneider D, Brutus L. Antibody drop in newborns congenitally infected by *Trypanosoma cruzi* treated with benznidazole. *Trop Med Int Health*. 2010 Jan;15(1):87-93.
- Colombo V, Giacomelli A, Casazza G, Galimberti L, Bonazzetti C, Sabaini F, Ridolfo AL, Antinori S. *Trypanosoma cruzi* infection in Latin American pregnant women living outside endemic countries and frequency of congenital transmission: a systematic review and meta-analysis. *J Travel Med*. 2021 Jan 6;28(1):taaa170.
- Crudo F, Piorno P, Krupitzki H, Guiler A, López-Albizu C, Danesi E, Scollo K, Lloveras S, Mir S, Álvarez M, Yudis S, Cayo Fernández MA, Cipri D, Krolewiecki A, Pereiro AC, Periago MV, Abril MC, Fernandez M. How to implement the framework for the elimination of mother-to-child transmission of HIV, syphilis, hepatitis B and Chagas (EMTCT Plus) in a disperse rural population from the Gran Chaco region: A tailor-made program focused on pregnant women. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020 May 28;14(5):e0008078.
- de Andrade AL, Zicker F, de Oliveira RM, Almeida Silva S, Luquetti A, Travassos LR, Almeida IC, de Andrade SS, de Andrade JG, Martelli CM. Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. *Lancet*. 1996 Nov 23;348(9039):1407-13.
- Edwards MS, Montgomery SP. Chagas Disease: Implementation of Screening to Benefit Mother and Infant. *Clin Perinatol*. 2021 Jun;48(2):331-342.
- Edwards MS, Montgomery SP. Congenital Chagas disease: progress toward implementation of pregnancy-based screening. *Curr Opin Infect Dis*. 2021 Oct 1;34(5):538-545.
- Edwards MS, Stimpert KK, Bialek SR, Montgomery SP. Evaluation and Management of Congenital Chagas Disease in the United States. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2019 Nov 6;8(5):461-469.
- Fernandez-Aguilar S, Lambot MA, Torrico F, Alonso-Vega C, Córdoba M, Suarez E, Noël JC, Carlier Y. Las lesiones placentarias en la infección humana por *Trypanosoma cruzi* [Placental lesions in human *Trypanosoma cruzi* infection]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2005;38 Suppl 2:84-6.
- Forsyth CJ, Manne-Goehler J, Bern C, Whitman J, Hochberg NS, Edwards M, Marcus R, Beatty NL, Castro-Sesquen YE, Coyle C, Stigler Granados P, Hamer D, Maguire JH, Gilman RH, Meymandi S. Recommendations for Screening and Diagnosis of Chagas Disease in the United States. *J Infect Dis*. 2022 May 4;225(9):1601-1610.

■ Appendice SNLG 1/2023 Pt. 1

- Francisco-González L, Rubio-San-Simón A, González-Tomé MI, Manzanares Á, Epalza C, Santos MDM, Gastañaga T, Merino P, Ramos-Amador JT. Congenital transmission of Chagas disease in a non-endemic area, is an early diagnosis possible? PLoS One. 2019 Jul 10;14(7):e0218491.
- García-Bournissen F, Moroni S, Marson ME, Moscatelli G, Mastrantonio G, Bisio M, Cornou L, Ballering G, Altcheh J. Limited infant exposure to benznidazole through breast milk during maternal treatment for Chagas disease. Arch Dis Child. 2015 Jan;100(1):90-4.
- Heller DS, Romagano MP, Alzate-Duque L, Rubenstein S, Williams S, Madubuko A, Algarráhi K, Ritter JM, Faye-Petersen O. Travel History Is Important! A Case of *Trypanosoma cruzi* Identified by Placental Examination. Pediatr Dev Pathol. 2019 Mar-Apr;22(2):175-176.
- Herwaldt BL. Laboratory-acquired parasitic infections from accidental exposures. Clin Microbiol Rev. 2001 Oct;14(4):659-88.
- Imaz-Iglesia I, Miguel LG, Ayala-Morillas LE, García-Pérez L, González-Enríquez J, Blasco-Hernández T, Martín-Águeda MB, Sarría-Santamera A. Economic evaluation of Chagas disease screening in Spain. Acta Trop. 2015 Aug;148:77-88.
- ISS-SNLG. Gravidanza fisiologica. Aggiornamento 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (Linea Guida 20).
- Italia. Decreto ministeriale 10 settembre 1998. Aggiornamento del decreto ministeriale 6 marzo 1995 concernente l'aggiornamento del decreto ministeriale 14 aprile 1984 recante protocolli di accesso agli esami di laboratorio e di diagnostica strumentale per le donne in stato di gravidanza ed a tutela della maternità. Gazzetta Ufficiale, Serie Generale n. 245, 20 ottobre 1998.
- Italia. Decreto ministeriale 2 novembre 2015. Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti. Gazzetta Ufficiale, Serie Generale n. 300, 28 dicembre 2015.
- Messenger LA, Bern C. Congenital Chagas disease: current diagnostics, limitations and future perspectives. Curr Opin Infect Dis. 2018 Oct;31(5):415-421.
- Messenger LA, Gilman RH, Verastegui M, Galdos-Cardenas G, Sanchez G, Valencia E, Sanchez L, Malaga E, Rendell VR, Jois M, Shah V, Santos N, Abastoflor MDC, LaFuente C, Colanzi R, Bozo R, Bern C; Working Group on Chagas Disease in Bolivia and Peru. Toward Improving Early Diagnosis of Congenital Chagas Disease in an Endemic Setting. Clin Infect Dis. 2017 Jul 15;65(2):268-275.
- Messenger LA, Miles MA, Bern C. Between a bug and a hard place: *Trypanosoma cruzi* genetic diversity and the clinical outcomes of Chagas disease. Expert Rev Anti Infect Ther. 2015 Aug;13(8):995-1029.
- Ministerio de Salud Argentina. Algoritmos de diagnóstico y tratamiento para el control de las infecciones perinatales por VIH, sífilis, hepatitis B y Chagas. Iniciativa ETMI-PLUS. (2022).
- Moncayo A, Ortiz Yanine MI. An update on Chagas disease (human American trypanosomiasis). Ann Trop Med Parasitol. 2006 Dec;100(8):663-77.
- Murcia L, Simón M, Carrilero B, Roig M, Segovia M. Treatment of Infected Women of Childbearing Age Prevents Congenital *Trypanosoma cruzi* Infection by Eliminating the Parasitemia Detected by PCR. J Infect Dis. 2017 May 1;215(9):1452-1458.
- NICE. Antenatal care. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2021. (NG201)
- Noazin S, Lee JA, Malaga ES, Valencia Ayala E, Condori BJ, Roca C, Lescano AG, Bern C, Castillo W, Mayta H, Mendiña MC, Verastegui MR, Tinajeros F, Gilman RH; Chagas Working Group in Bolivia and Peru. Trypomastigote Excretory Secretory Antigen Blot Is Associated With *Trypanosoma cruzi* Load and Detects Congenital *T. cruzi* Infection in Neonates, Using Anti-Shed Acute Phase Antigen Immunoglobulin M. J Infect Dis. 2019 Jan 29;219(4):609-618.

- Norman FF, López-Vélez R. Chagas disease and breast-feeding. *Emerg Infect Dis*. 2013 Oct;19(10):1561-6.
- PAHO (Pan American Health Organization) – WHO (World Health Organization). Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas disease. (2019).
- Pérez-Molina JA, Molina I. Chagas disease. *Lancet*. 2018 Jan 6;391(10115):82-94.
- Perez-Zetune V, Bialek SR, Montgomery SP, Stillwaggon E. Congenital Chagas Disease in the United States: The Effect of Commercially Priced Benznidazole on Costs and Benefits of Maternal Screening. *Am J Trop Med Hyg*. 2020 May;102(5):1086-1089.
- Prata A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. *Lancet Infect Dis*. 2001;1(2):92-100.
- Raglio A, Clemente L, Guarneri D, Arosio M, Maino M, Patanè L, Cavallini M, Rodari P, Mangili G, Farina C. Prevention of congenital Chagas disease by screening of mothers and monitoring of serological tests of neonates: the seven years' experience. *Infez Med*. 2023 Jun 1;31(2):243-249.
- Regione Toscana. Delibera n. 659 del 25 maggio 2015, Allegato A “Programma regionale per la prevenzione e il controllo della malattia di Chagas congenita: indicazioni per l'assistenza in gravidanza”. Firenze: Regione Toscana; 2015
- Regione Toscana. Raccomandazioni per il controllo della malattia di Chagas congenita. Decreto Dirigenziale n. 21395 del 24 dicembre 2019a. Firenze: Regione Toscana; 2019.
- Requena-Méndez A, Bussion S, Aldasoro E, Jackson Y, Angheben A, Moore D, Pinazo MJ, Gascón J, Muñoz J, Sicuri E. Cost-effectiveness of Chagas disease screening in Latin American migrants at primary health-care centres in Europe: a Markov model analysis. *Lancet Glob Health*. 2017 Apr;5(4):e439-e447.
- Rete Nazionale Trapianti, Centro Nazionale Trapianti, Istituto Superiore di Sanità. Protocollo per la valutazione di idoneità del donatore di organi solidi. Versione 1.0 approvata nella seduta del 23 febbraio 2017.
- Rios L, Campos EE, Menon R, Zago MP, Garg NJ. Epidemiology and pathogenesis of maternal-fetal transmission of *Trypanosoma cruzi* and a case for vaccine development against congenital Chagas disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020 Mar 1;1866(3):165591.
- Rodari P, Angheben A, Gennati G, Trezzi L, Bargiggia G, Maino M, Ruggeri M, Rampello S, Soavi L, Rizzi M. Congenital Chagas disease in a non-endemic area: Results from a control programme in Bergamo province, Northern Italy. *Travel Med Infect Dis*. 2018 Sep-Oct;25:31-34.
- Sánchez Negrette O, Mora MC, Basombrío MA. High prevalence of congenital *Trypanosoma cruzi* infection and family clustering in Salta, Argentina. *Pediatrics*. 2005 Jun;115(6):e668-72.
- Schijman AG, Vigliano C, Burgos J, Favalaro R, Perrone S, Laguens R, Levin MJ. Early diagnosis of recurrence of *Trypanosoma cruzi* infection by polymerase chain reaction after heart transplantation of a chronic Chagas' heart disease patient. *J Heart Lung Transplant*. 2000 Nov;19(11):1114-7.
- Sicuri E, Muñoz J, Pinazo MJ, Posada E, Sanchez J, Alonso PL, Gascon J. Economic evaluation of Chagas disease screening of pregnant Latin American women and of their infants in a non endemic area. *Acta Trop*. 2011 May;118(2):110-7..
- Sosa-Estani S, Cura E, Velazquez E, Yampotis C, Segura EL. Etiological treatment of young women infected with *Trypanosoma cruzi*, and prevention of congenital transmission. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009 Sep-Oct;42(5):484-7.
- Velasco M, Gimeno-Feliú LA, Molina I, Salas-Coronas J, Solà I, Monge-Maillo B, Torrés-Tendero D, Caylà J, de Guzmán EN, Arellano JP, Pérez-Molina JA. Screening for *Trypanosoma cruzi* infection in immigrants and refugees: Systematic review and recommendations from the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Euro Surveill*. 2020 Feb;25(8):1900393.

■ Appendice SNLG 1/2023 Pt. 1

- Velázquez EB, Rivero R, De Rissio AM, Malagrino N, Esteva MI, Riarte AR, Ruiz AM. Predictive role of polymerase chain reaction in the early diagnosis of congenital *Trypanosoma cruzi* infection. *Acta Trop.* 2014 Sep;137:195-200.
- Wagner N, Jackson Y, Chappuis F, Posfay-Barbe KM. Screening and Management of Children at Risk for Chagas Disease in Nonendemic Areas. *Pediatr Infect Dis J.* 2016 Mar;35(3):335-7.
- WHO (World Health Organization). Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based upon 2010 estimates. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015;90:33-43.
- WHO. Control and prevention of Chagas disease in Europe. Report of a WHO Informal Consultation. World Health Organization; 2010.
- WHO. Control of Chagas disease: second report of the WHO Expert Committee. Geneva: World Health Organization; 2002.
- Zammarchi L, Angheben A, Galli L, Dani C, Di Tommaso M, Petraglia F, Aliani FB, Trotta M, Spinicci M, Albajar Viñas P, Bartoloni A. Ongoing mother-to-child transmission of Chagas disease in Italy: 2014-18 estimates. *J Travel Med.* 2021 Jan 6;28(1):taaa201.

Rosolia

Quesito

Alle donne in gravidanza dovrebbe essere offerto lo screening della rosolia?

Quesito presente in "Antenatal care" (NICE, 2021)	No
Revisione sistematica di riferimento	—
Studi pubblicati successivamente alla revisione sistematica di riferimento e inclusi	0
Tipologia studi inclusi	—

Descrizione narrativa delle prove

Lo screening della rosolia non è considerato nella linea guida sull'assistenza prenatale di *National Institute of Health and Clinical Excellence* (NICE, 2021). Una revisione sistematica di revisioni sistematiche sullo screening della rosolia che non ha identificato alcun documento di riferimento.

È stata quindi condotta una revisione sistematica di studi clinici controllati randomizzati (RCT), revisioni sistematiche di RCT con metanalisi e revisioni sistematiche di studi osservazionali, con limiti temporali 1° gennaio 2012 – 31 dicembre 2023. Non sono stati identificati studi comparativi sul rapporto beneficio/danno dello screening sierologico per rosolia *vs.* nessuno screening.

Le prove selezionate derivano dalla consultazione della bibliografia degli articoli prodotti dalla revisione rapida della letteratura e dei documenti prodotti da altre Agenzie di salute o Società scientifiche.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) non esprimono una raccomandazione a favore o contro lo screening della rosolia in gravidanza tramite test delle immunoglobuline IgG specifiche (RV-IgG), ma raccomandano di non utilizzare il test per la ricerca di immunoglobuline IgM specifiche (RV-IgM) nello screening per la suscettibilità alla rosolia, considerate le conseguenze negative dei risultati falsi positivi (CDC, 2023).

CDC riportano i risultati di uno studio osservazionale condotto in Francia allo scopo di misurare il valore predittivo positivo (VPP) di RV-IgG e RV-IgM nella diagnosi di infezione rubeolica materna. I risultati di prelievi di sangue effettuati in donne in gravidanza nel periodo 2013-2019 sono stati analizzati in due gruppi: nel primo (n. 899 donne) sono stati compresi i casi di sieroconversione di RV-IgG (definita come la presenza di RV-IgG positive in donne con precedente test RV-IgG negativo a distanza di almeno tre settimane tra i due prelievi); il secondo gruppo (n. 3.205 donne) ha compreso i casi di positività alla ricerca di RV-IgM. I casi di RV-IgG dubbie in qualunque dei prelievi del primo gruppo non sono stati inclusi nello studio (Bouthry *et al.*, 2021). L'infezione da rosolia in gravidanza è stata esclusa in 3.724 su 4.014 (90,8%) casi e confermata in 46 su 4.104 (1,1%). In 892 su 899 (99,2%) casi, l'immunoblot RV-IgG è risultato positivo solo nel primo campione, indicando una precedente esposizione alla rosolia ed escludendo un'infezione primaria; in 5 su 899 (0,6%) casi sono stati riconosciuti i profili sierologici di una recente vaccinazione; una recente infezione è stata confermata in 2 su 899

■ Appendice SNLG 1/2023 Pt. 1

(0,2%) casi. Il VPP della sieroconversione è risultato quindi pari a 0.2% (Intervallo di Confidenza al 95%; IC95% 0-0,5%).

Nel gruppo dei 3.205 casi con RV-IgM positive, 2.281 su 3.205 casi (71,1%) hanno mostrato elevata avidità delle RV-IgG con RV-IgM negative nel I trimestre, escludendo l'infezione primaria in gravidanza; 542 su 3205 (17%) casi, avevano profili sierologici coerenti con il vaccino MMR; 4 su 3.205 (0,1%) casi sono stati definiti casi di reinfezione; in 334 su 3.205 (10,4%) casi i campioni sono stati considerati non conclusivi; l'infezione recente primaria è stata confermata in 44 su 3205 (1,4%) casi, corrispondenti a un VPP di RV-IgM pari a 1,4% (IC95% 0,99-1,81%).

La linea guida di *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada* (SOGC), considerata l'assenza di casi di SRC in Canada dal 2000, una percentuale di immunità nelle donne fertili compresa fra 89% e 93% e una contestuale alta suscettibilità delle giovani donne, delle donne che vivono in alcune zone geografiche e delle donne in gravidanza immigrate (Public Health Agency of Canada, 2016), non raccomanda lo screening universale per rosolia, ma un test di screening solo per le donne che non hanno una documentata immunità (Boucoiran *et al.*, 2018). La linea guida di SOGC contiene raccomandazioni prevalentemente di livello IIIB (basate su pareri di esperti, sull'esperienza clinica, su studi descrittivi o rapporti di comitati di esperti che depongono, con prove di media qualità, per un rapporto benefici/danni favorevole); la sola raccomandazione sulla importanza della datazione della gravidanza ai fini del *counselling* è di livello II-3A (basata su prove derivate da almeno uno studio clinico ben progettato senza randomizzazione, da studi analitici di coorte o caso-controllo (preferibilmente da più di un centro) che depongono, con prove di buona qualità, per un rapporto benefici/danni favorevole) (Boucoiran *et al.*, 2018). La accurata datazione della gravidanza assume un ruolo rilevante, in considerazione della diminuzione del rischio di anomalie congenite all'aumentare dell'epoca gestazionale. Per un rischio, associato a infezioni contratte a 1-12 settimane di gravidanza, di infezioni fetali pari a circa 80% e di difetti congeniti pari a 85%, SOGC raccomanda di informare le donne sul rischio di trasmissione verticale e sull'opzione dell'interruzione della gravidanza, soprattutto se l'infezione primaria si verifica prima delle 16 settimane di gravidanza. Per le infezioni contratte tra 13 e 16 settimane, con un rischio di infezione fetale stimato pari a ~54% e quello di difetti congeniti pari a 35%, viene raccomandato un test per la conferma dell'infezione fetale e un *counselling* sulla possibilità di interruzione di gravidanza.

Gli esami indicati per la diagnosi fetale sono il prelievo di villi coriali, l'amniocentesi e il prelievo ematico fetale. L'amniocentesi è raccomandata 6 settimane dopo l'infezione materna e/o dopo la ventesima settimana di gestazione. Il prelievo dei villi coriali può essere invalidato dalla contaminazione del campione con tessuti materni, con conseguente PCR positiva. Nelle infezioni contratte nella finestra temporale 17-22 settimane, associate a un rischio di infezione fetale di circa 36% e di difetti congeniti minimo o nullo, si raccomanda una sorveglianza ultrasonografica. Nelle infezioni contratte tra 23 e 40 settimane viene riportato un rischio di infezione fetale tra il 30% e il 100%. SOGC raccomanda per la diagnosi di infezione l'esecuzione di test sierologici per RV-IgM e RV-IgG nelle donne esposte alla infezione, che abbiano sviluppato segni e sintomi di rosolia o il cui feto presenti all'ecografia anomalie suggestive di SRC. Il vaccino è controindicato non solo per le donne in gravidanza, ma anche per quelle con immunodepressione (essendo il vaccino un vaccino vivo attenuato).

Nelle donne che hanno ricevuto preparazioni che contengono immunoglobuline Rh o immunoglobuline per via endovenosa durante la gravidanza o il periodo peri-partum, SOGC raccomanda di ritardare il vaccino per la sua potenziale ridotta efficacia (livello delle prove III-

B). Il timing ideale per la vaccinazione di donne suscettibili in età fertile rimane il periodo preconcezionale (livello delle prove III-B). SCOG riporta che non sono stati registrati casi di SRC nelle donne che si sono sottoposte inavvertitamente alla vaccinazione all'inizio della gravidanza o la cui gravidanza sia iniziata subito dopo la somministrazione del vaccino (Boucoiran *et al.*, 2018).

Nel Regno Unito, il *National Screening Committee* (NSC) raccomanda contro lo screening per la rosolia in gravidanza. La raccomandazione è fondata su un'analisi del quadro epidemiologico e revisioni della letteratura, l'ultima delle quali condotta nel 2010 (UK NSC, 2012). Le prove raccolte depongono per l'assenza delle condizioni che soddisfano i criteri per la realizzazione di un programma di screening della rosolia in gravidanza. In termini di salute pubblica, il problema della suscettibilità alla rosolia è affrontato in maniera più efficace attraverso i programmi di vaccinazione. Lo screening in gravidanza non previene né riduce il rischio di SRC nella gravidanza attuale. Questo screening era stato introdotto negli anni '70, contemporaneamente a un programma specifico di immunizzazione delle ragazze in età scolastica, in un contesto di elevata circolazione virale nella popolazione generale. La politica di immunizzazione di massa ha poi modificato l'epidemiologia della rosolia nel Regno Unito ed è stata introdotta la vaccinazione in periodo postnatale. Il contributo dello screening e della vaccinazione postnatale sui cambiamenti dell'epidemiologia della rosolia non è definito. Attualmente, l'incidenza di SRC nel Regno Unito è sotto la soglia dei criteri WHO (WHO, 2023) per l'eliminazione della malattia (< 1 caso su 100.000 nati vivi). I tassi di vaccinazione, nel 2014-2015, con almeno una prima dose del 91,5% nei bambini fino a 2 anni e del 94,5% nei bambini fino ai 5 anni di età, sono stati ritenuti sufficientemente alti e vicini al target WHO del 95%, in un contesto di eliminazione della malattia, per supportare la decisione del *National Screening Committee* nel 2016 di interrompere lo screening per la rosolia in gravidanza.

Bibliografia di riferimento

- AAP (American Academy of Pediatrics), ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists). Guidelines for perinatal care, Eight edition. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; Washington, DC: The American College of Obstetricians and Gynecologists. 2017.
- AMCLI (Associazione Microbiologi Clinici Italiani), (2023) Percorso diagnostico Infezioni a trasmissione verticale virus della rosolia.
- Babigumira JB, Morgan I, Levin A. Health economics of rubella: a systematic review to assess the value of rubella vaccination. BMC Public Health. 2013 Apr 29;13:406
- Bouhry E, Picone O, Hamdi G, Grangeot-Keros L, Ayoubi JM, Vauloup-Fellous C. Rubella and pregnancy: diagnosis, management and outcomes. Prenat Diagn. 2014 Dec;34(13):1246-53.
- Bouhry E, Perillaud-Dubois C, Lebraud P, Soutière MP, Grangeot-Keros L, Vauloup-Fellous C. Positive predictive value of seroconversion or positive rubella IgM in diagnosis of maternal rubella infection: Seven-years review of French National Reference Laboratory for Rubella. J Clin Virol. 2021 Jan;134:104708.
- Boucoiran I, Castillo E. No. 368-Rubella in pregnancy. J Obstet Gynaecol Can. 2018 Dec;40(12):1646-1656.
- Camejo Leonor M, Mendez MD. Rubella. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls. 2023.
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Serology Testing. 2023:

■ Appendice SNLG 1/2023 Pt. 1

- Italia. Decreto Ministeriale 15 Dicembre 1990. Sistema informativo delle malattie infettive e diffusive. Gazzetta Ufficiale, Serie Generale n. 6, 8 gennaio 1991.
- Italia. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 12 Gennaio 2017. Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502. (17A02015).
- ECDC. Effectiveness and cost-effectiveness of antenatal screening for HIV, hepatitis B, syphilis and rubella susceptibility. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2017.
- ECDC. Surveillance atlas of infectious diseases. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2023.
- Filia A, Bella A, Del Manso M, Rota MC. Morbillo & Rosolia News, N. 68 – Settembre 2023.
- Giambi C, Del Manso M, Bella A, Filia A, Rota MC. Rosolia congenita e in gravidanza News, Marzo 2018.
- Iannazzo S. Il Nuovo Piano Nazionale di Eliminazione del Morbillo e della Rosolia Congenita. Presentazione al convegno MoRoNet “La rete nazionale dei laboratori di riferimento per il morbillo e la rosolia”; Roma, 4 aprile 2019.
- Istituto Superiore di Sanità. EpiCentro – L'epidemiologia per la sanità pubblica. Rosolia. Roma: ISS; 2019.
- ISS-SNLG. Gravidanza fisiologica. Aggiornamento 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (Linea Guida 20).
- Lambert N, Strebel P, Orenstein W, ICenogle J, Poland GA. Rubella. Lancet. 2015 Jun 6;385(9984):2297-307.
- Ministero della Salute. Piano nazionale per l'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita (PNEMoRe 2010-2015), approvato con Intesa Stato-Regioni 23 marzo 2011.
- Ministero della Salute. Circolare Sorveglianza della rosolia congenita e dell'infezione da virus della rosolia in gravidanza alla luce del nuovo Piano Nazionale di Eliminazione del morbillo e della rosolia congenita 2010-2015. 2013.
- Ministero della Salute. Intesa 2 agosto 2023 n. 193 tra il Governo, le regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, sul documento recante «Piano nazionale di prevenzione vaccinale (PNPV) 2023-2025 e sul documento recante «Calendario nazionale vaccinale». 2023.
- Ministero della Salute. Vaccinazioni dell'età pediatrica e dell'adolescenza- Coperture vaccinali. Roma: Ministero della Salute; 2022.
- Public Health Agency of Canada. Surveillance of Rubella. Ottawa: Government of Canada; 2016.
- Picone O, Bouthry E, Bejaoui-Olhmann Y, Cordier AG, Nedellec S, Letourneau A, Carbonel M, Brollo M, Grangeot-Keros L, Ayoubi JM, Benachi A, Rouge E, Vauloup-Fellous C. Determination of rubella virus-specific humoral and cell-mediated immunity in pregnant women with negative or equivocal rubella-specific IgG in routine screening. J Clin Virol. 2019 Mar;112:27-33.
- Rasool I, Azad A, Baradwan S, Salman Bashir M, Al-Jaroudi D. The status of rubella IgG antibody titer between antenatal and postnatal among pregnant non-immune to rubella. Hum Vaccin Immunother. 2021 Feb 1;17(2):377-380.
- Simons EA, Reef SE, Cooper LZ, Zimmerman L, Thompson KM. Systematic Review of the Manifestations of Congenital Rubella Syndrome in Infants and Characterization of Disability-Adjusted Life Years (DALYs). Risk Anal. 2016 Jul;36(7):1332-56.
- Straub HL, Antoniewicz LW, Riggs JW, Plunkett BA, Hollier LM. Cost-effectiveness analysis of rubella screening strategies using electronic medical records. Am J Perinatol. 2013 Oct;30(9):759-64.

- Thompson KM, Odahowski CL. Systematic Review of Health Economic Analyses of Measles and Rubella Immunization Interventions. *Risk Anal.* 2016 Jul;36(7):1297-314.
- UK Health Security Agency. Rubella: the green book, Chapter 28. 2013.
- UK NSC. Review of antenatal rubella susceptibility screening and the standard criteria for screening. London: UK National Screening Committee;2012
- UK NSC. Criteria for a population screening programme. London: UK National Screening Committee; 2022.
- Vauloup-Fellous C, Grangeot-Keros L. Humoral immune response after primary rubella virus infection and after vaccination. *Clin Vaccine Immunol.* 2007 May;14(5):644-7.
- WHO (World Health Organization). Eleventh meeting of the European Regional Verification Commission for Measles and Rubella Elimination, 8–10 November 2022. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. 2023.
- Winter AK, Moss WJ. Rubella. *Lancet.* 2022 Apr 2;399(10332):1336-1346.

Sifilide

Quesiti

Lo screening della sifilide dovrebbe essere offerto a tutte le donne in gravidanza oppure solo alle donne a rischio?

Alle donne in gravidanza dovrebbe essere offerto lo screening della sifilide soltanto nel primo trimestre oppure sia nel primo che nel terzo trimestre?

Quesito presente in "Antenatal care" (NICE, 2021)	No
Revisione sistematica di riferimento	Lin <i>et al.</i> , 2018
Studi pubblicati successivamente alla revisione sistematica di riferimento e inclusi	Hungtington <i>et al.</i> , 2020
Tipologia studi inclusi	Studio di modellazione

Descrizione narrativa delle prove

Per la valutazione del rapporto beneficio/danno dello screening della sifilide è stata selezionata una revisione sistematica (7 studi; n. 2.527.284, incluse donne in gravidanza) nella quale sono stati indagati efficacia, accuratezza dei test diagnostici e rischi correlati allo screening della sifilide (Lin *et al.*, 2018).

Nessuno studio incluso nella revisione sistematica di *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) (Lin *et al.*, 2018) o identificato attraverso la revisione rapida della letteratura ha valutato il rapporto beneficio/danno dello screening universale rispetto allo screening offerto a una popolazione di donne in gravidanza selezionate sulla base del rischio di sifilide.

L'efficacia dello screening universale è stata valutata in un unico studio osservazionale, incluso nella revisione di AHRQ (Lin *et al.*, 2018), condotto in un'ampia popolazione di donne in gravidanza (n. 2.441.237) in una regione della Cina con incidenza di sifilide congenita (SC) pari a 109,3 casi ogni 100.000 nati vivi. L'offerta dello screening sierologico, secondo algoritmo tradizionale e con un'aderenza compresa fra 89,8% e 97,2%, è risultata associata a una riduzione dell'incidenza di SC da 109,3 casi a 9,4 casi ogni 100.000 nati vivi in 10 anni. Non sono riportate dagli autori l'epoca gestazionale alla quale è stato offerto lo screening né dimensioni di effetto. L'età gestazionale media alla quale è stata effettuata la terapia per sifilide è stata di 26,5 settimane (DS: 11,2 settimane; range: 3-43 settimane) (Qin *et al.*, 2014).

Per la valutazione dell'efficacia della ripetizione dello screening della sifilide nel terzo trimestre la revisione sistematica di AHRQ (Lin *et al.*, 2018) include due analisi costo-efficacia. La prima analisi (Shiber & Todia, 2014) è stata condotta analizzando 58.569 parti in una popolazione ad alta prevalenza di sifilide (24,4 casi ogni 100.000 abitanti) e a elevata incidenza di sifilide in gravidanza (192,9 casi ogni 100.000 parti). Secondo il modello studiato, in quella popolazione la ripetizione dello screening avrebbe bilanciato costi e benefici qualora la prevalenza di sifilide fosse aumentata a 3500 casi ogni 100.000 parti (3,5% dei parti).

La seconda analisi - condotta utilizzando un modello matematico e ipotizzando una popolazione con un tasso di sieroconversione per sifilide in gravidanza pari a 0,012%, simile a quello osservato

in Shiber & Todia (2014) – ha stimato che la ripetizione dello screening per sifilide al terzo trimestre prevenga un caso di SC ogni 65.790 donne in gravidanza, 1 caso di morte intrauterina ogni 568.182 donne in gravidanza e 1 caso di morte neonatale ogni 952.381 donne in gravidanza, con un rapporto costo-efficacia favorevole per tassi di sieroconversione in gravidanza maggiori di 0,017% (Albright *et al.*, 2015).

Analogamente, un terzo studio costo-efficacia, basato su dati epidemiologici del Regno Unito, ha valutato l'efficacia della ripetizione dello screening della sifilide nel terzo trimestre in una popolazione di donne in gravidanza (n. 725.891) con prevalenza della sifilide pari a 0,04% e incidenza in gravidanza di 1,7 casi ogni 100.000 donne. Il modello utilizzato è risultato costo-efficace in una popolazione con incidenza di sifilide maggiore o uguale a 5 casi su 100.000 donne in gravidanza (Huntington *et al.*, 2020).

Per la diagnosi di sifilide, non essendo disponibili in commercio test di amplificazione degli acidi nucleici (*Nucleic Acid Amplification Test*, NAAT) per il rilevamento diretto del *T. pallidum*, lo screening della sifilide richiede l'utilizzo di test sierologici.

A tal fine è necessario l'utilizzo combinato di due tipi di test sierologici (Workowski *et al.*, 2021; Lin *et al.*, 2018):

- (1) test non specifici per il treponema (non-treponemici): *Rapid Plasma Reagin Test* (RPR), *Toluidine Red Unheated Serum Test* (TRUST) e *Venereal Diseases Research Laboratory* (VDRL). Questi test correlano con l'attività anticorpale e non sono specifici per *T. pallidum*; pertanto, da soli, non sono sufficienti per porre diagnosi di sifilide. Una variazione del titolo di almeno 4 volte (due diluizioni) in due test dello stesso tipo e, possibilmente, dello stesso produttore, è considerata necessaria per dimostrare un cambiamento clinicamente significativo. Solitamente, ma non sempre, questi test si negativizzano dopo la terapia.
- (2) test specifici per il treponema (treponemici): *T. pallidum Haemagglutination Assay* (TPHA), *T. pallidum Particle Agglutination Assay* (TPPA), *Fluorescent Treponemal Antibody absorbed test* (FTA-abs), *Western Blot* (WB), *Enzyme Immunoassays* (EIA), *Chemiluminescence Immunoassays* (CIA) e *MicroBead Immunoassays* (MBIA). Nella maggior parte dei soggetti affetti da sifilide, la positività ai test treponemici perdura per tutta la vita, indipendentemente dall'adeguatezza del trattamento e dall'attività della malattia. Il 15-25% dei pazienti trattati durante lo stadio primario dell'infezione risultano non reattivi dopo 2-3 anni. Il titolo anticorpale treponemico non correla con l'attività della malattia pertanto non dovrebbe essere utilizzato per valutare la risposta alla terapia.

Lo screening basato sul test treponemico è generalmente più sensibile nell'identificare l'infezione precoce (5-10 giorni dopo la comparsa del sifiloma) rispetto al test non-treponemico (10-15 giorni dopo la comparsa del sifiloma, circa 6 settimane dopo l'infezione). Tuttavia, può risultare in un elevato numero di falsi positivi (basso valore predittivo positivo) nelle popolazioni a bassa prevalenza. Lo screening basato sul test non-treponemico identifica solo i casi di infezione attiva (Janier *et al.*, 2021).

La combinazione sequenziale di test non-treponemici e treponemici è prevista secondo due modalità (Lin *et al.*, 2018; Workowski *et al.*, 2021; Janier *et al.*, 2021):

- (1) algoritmo tradizionale: test non-treponemico seguito da test treponemico (preferibilmente TPPA) in caso di positività;

■ Appendice SNLG 1/2023 Pt. 1

- (2) algoritmo inverso: test treponemico seguito da test non-treponemico (preferibilmente RPR quantitativo). In caso di discordanza tra i due test è necessaria un'ulteriore validazione mediante test treponemico (preferibilmente TPPA effettuato sullo stesso campione). Nelle donne in gravidanza con fattori di rischio, la positività al primo test treponemico associata ad esito discorde del secondo, denota un verosimile falso positivo che necessita di nuovo controllo con test RPR o terapia preventiva se non possibile il follow-up.

La frequenza dei falsi positivi dei test di screening treponemici nelle donne in gravidanza in presenza di test RPR negativo ed esclusione del fenomeno prozona supporta la scelta dell'algoritmo inverso. Inoltre, la più facile automatizzazione con conseguente riduzione della soggettività dei risultati e la riduzione dei costi in regimi di elevato utilizzo ha determinato l'adozione dell'algoritmo inverso in molti laboratori negli Stati Uniti (Lin *et al.*, 2018).

Benché l'accuratezza dei test *point-of-care* sia migliorata negli ultimi anni, il loro utilizzo non è raccomandato qualora siano disponibili tecniche diagnostiche di laboratorio appropriate (Janier *et al.*, 2021; Naidu & Tsang, 2022).

I potenziali effetti avversi dei test di screening, limitatamente all'analisi della sensibilità e specificità, sono stati valutati in 6 studi inclusi nella revisione di AHRQ (Lin *et al.*, 2018).

Quattro studi (n. 86.047 campioni) hanno rilevato - in una popolazione solo parzialmente costituita da donne in gravidanza - frequenze di falsi positivi dei test treponemici CIA e EIA comprese tra 46,5% e 88,2% (Henrich & Yawetz, 2011; Mmeje *et al.*, 2015; Boonchaoy *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2016). In uno dei quattro studi, la maggior parte (30 casi su 80) dei risultati falsi positivi del test treponemico CIA è stato osservato nelle donne in gravidanza (Wang *et al.*, 2016).

Uno studio (n. 318 campioni provenienti da donne in gravidanza) ha osservato una specificità del 100% e del 99,7%, rispettivamente, dei test treponemici CIA e TPPA e una sensibilità del 100% per entrambi. Complessivamente sono stati riscontrati un test CIA positivo e due test TPPA positivi e non è stato possibile stimare la frequenza di falsi positivi (Wellinghausen & Dietenberger, 2011).

Un unico studio (n. 46.856 campioni) dei sei inclusi nella revisione di AHRQ (Lin *et al.*, 2018) ha valutato il fenomeno prozona, caratterizzato dalla presenza di risultati falsi negativi del test non treponemico RPR in presenza di alti titoli anticorpali. L'incidenza del fenomeno prozona è risultata pari a 0,83% e, rispetto alla popolazione di donne non in gravidanza, il rischio di osservare tale fenomeno è risultato maggiore nelle donne in gravidanza (OR 4,123, *p* 0,015). È stata osservata una percentuale di falsi negativi pari a 2,9%, attribuita a fenomeno prozona (Liu *et al.*, 2014).

Non è stato identificato alcuno studio sui potenziali danni psicosociali associati allo screening, come ad esempio ansia (Lin *et al.*, 2018).

Similmente non sono stati identificati studi che valutassero gli eventi avversi della terapia con penicillina in donne in gravidanza affette da sifilide.

Una revisione sistematica che ha incluso 1.244 donne in gravidanza affette da sifilide, esclusa dalla revisione di AHRQ in quanto condotta in Paesi a medio-basso reddito, non ha riportato effetti avversi della terapia con penicillina (Galvao *et al.*, 2013).

Bibliografia di riferimento

- ACOG. Chlamydia, gonorrhea, and syphilis. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2021.
- Albright CM, Emerson JB, Werner EF, Hughes BL. Third-Trimester Prenatal Syphilis Screening: A Cost-Effectiveness Analysis. *Obstet Gynecol.* 2015 Sep;126(3):479-485.
- Alexander JM, Sheffield JS, Sanchez PJ, Mayfield J, Wendel GD Jr. Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1999 Jan;93(1):5-8.
- Boonchaoy A, Wongchampa P, Hirankarn N, Chaithongwongwatthana S. Performance of Chemiluminescent Microparticle Immunoassay in Screening for Syphilis in Pregnant Women from Low-Prevalence, Resource-Limited Setting. *J Med Assoc Thai.* 2016 Feb;99(2):119-24.
- Dalmartello M, Parazzini F, Pedron M, Pertile R, Collini L, La Vecchia C, Piffer S. Coverage and outcomes of antenatal tests for infections: a population based survey in the Province of Trento, Italy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 Jun;32(12):2049-2055.
- ECDC. Congenital syphilis. Annual epidemiological report for 2019. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2022.
- ECDC. Syphilis. Annual epidemiological report for 2019. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2022.
- ECDC. Syphilis and congenital syphilis in Europe – A review of epidemiological trends (2007–2018) and options for response. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2019.
- Fondazione Confalonieri Ragonese. Gestione della morte endouterina fetale (MEF). Prendersi cura della natimortalità. Realizzato dalla Fondazione Confalonieri Ragonese su mandato SIGO, AOGOI, AGUI Milano: Fondazione Confalonieri Ragonese; 2023.
- Galvao TF, Silva MT, Serruya SJ, Newman LM, Klausner JD, Pereira MG, Fescina R. Safety of benzathine penicillin for preventing congenital syphilis: a systematic review. *PLoS One.* 2013;8(2):e56463.
- Henrich TJ, Yawetz S. Impact of age, gender, and pregnancy on syphilis screening using the Captia Syphilis-G assay. *Sex Transm Dis.* 2011 Dec;38(12):1126-30.
- Huntington S, Weston G, Seedat F, Marshall J, Bailey H, Tebruegge M, Ahmed I, Turner K, Adams E. Repeat screening for syphilis in pregnancy as an alternative screening strategy in the UK: a cost-effectiveness analysis. *BMJ Open.* 2020 Nov 19;10(11):e038505.
- Istituto Superiore di Sanità. EpiCentro – L'epidemiologia per la sanità pubblica. Sifilide. Roma: ISS; 2019.
- ISS-SNLG. Gravidanza fisiologica. Aggiornamento 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (Linea Guida 20).
- Janier M, Unemo M, Dupin N, Tiplica GS, Potočník M, Patel R. 2020 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021 Mar;35(3):574-588.
- Kingston M, French P, Higgins S, McQuillan O, Sukthankar A, Stott C, McBrien B, Tipple C, Turner A, Sullivan AK; Members of the Syphilis guidelines revision group 2015; Radcliffe K, Cousins D, FitzGerald M, Fisher M, Grover D, Higgins S, Kingston M, Rayment M, Sullivan A. UK national guidelines on the management of syphilis 2015. *Int J STD AIDS.* 2016 May;27(6):421-46.
- Lin JS, Eder M, Bean S. Screening for syphilis infection in pregnant women: a reaffirmation evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018. (Report No.: 18-05238-EF-1).

■ Appendice SNLG 1/2023 Pt. 1

- Liu LL, Lin LR, Tong ML, Zhang HL, Huang SJ, Chen YY, Guo XJ, Xi Y, Liu L, Chen FY, Zhang YF, Zhang Q, Yang TC. Incidence and risk factors for the prozone phenomenon in serologic testing for syphilis in a large cohort. *Clin Infect Dis*. 2014 Aug 1;59(3):384-9.
- Mmeje O, Chow JM, Davidson L, Shieh J, Schapiro JM, Park IU. Discordant Syphilis Immunoassays in Pregnancy: Perinatal Outcomes and Implications for Clinical Management. *Clin Infect Dis*. 2015 Oct 1;61(7):1049-53.
- Naidu P, Tsang RS. Canadian Public Health Laboratory Network guidelines for the use of point-of-care tests for *Treponema pallidum* in Canada. *J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can*. 2022 Jun 3;7(2):85-96.
- NHS (National Health Service). Health A to Z. Syphilis. 2022.
- NICE. Antenatal care. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2021. (NG201)
- PHAC. Canadian guidelines on sexually transmitted infections. Ottawa, ON: Public Health Agency of Canada; 2022.
- Qin J, Yang T, Xiao S, Tan H, Feng T, Fu H. Reported estimates of adverse pregnancy outcomes among women with and without syphilis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Jul 15;9(7):e102203.
- Salfa, M.C., Ferri, M., Suligoi, B., *et al.* Le infezioni sessualmente trasmesse: aggiornamento dei dati dei due sistemi di sorveglianza sentinella attivi in Italia al 31 dicembre 2020. *Not Ist Super Sanità* 2022, 35(6):3-39
- Shiber L, Todia WJ. Cost and clinical utility of repeated syphilis screening in the third trimester in a high-risk population. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Mar;210(3):267.e1-5..
- Tzialla C, Pedicino R, Stolfi I (Ed.). *Manuale di Infettivologia Neonatale*, 3ª ed. Roma: Antonio Delfino Editore; 2022.
- Wang KD, Xu DJ, Su JR. Preferable procedure for the screening of syphilis in clinical laboratories in China. *Infect Dis (Lond)*. 2016;48(1):26-31.
- Wellingshausen N, Dietenberger H. Evaluation of two automated chemiluminescence immunoassays, the LIAISON Treponema Screen and the ARCHITECT Syphilis TP, and the Treponema pallidum particle agglutination test for laboratory diagnosis of syphilis. *Clin Chem Lab Med*. 2011 Aug;49(8):1375-1377.
- Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, Reno H, Zenilman JM, Bolan GA. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021 Jul 23;70(4):1-187.

Infezione da Streptococco di gruppo B (SGB)

Quesiti

Alle donne in gravidanza dovrebbe essere offerto lo screening della colonizzazione da streptococco di gruppo B?

Alle donne in gravidanza con colonizzazione da streptococco di gruppo B dovrebbe essere offerto un trattamento antibiotico intraparto?

Alle donne in gravidanza con fattori di rischio per colonizzazione da streptococco di gruppo B che non hanno eseguito lo screening dovrebbe essere offerto un trattamento antibiotico intraparto?

Quesito presente in "Antenatal care" (NICE, 2021)	No
Revisione sistematica di riferimento	ACOG 2020
Studi pubblicati successivamente alla revisione sistematica di riferimento e inclusi	Hasperhoven <i>et al.</i> , 2020 Li <i>et al.</i> , 2020 Ohlsson <i>et al.</i> 2014
Tipologia studi inclusi	Revisioni sistematiche

Descrizione narrativa delle prove

Screening della colonizzazione da SGB e profilassi antibiotica intraparto basata sui fattori di rischio

La revisione rapida della letteratura condotta per questa linea guida ha identificato una revisione sistematica che ha valutato, limitatamente al rischio di infezione neonatale precoce (*Early Onset Disease*, EOD), il beneficio dello screening della colonizzazione da *Streptococcus agalactiae* (Streptococco β -emolitico di gruppo B, SGB) (Hasperhoven *et al.*, 2020). La metanalisi, effettuata su quattro studi osservazionali (n. 3.172.204 nati vivi), ha evidenziato una riduzione del rischio di EOD da SGB (RR 0,31; IC95% 0,11-0,84) nei neonati da madri che avevano eseguito un test di screening a 35-37 settimane di gestazione e la profilassi antibiotica intrapartum (PAI) in caso di positività al test o in presenza di fattori di rischio, rispetto ai neonati le cui madri erano state sottoposte a test per la colonizzazione da SGB o alla PAI sulla base del giudizio del clinico.

La medesima revisione sistematica (7 studi osservazionali; n. 7.506.263 nati vivi) ha confrontato l'efficacia della PAI basata sulla presenza di fattori di rischio con la PAI effettuata secondo il giudizio del clinico, senza osservare una differenza statisticamente significativa nella frequenza dell'esito considerato, rappresentato da EOD da SGB nel neonato (RR 0,86; IC95% 0,61-1,20). Nella popolazione di donne nella quale è stata applicata la PAI basata sui fattori di rischio il 41,3% delle madri di neonati con EOD da SGB non presentava fattori di rischio (Hasperhoven *et al.*, 2020).

La valutazione comparativa dell'efficacia, limitatamente alla riduzione del rischio di EOD da SGB nel neonato, tra PAI effettuata nelle donne colonizzate da SGB al momento dello screening o in presenza di fattori di rischio rispetto a PAI basata sulla presenza di fattori di rischio è stata riportata in due metanalisi, uno studio osservazionale e uno studio di modellazione selezionati dalla revisione rapida e dall'analisi delle fonti bibliografiche degli studi inclusi.

Una metanalisi di 10 studi osservazionali (n. 931.794 nati vivi) ha osservato una riduzione del rischio di EOD da SGB neonatale del 57% (RR 0,43; IC95% 0,32-0,56) quale effetto della PAI basata sullo screening e sui fattori di rischio rispetto alla PAI basata solamente sui fattori di rischio (Haspehove *et al.*, 2020). Risultati sovrapponibili sono stati osservati in una metanalisi che ha incluso i medesimi studi compresi in Haspehove *et al.* (2020) unitamente a ulteriori 8 studi osservazionali (n. 604.869 nati vivi) (RR 0,45; IC95% 0,34-0,59) (Li *et al.*, 2020). Stime di beneficio analoghe si ottengono nel sottogruppo dei soli studi giudicati di alta qualità metodologica (RR 0,44; IC95% 0,32-0,62), di bassa qualità (RR 0,45; IC95% 0,28-0,75) ed escludendo lo studio di maggiore peso (RR 0,43; IC95% 0,31-0,60) (Li *et al.*, 2020).

Una riduzione del rischio di EOD da SGB è stata osservata in uno studio osservazionale condotto in donne in gravidanza (n. 39.780) con prevalenza di colonizzazione retto-vaginale del 29,4%, aderenza allo screening per SGB, eseguito a 35-37 settimane gestazionali, del 99% e somministrazione di PAI in 88,1% delle donne colonizzate. In particolare, è stata osservata una riduzione statisticamente significativa ($p < 0,001$) dell'incidenza dei casi di EOD da SGB da 1 caso a 0,24 casi ogni 1.000 nati vivi effettuando la PAI basata sullo screening rispetto a quella basata sui fattori di rischio (Ma *et al.*, 2018).

Concordemente, una maggiore efficacia della PAI basata sullo screening e sui fattori di rischio rispetto alla PAI basata sui soli fattori di rischio è stata riportata in due studi osservazionali condotti nella medesima popolazione. Nel primo studio l'introduzione dello screening, offerto a 9098 donne in gravidanza (effettivamente sottoposte a screening nel 69% dei casi elegibili, n. 6309) è associata a una riduzione non statisticamente significativa dell'incidenza di EOD da SGB da 0,99 casi ogni 1.000 nati vivi a 0,33 casi ogni 1.000 nati vivi (Rate Ratio: 0,33; IC95% 0,10-1,10) (p 0,08); risultato statisticamente significativo analizzando solo la popolazione di donne effettivamente sottoposte a screening (Risk Ratio: 0,16; IC95% 0,02-1,18) ($p < 0,05$). Dei 3 casi riscontrati di EOD da SGB neonatale solo in un caso la madre era stata sottoposta a screening, lo screening era stato effettuato a 33 settimane gestazionali e risultato negativo (Gopal Rao *et al.*, 2017a).

Nel secondo studio, a seguito della reintroduzione della PAI basata sulla sola presenza dei fattori di rischio, si è osservato un aumento dell'incidenza dei casi di EOD da SGB neonatale da 0,33 casi ogni 1.000 nati vivi a 1,79 casi ogni 1.000 nati vivi (Risk Ratio: 5,67; IC95% 1,53-21,0) ($p < 0,01$) (Gopal Rao *et al.*, 2017b).

Uno studio di modellazione che pone a confronto la PAI effettuata in base alla presenza dei fattori di rischio con la PAI effettuata sulla base dello screening per SGB e sulla presenza dei fattori di rischio ha stimato, in una popolazione ipotetica di 711.999 nati vivi con un'incidenza di 0,59 casi di EOD da SGB ogni 1.000 nati vivi in assenza di PAI, una efficacia limitata dello screening nella prevenzione delle EOD da SGB neonatali, della mortalità e della disabilità da EOD da SGB. In particolare, effettuando la PAI sulla base dei fattori di rischio 30.666 donne dovrebbero essere trattate per prevenire 70 casi di EOD da SGB neonatale. Effettuando lo screening per SGB a 36 settimane gestazionali ulteriori 96.260 donne dovrebbero essere trattate

per prevenire 52-57 (intervallo dell'analisi di sensibilità: 40-67) casi di EOD da SGB neonatale, di cui 3 (intervallo dell'analisi di sensibilità: 2-4) decessi e 4 (intervallo dell'analisi di sensibilità: 3-5) casi di disabilità (Bevan *et al.*, 2019). In questo modello, se l'incidenza di EOD da SGB aumentasse da 0,59 a 1,18 casi ogni 1.000 nati vivi, sarebbe necessario effettuare la PAI a ulteriori 844-926 donne in gravidanza per prevenire un caso di EOD da SGB neonatale (Bevan *et al.*, 2019).

Uno studio, considerata una incidenza di 0,94 casi di EOD da SGB ogni 1.000 nati vivi, ha stimato necessario lo screening di ulteriori 1.874 donne in gravidanza per prevenire un caso di EOD da SGB neonatale effettuando la PAI sulla base dello screening della colonizzazione da SGB rispetto alla PAI effettuata sulla base della sola presenza dei fattori di rischio (Hasperhoven *et al.*, 2020). Analogamente, Gopal Rao *et al.* evidenziano la necessità di sottoporre a screening ulteriori 1.459 donne in gravidanza in una popolazione con incidenza di EOD da SGB neonatale di 0,33 casi di EOD da SGB ogni 1.000 nati vivi (Gopal Rao *et al.*, 2017a).

La somministrazione della PAI nelle donne colonizzate da SGB al momento dello screening o in presenza di fattori di rischio è risultata maggiormente efficace della PAI basata solo sulla presenza di fattori di rischio nella riduzione di tutti gli episodi di sepsi neonatale precoce (RR 0,78; IC95% 0,62-0,98) ma non di quelle non dovute a SGB (RR 0,91; IC95% 0,74-1,11) né di quelle dovute a *Escherichia coli* (*E. coli*) (RR 0,98; IC95% 0,69-1,40). Inoltre, è stato osservato un aumento, statisticamente non significativo, dei casi di EOD da *E. coli* resistenti alla ampicillina tra i neonati da madri sottoposte a PAI perché colonizzate da SGB al momento dello screening o sulla presenza di fattori di rischio (RR 1,28; IC95% 0,74-2,21) (Li *et al.*, 2020).

L'accuratezza del test di screening non è valutabile in quanto esso stesso rappresenta lo standard di riferimento per la diagnosi di colonizzazione da SGB.

Limitatamente alla frequenza di falsi positivi e falsi negativi i dati riportati derivano dall'assunzione che i risultati falsi positivi e falsi negativi siano definiti come l'esito discorde tra test eseguiti in tempi diversi (35-37 settimane di gestazione e parto) o su persone diverse (la madre e il neonato).

La sensibilità e specificità dello screening (calcolate rispetto alla concordanza di risultati tra il test eseguito a 35-37 settimane gestazionali e al parto) sono del 83,7% e del 91,2%, rispettivamente e il valore predittivo positivo e negativo del 89,1% e del 91,2%, rispettivamente (Kunze *et al.*, 2015).

La percentuale di falsi negativi (neonati con EOD da SGB nati da madri negative al test di screening) varia dal 24,2% (Hasperovhen 2020) al 41,3% (Ma *et al.*, 2018). In particolare, Ma *et al.* hanno riportato 12 casi falsi positivi di cui in un caso lo screening era stato effettuato prima della 35° settimana di gestazione e nell'altro prima di 5 settimane dal parto (Ma *et al.*, 2018).

Analogamente a Ma *et al.*, Lindht *et al.* riportano una percentuale di falsi negativi del 47% analizzando dati italiani dal 2015 al 2018 (Lindht *et al.*, 2020).

I valori predittivo positivo e negativo dello screening per l'EOD da SGB nel neonato sono del 4,2-5,7% e del 100%, rispettivamente. Tali valori sono stati calcolati da UK NSC su dati ottenuti dagli studi di Berardi *et al.*, e Zuppa *et al.*, in cui, nel primo, il metodo per la diagnosi di EOD da SGB non era esplicitato e, nel secondo, erano inclusi nella diagnosi di EOD da SGB anche neonati con infezione delle vie urinarie (UK NSC, 2016; Berardi *et al.*, 2013; Zuppa *et al.*, 2014).

■ Appendice SNLG 1/2023 Pt. 1

Stime ottenute utilizzando diversi sistemi di raccolta dati del Regno Unito riportano un valore predittivo positivo pari a 0,2% (UK NSC, 2016).

Né la raccomandazione di ACOG né la revisione rapida della letteratura hanno evidenziato studi che valutassero gli effetti delle diverse indicazioni alla PAI (screening e fattori di rischio o solo fattori di rischio) rispetto a esiti diversi dall'insorgenza di infezioni invasive nel neonato.

Terapia antibiotica intraparto

Le prove dirette dell'efficacia della PAI con penicillina G nelle donne colonizzate da SGB derivano da studi randomizzati o quasi-randomizzati analizzati in una revisione sistematica inclusa dall'analisi delle fonti bibliografiche degli studi inclusi (Ohlsson *et al.*, 2014).

La PAI con penicillina G non risulta efficace rispetto ad alcun trattamento o al placebo nel ridurre il rischio di mortalità neonatale in toto, mortalità neonatale correlata a EOD da SGB e mortalità neonatale correlata a EOD non da SGB (Boyer & Gotoff, 1986).

Diversamente, risulta efficace nel ridurre il rischio EOD da SGB accertata mediante esame colturale (RR 0,17; IC95% 0,04-0,74) o da SGB probabile (RR 0,17; IC95% 0,03-0,91) (Ohlsson & Shah, 2014).

Nessuna efficacia è stata dimostrata nel ridurre il rischio di sepsi neonatali tardive da SGB (RR 0,36; IC95% 0,01-8,69) o di infezioni non causate da SGB (RR 1,00; IC95% 0,15-6,79) (Ohlsson & Shah, 2014).

Relativamente all'efficacia della PAI con penicillina G nel ridurre il rischio materno derivato dalla colonizzazione da SGB non è stata dimostrata efficacia nella riduzione degli episodi di sepsi peri/postpartum (RR 0,31; IC95% 0,01-7,49) e degli episodi di infezioni puerperali non altrimenti definite (RR 0,16 IC95% 0,01-3,03) (Ohlsson & Shah, 2014).

Il confronto tra PAI effettuata con penicillina G rispetto ad amoxicillina non evidenzia differenze statisticamente significative nella riduzione del rischio di mortalità neonatale (RR 3,03 IC95% 0,12-73,98) del rischio di sospetta infezione neonatale (RR 0,85 IC95% 0,49-1,46), della durata del ricovero ospedaliero del neonato (RR 0,20 IC95% -0,28-0,68), del rischio di corioamnionite (RR 0,91; IC95% 0,38-2,19) ed endometrite (RR 3,03; IC95% 0,32-28,89) (Ohlsson & Shah, 2014).

Prove indirette dell'efficacia della PAI derivano dai risultati della metanalisi di Hasperhoven *et al.* (Hasperhoven *et al.*, 2020).

I danni correlati all'esposizione alla PAI includono l'anafilassi, l'aumentata medicalizzazione del travaglio e del periodo neonatale e lo sviluppo di antibiotico-resistenza conseguente all'utilizzo di antibiotici ad ampio spettro, come l'amoxicillina, per la profilassi (RCOG, 2017).

Nella revisione sistematica di Hasperhoven *et al.*, l'esposizione ad antibiotici era del 31% nella popolazione sottoposta a PAI sulla base dello screening e dei fattori di rischio e del 29% nella popolazione sottoposta a PAI unicamente sulla base della presenza dei fattori di rischio. Nessun caso di resistenza alla penicillina o ampicillina era stato riportato negli studi considerati e non sono riportati dati circa l'insorgenza di anafilassi (Hasperhoven *et al.*, 2020).

Il UK *Obstetric Surveillance System* riporta 37 casi confermati di anafilassi in gravidanza, stimando un'incidenza di 1,6 (IC95% 1,1-2,2) ogni 100.000 gravidanze dal 2012 al 2015. Il 54% delle donne

con anafilassi avevano una storia di reazioni allergiche, 12 donne avevano avuto anafilassi a seguito della profilassi antibiotica al momento del taglio cesareo e 1 caso era riconducibile alla PAI per SGB (McCall *et al.*, 2018). Le segnalazioni di eventi avversi (problemi intestinali, paralisi cerebrale, disabilità e dermatite atopica) riportate da UK NSC erano correlate a PAI effettuate mediante antibiotici diversi da quelli raccomandati (eritromicina, amoxicillina-clavulanato), per maggiore durata del ricovero e in caso di parti pretermine (UK NSC, 2017).

Eventi avversi quali alterazioni del microbiota intestinale, candidiasi materna, distress respiratorio neonatale e maggiore durata del ricovero sono stati associati alla PAI, tuttavia, le conseguenze dell'alterato microbiota sono ancora poco chiare e la natura osservazionale degli studi non permette di escludere fattori confondenti né l'effetto stesso della colonizzazione/infezione da SGB (Garcia, 2021; UK NSC, 2017).

Bibliografia di riferimento

- Alós Cortés J,I, Andreu Domingo A, Arribas Mir L. *et al.*, Prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B. Recomendaciones españolas. Actualización 2012. Documento de consenso SEIMC/SEGO/SEN/SEQ/SEMFYC [Prevention of Neonatal Group B Streptococcal Infection. Spanish Recommendations. Update 2012. SEIMC/SEGO/SEN/SEQ/SEMFYC Consensus Document]. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2013;31(3):159–172.
- Barber EL, Zhao G, Buhimschi IA, Illuzzi JL. Duration of intrapartum prophylaxis and concentration of penicillin G in fetal serum at delivery. *Obstet Gynecol*. 2008 Aug;112(2 Pt 1):265-70.
- Berardi A, Baroni L, Bacchi Reggiani ML, Ambretti S, Biasucci G, Bolognesi S, Capretti MG, Carretto E, Ciccia M, Fiorini V, Fortini C, Gargano G, Pedna MF, Rizzo V, Creti R, Ferrari F; GBS Prevention Working Group Emilia-Romagna. The burden of early-onset sepsis in Emilia-Romagna (Italy): a 4-year, population-based study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016 Oct;29(19):3126-31.
- Berardi A, Rossi C, Lugli L, Creti R, Bacchi Reggiani ML, Lanari M, Memo L, Pedna MF, Venturelli C, Perrone E, Ciccia M, Tridapalli E, Piepoli M, Contiero R, Ferrari F; GBS Prevention Working Group, Emilia-Romagna. Group B streptococcus late-onset disease: 2003-2010. *Pediatrics*. 2013 Feb;131(2):e361-8.
- Bevan D, White A, Marshall J, Peckham C. Modelling the effect of the introduction of antenatal screening for group B Streptococcus (GBS) carriage in the UK. *BMJ Open*. 2019;9(3):e024324.
- Boyer KM, Gotoff SP. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. *N Engl J Med*. 1986;314(26):1665–1669.
- Filkins L, Hauser JR, Robinson-Dunn B, Tibbetts R, Boyanton BL, Revell P. American Society for Microbiology Provides 2020 Guidelines for Detection and Identification of Group B Streptococcus. *J Clin Microbiol*. 2020 Dec 17;59(1):e01230-20.
- Foxman B, Gillespie BW, Manning SD, Marrs CF. Risk factors for group B streptococcal colonization: potential for different transmission systems by capsular type. *Ann Epidemiol*. 2007 Nov;17(11):854-62.
- Franz A, Härtel C, Herting E, Kehl S, Gille C, Doubek K, Spellerberg B, Maier RF, Vetter K, Eglin K. Prophylaxe der Neugeborenensepsis – frühe Form – durch Streptokokken der Gruppe B. Leitlinie des BVf, BVDfK, der DGGG, DGHM, DGPI, DGPM und GNPI. (S2k-Level, AWMF-Registernummer 024/020, März 2016). *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2017 Jun;221(3):122-129.
- Garcia VR. Impact of Intrapartum Antibiotic Prophylaxis for Group B Streptococcus on the Term Infant Gut Microbiome: A State of the Science Review. *J Midwifery Womens Health*. 2021 May;66(3):351-359.

■ Appendice SNLG 1/2023 Pt. 1

- Gopal Rao G, Nartey G, McAree T, O'Reilly A, Hiles S, Lee T, Wallace S, Batura R, Khanna P, Abbas H, Tilsed C, Nicholl R, Lamagni T, Bassett P. Outcome of a screening programme for the prevention of neonatal invasive early-onset group B *Streptococcus* infection in a UK maternity unit: an observational study. *BMJ Open*. 2017a;7(4):e014634.
- Gopal Rao G, Townsend J, Stevenson D, Nartey G, Hiles S, Bassett P, Lamagni T, Nicholl R. Early-onset group B *Streptococcus* (EOGBS) infection subsequent to cessation of screening-based intrapartum prophylaxis: findings of an observational study in West London, UK. *BMJ Open*. 2017b;7(11):e018795.
- Hall J, Adams NH, Bartlett L, Seale AC, Lamagni T, Bianchi-Jassir F, Lawn JE, Baker CJ, Cutland C, Heath PT, Ip M, Le Doare K, Madhi SA, Rubens CE, Saha SK, Schrag S, Sobanjo-Ter Meulen A, Vekemans J, Gravett MG. Maternal Disease With Group B *Streptococcus* and Serotype Distribution Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Infect Dis*. 2017 Nov 6;65(suppl_2):S112-S124.
- Hasperhoven GF, Al-Nasiry S, Bekker V, Villamor E, Kramer B. Universal screening *vs.* risk-based protocols for antibiotic prophylaxis during childbirth to prevent early-onset group B streptococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2020 May;127(6):680-691.
- Haute Autorité de Santé. Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce. 2001.
- Hayes K, O'Halloran F, Cotter L. A review of antibiotic resistance in Group B *Streptococcus*: the story so far. *Crit Rev Microbiol*. 2020 May;46(3):253-269.
- i QY, Wang DY, Li HT, Liu JM. Screening-based and Risk-based Strategy for the Prevention of Early-onset Group B *Streptococcus*/Non-group B *Streptococcus* Sepsis in the Neonate: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 Aug;39(8):740-748.
- ISS-SNLG. Gravidanza fisiologica. Aggiornamento 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (Linea Guida 20).
- Kunze M, Zumstein K, Markfeld-Erol F, Elling R, Dandekar T, Sax U, et al. Comparison of pre- and intrapartum screening of group B streptococci and adherence to screening guidelines: a cohort study. *Eur J Pediatr*. 2015;174(6):827-35.
- Le Doare K, Heath PT. An overview of global GBS epidemiology. *Vaccine*. 2013 Aug 28;31 Suppl 4:D7-12.
- Li QY, Wang DY, Li HT, Liu JM. Screening-based and risk-based strategy for the prevention of early-onset group b streptococcus/non-group B *Streptococcus* sepsis in the neonate: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 Aug;39(8):740-748. doi: 10.1097/INF.0000000000002674.
- Lindh E, Imperi M, Alfaroni G, *et al.*, La malattia invasiva neonatale da streptococco di gruppo B in Italia: anni 2015-2018 *Not Ist Super Sanità*. 2020;33(9):14-18
- Lohrmann F, Hufnagel M, Kunze M, Afshar B, Creti R, Detcheva A, Kozakova J, Rodriguez-Granger J, Sørensen UBS, Margarit I, Maione D, Rinaudo D, Orefici G, Telford J, de la Rosa Fraile M, Kilian M, Efstratiou A, Berner R, Melin P; DEVANI Study Group. Neonatal invasive disease caused by *Streptococcus agalactiae* in Europe: the DEVANI multi-center study. *Infection*. 2023 Aug;51(4):981-991.
- Ma TWL, Chan V, So CH, Hui ASY, Lee CN, Hui APW, et al. Prevention of early onset group B streptococcal disease by universal antenatal culture-based screening in all public hospitals in Hong Kong. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(7):881-887.
- Marziali G, Foschi C, Parolin C, Vitali B, Marangoni A. In-vitro effect of vaginal lactobacilli against group B *Streptococcus*. *Microb Pathog*. 2019 Nov;136:103692.
- McCall SJ, Bunch KJ, Brocklehurst P, D'Arcy R, Hinshaw K, Kurinczuk JJ, Lucas DN, Stenson B, Tuffnell DJ, Knight M. The incidence, characteristics, management and outcomes of anaphylaxis in pregnancy: a population-based descriptive study. *BJOG*. 2018 Jul;125(8):965-971.

- Menichini D, Chiossi G, Monari F, De Seta F, Facchinetti F. Supplementation of Probiotics in Pregnant Women Targeting Group B Streptococcus Colonization: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2022 Oct 27;14(21):4520.
- Money D, Allen VM. No. 298-The Prevention of Early-Onset Neonatal Group B Streptococcal Disease. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018 Aug;40(8):e665-e674.
- Moroi H, Kimura K, Kotani T, Tsuda H, Banno H, Jin W, Wachino JI, Yamada K, Mitsui T, Yamashita M, Kikkawa F, Arakawa Y. Isolation of group B Streptococcus with reduced β -lactam susceptibility from pregnant women. *Emerg Microbes Infect*. 2019;8(1):2-7.
- NICE. Antenatal care. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2021. (NG201)
- Ohlsson A, Shah VS. Intrapartum antibiotics for known maternal Group B streptococcal colonization. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jun 10;(6):CD007467.
- Prevention of Early-onset Neonatal Group B Streptococcal Disease: Green-top Guideline No. 36. *BJOG*. 2017 Nov;124(12):e280-e305.
- Prevention of group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns: ACOG Committee Opinion, Number 797. *Obstet Gynecol*. 2020 Feb;135(2):e51-e72.
- RANZCOG. Maternal Group B Streptococcus in Pregnancy: Screening and Management (C-Obs 19). East Melbourne (VIC): Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists; 2019RANZCOG (Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians & Gynaecologists). 2019.
- Russell NJ, Seale AC, O'Driscoll M, O'Sullivan C, Bianchi-Jassir F, Gonzalez-Guarin J, Lawn JE, Baker CJ, Bartlett L, Cutland C, Gravett MG, Heath PT, Le Doare K, Madhi SA, Rubens CE, Schrag S, Sobanjo-Ter Meulen A, Vekemans J, Saha SK, Ip M; GBS Maternal Colonization Investigator Group. Maternal Colonization With Group B Streptococcus and Serotype Distribution Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. *Clin Infect Dis*. 2017 Nov 6;65(suppl_2):S100-S111.
- Stapleton RD, Kahn JM, Evans LE, Critchlow CW, Gardella CM. Risk factors for group B streptococcal genitourinary tract colonization in pregnant women. *Obstet Gynecol*. 2005 Dec;106(6):1246-52.
- Stephens K, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Group B Streptococcus and the risk of perinatal morbidity and mortality following term labor. *Am J Obstet Gynecol*. 2023 May;228(5S):S1305-S1312.
- Tzialla C, Pedicino R, Stolfi I (Ed.). *Manuale di Infettivologia Neonatale*. 3^a ed. Roma: Antonio Delfino Editore; 2022.
- UK NSC (National Screening Committee). Universal antenatal culture-based screening for maternal Group B Streptococcus (GBS) carriage to prevent early-onset GBS disease: External review against programme appraisal criteria for the UK National Screening Committee. Warwick Medical School, University of Warwick; 2016.
- UK NSC (National Screening Committee). Evidence summary: Group B Streptococcus (GBS). London: UK National Screening Committee; 2017.
- WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Maternal Peripartum Infections. Geneva: World Health Organization; 2015.
- Zuppa AA, Alighieri G, Fracchiolla A, *et al*. Effectiveness of a prematurity-based protocol for management of infants born to mothers with Group B Streptococcus colonisation. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2014;34(8):673-8.

Toxoplasmosi

Quesiti

Alle donne in gravidanza dovrebbe essere offerto lo screening della toxoplasmosi?

Alla donna che sieroconverte in gravidanza dovrebbe essere offerto un trattamento antiprotosoario?

Quali sono l'efficacia e la sicurezza delle indagini per diagnosticare l'avvenuta infezione fetale da *T. gondii* in una madre che sieroconverte in gravidanza

Quesito presente in "Antenatal care" (NICE, 2021)	No
Revisione sistematica di riferimento	—
Studi pubblicati successivamente alla revisione sistematica di riferimento e inclusi	—
Tipologia studi inclusi	—

Descrizione narrativa delle prove

Diversi studi (Elmore *et al.*, 2010; Cook *et al.*, 2000; Dubey *et al.*, 2008) hanno dimostrato che possedere un gatto comporta un basso rischio di infezione da *Toxoplasma gondii* nell'uomo. Uno studio (Dubey *et al.*, 2008) condotto in Europa su 24.106 gatti ha riportato un tasso di rilevamento di oocisti di *T. gondii* dello 0,11%. I gatti che vivono in ambiente domestico non cacciano e non sono alimentati con carne cruda; pertanto, rappresentano una fonte rara di trasmissione di *T. gondii* (Elmore *et al.*, 2010; Cook *et al.*, 2000; Jones *et al.*, 2001).

Acquisire l'infezione in gravidanza non significa sviluppare la toxoplasmosi congenita, che risulta strettamente correlata all'epoca gestazionale a cui avviene la sieroconversione materna.

I dati disponibili relativi al rischio di trasmissione materno-fetale dell'infezione da *T. gondii* provengono prevalentemente da studi condotti su donne sottoposte a un programma di screening universale in gravidanza e che quindi hanno ricevuto un trattamento una volta diagnosticata l'infezione primaria (Dunn *et al.*, 1999; Thiébaud *et al.*, 2007; Wallon *et al.*, 2013). Il rischio complessivo di trasmissione materno-fetale in relazione all'epoca gestazionale in cui avviene la sieroconversione materna è inferiore al 5% all'inizio della gravidanza, pari al 15% (13-17%) a 13 settimane di gestazione, al 44% (40-47%) a 26 settimane di gestazione e al 71% (66-76%) a 37 settimane (Thiébaud *et al.*, 2007). Nel primo trimestre il rischio di trasmissione è inferiore all'8% se la sieroconversione materna si verifica prima delle 8 settimane di gestazione, è inferiore al 10% in caso di sieroconversione tra 8 e 10 settimane di gestazione (Wallon *et al.*, 2013).

La gravità della manifestazione dell'infezione congenita risulta essere inversamente proporzionale all'epoca di infezione materna: più precocemente avviene la sieroconversione materna maggiori saranno i danni causati dall'infezione (Allain *et al.*, 1998; Muñoz Batet *et al.*, 2004).

L'accuratezza dei test sierologici di screening disponibili in commercio è stata valutata in diversi studi. Nell'analisi di 4 test commerciali disponibili, i test per le IgG hanno mostrato una sensibilità pari al 100% e una specificità del 97-100%; i test per le IgM una sensibilità che varia dall'80% al 100% e una specificità del 99,4-100% (Calderaro, 2008). In uno studio promosso dalla *Food and Drug Administration* (FDA) su 6 diversi test commerciali la sensibilità per IgM è risultata compresa tra 93,3% e 100%, la specificità tra 77,5% e 98,6% (Wilson, 1997). Nelle regioni a bassa prevalenza dell'infezione da *T. gondii*, un test con una buona specificità, ma comunque inferiore al 100%, determina un numero elevato di falsi positivi.

L'identificazione del DNA del parassita nel liquido amniotico mediante *Polymerase Chain Reaction* (PCR), presenta una capacità diagnostica che varia in base all'epoca gestazionale in cui è avvenuta la sieroconversione materna. Il valore predittivo negativo di questo test è molto alto per le infezioni contratte nel primo trimestre (96-100%), mentre è più basso nelle infezioni del terzo trimestre (31-100%) (Maldonado *et al.*, 2017). Il valore predittivo positivo della ricerca del DNA del parassita nel liquido amniotico è molto alto indipendentemente dall'epoca gestazionale (78-100%) (Maldonado *et al.*, 2017). Il prelievo di liquido amniotico dovrebbe essere eseguito dopo la diciottesima settimana di gravidanza. Questa indicazione deriva dal fatto che i dati sulla performance diagnostica di tale test provengono da studi condotti su donne dopo la diciottesima settimana di gestazione, mentre non ci sono dati su come interpretare un risultato negativo prima delle 18 settimane (Maldonado *et al.*, 2017).

L'efficacia degli **interventi educativi preventivi** sulle donne in gravidanza è stata valutata in due studi controllati randomizzati per cluster (n. 5455 donne) inclusi in una revisione sistematica (Di Mario *et al.*, 2013). I due studi presentano una bassa qualità metodologica, un alto tasso di perdita al follow-up e misurano l'efficacia dell'intervento in maniera diversa per cui non è stata eseguita una metanalisi. Le conclusioni depongono per una mancanza di prove valide a sostegno dell'educazione prenatale per la prevenzione della toxoplasmosi congenita.

Uno studio osservazionale condotto in Belgio su donne in gravidanza (n. 27.827) in tre periodi storici differenti ha dimostrato che gli interventi educativi offerti alle donne in gravidanza sono in grado di ridurre i tassi di sieroconversione del 63% ($p < 0,05$; OR 2,729; IC95% 1,452-5,084) o del 92% ($p < 0,0001$; OR 15,34; IC95% 6,741-34,89) a seconda della tipologia di informazione fornita (Breugelmans, 2004).

Le prove sui benefici del trattamento antepartum nel **ridurre il rischio di trasmissione verticale** sono variabili e originati da studi osservazionali prospettici e retrospettivi (Maldonado *et al.*, 2017).

Una metanalisi condotta su 26 coorti ha osservato che il trattamento, iniziato entro 3 settimane dalla sieroconversione, può ridurre il rischio di trasmissione rispetto al trattamento iniziato dopo 8 settimane in maniera statisticamente significativa (adjusted Odds Ratio, aOR 0,48; IC95% 0,28-0,80) (Thiébaud *et al.*, 2007).

Nel 1992, uno studio osservazionale francese ha dimostrato che il rischio di trasmissione materno-fetale in un'infezione primaria è passato dal 28% al 24% dopo l'introduzione dello screening (Wallon *et al.*, 2013).

Nel 2015, uno studio derivante dai dati raccolti dal registro nazionale austriaco (*Austrian Toxoplasmosis Register*) ha evidenziato una riduzione del rischio di trasmissione materno-fetale (51% *vs.* 9%) nelle donne che hanno ricevuto trattamento antepartum (Prusa *et al.*, 2015).

■ Appendice SNLG 1/2023 Pt. 1

La terapia di pirimetamina (50 mg) in associazione con sulfadiazina (1 g tre volte al giorno) più acido folico (50 mg a settimana) è stata confrontata con il trattamento con spiramicina (1 g tre volte al giorno) nella prevenzione della trasmissione verticale nel contesto di uno studio randomizzato controllato su 143 donne che hanno mostrato una sierconversione in gravidanza (Mandelbrot, 2018). Il rischio di trasmissione era del 18,5% nel gruppo pirimetamina/sulfadiazina/acido folico (PS) e del 30% nel gruppo spiramicina (S) (OR 0,53; IC95% 0,23-1,22), ma tale differenza non è risultata statisticamente significativa (p 0,147).

I dati riguardanti gli effetti del trattamento antiprotosoario prenatale nel ridurre i rischi di *toxoplasmosi congenita sintomatica* derivano da alcuni studi di coorte osservazionali prospettici e retrospettivi.

Le conoscenze sull'efficacia del trattamento prenatale nel ridurre esiti avversi neonatali sono discordanti: una metanalisi (studio SYROCOT) di 26 studi di coorte non ha rilevato associazione fra trattamento prenatale e diminuzione del rischio di manifestazioni cliniche nel neonato (aOR 1,11; IC95% 0,61-2,02) (Thiébaud *et al.*, 2007), mentre lo studio multicentrico europeo EMSCOT ha osservato una riduzione del 72% del rischio sviluppare lesioni intracraniche nei neonati di donne trattate entro 4 settimane dalla sierconversione (Gras *et al.*, 2005).

Uno studio osservazionale multicentrico europeo ha osservato una associazione tra trattamento antepartum e una riduzione statisticamente significativa del rischio di sequele neurologiche gravi nei bambini con toxoplasmosi congenita (OR 0,24; IC95% 0,07-0,71) (Cortina-Borja *et al.*, 2010). Il risultato va interpretato con cautela perché lo studio ha incluso solo 23 casi di infezione congenita grave (Cortina-Borja *et al.*, 2010).

Uno studio retrospettivo di coorte tedesco (n. 685 donne gravide) ha mostrato un minor rischio di malattia sintomatica con l'inizio precoce del trattamento antiprotosoario, entro 4 settimane, rispetto ad un trattamento ritardato dopo 8 settimane dalla sierconversione (19% *vs.* 70%; p 0,006) (Hotop *et al.*, 2012).

Dati provenienti da registri francesi (Remington *et al.*, 2011) riportano una riduzione della gravità delle manifestazioni cliniche della toxoplasmosi congenita a seguito dell'introduzione nel 1978 dello screening universale e del trattamento precoce delle infezioni contratte in gravidanza: negli anni 1949-1960 la quasi totalità dei casi di toxoplasmosi congenita presentava sintomi gravi (146/147), mentre negli anni 1984-1992 sintomi gravi sono stati riscontrati nel 29% dei casi (68/234).

Il tasso di toxoplasmosi congenita sintomatica è diminuito in misura statisticamente significativa in Francia dopo il 1995, quando è stata introdotta la diagnosi mediante PCR su liquido amniotico e il trattamento precoce con pirimetamina-sulfadiazina, passando dall'11% (IC95% 9%-13%) al 4% (IC95% 3-5%) (p < 0,001) (Wallon *et al.*, 2015). Il ritardo nell'inizio del trattamento aumenta il rischio di corioretinite nei primi due anni di vita del neonato (OR: 2,54; IC95% 1,14-5,65) (Kieffer *et al.*, 2008).

Bibliografia di riferimento

Allain JP, Palmer CR, Pearson G. Epidemiological study of latent and recent infection by *Toxoplasma gondii* in pregnant women from a regional population in the U.K. *J Infect.* 1998 Mar;36(2):189-96.

- Bénard A, Petersen E, Salamon R, Chêne G, Gilbert R, Salmi LR; European Toxo Prevention Study Group (EUROTOXO). Survey of European programmes for the epidemiological surveillance of congenital toxoplasmosis. *Euro Surveill.* 2008 Apr 10;13(15):18834..
- Breugelmans M, Naessens A, Foulon W. Prevention of toxoplasmosis during pregnancy--an epidemiologic survey over 22 consecutive years. *J Perinat Med.* 2004;32(3):211-4.
- Brown ED, Chau JK, Atashband S, Westerberg BD, Kozak FK. A systematic review of neonatal toxoplasmosis exposure and sensorineural hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009 May;73(5):707-11.
- Boyer KM, Holfels E, Roizen N, Swisher C, Mack D, Remington J, Withers S, Meier P, McLeod R; Toxoplasmosis Study Group. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: Implications for prenatal management and screening. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Feb;192(2):564-71.
- Calderaro A, Piccolo G, Peruzzi S, Gorrini C, Chezzi C, Dettori G. Evaluation of *Toxoplasma gondii* immunoglobulin G (IgG) and IgM assays incorporating the newVidia analyzer system. *Clin Vaccine Immunol.* 2008 Jul;15(7):1076-9.
- Castelli F, Tomasoni L, Caligaris S, Barberis D, Laddago V, Di Candilo F, Donato F. Aspetti epidemiologici della toxoplasmosi congenita. *Riv Parassitol.* 1995;12 Suppl:19-23.
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Parasites – Toxoplasmosis (*Toxoplasma* Infection). (2023).
- Conadorelli F, Scalia G, Stivala A, Costanzo MC, Adragna AD, Franceschino C, Santagati MG, Furneri PM, Marino A, Castro A. Seroprevalence to some TORCH agents in a Sicilian female population of fertile age. *Eur J Epidemiol.* 1993 May;9(3):341-3.
- Contopoulos-Ioannidis D, Montoya JG. *T. gondii* and toxoplasmosis. In: Long S, Pickering L, Prober C, eds. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 4th ed. Saunders. 2013.
- Cook AJ, Gilbert RE, Buffolano W, Zufferey J, Petersen E, Jenum PA, Foulon W, Semprini AE, Dunn DT. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. *BMJ.* 2000 Jul 15;321(7254):142-7.
- Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M, Paul M, Prusa A, Buffolano W, Malm G, Salt A, Freeman K, Petersen E, Gilbert RE; European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis (EMSCOT). Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study. *PLoS Med.* 2010 Oct 12;7(10):e1000351.
- Di Mario S, Basevi V, Gagliotti C, Spettoli D, Gori G, D'Amico R, Magrini N. Prenatal education for congenital toxoplasmosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Feb 28;(2):CD006171.
- Dubey JP, Lindsay DS, Lappin MR. Toxoplasmosis and other intestinal coccidial infections in cats and dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2009 Nov;39(6):1009-34, v.
- Dubey JP, Jones JL. *Toxoplasma gondii* infection in humans and animals in the United States. *Int J Parasitol.* 2008 Sep;38(11):1257-78.
- Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet.* 1999;353(9167):1829-1833. doi:10.1016/S0140-6736(98)08220-8
- Elmore SA, Jones JL, Conrad PA, Patton S, Lindsay DS, Dubey JP. *Toxoplasma gondii*: epidemiology, feline clinical aspects, and prevention. *Trends Parasitol.* 2010 Apr;26(4):190-6.
- Flegr J, Prandota J, Sovičková M, Israili ZH. Toxoplasmosis--a global threat. Correlation of latent toxoplasmosis with specific disease burden in a set of 88 countries. *PLoS One.* 2014 Mar 24;9(3):e90203.

■ Appendice SNLG 1/2023 Pt. 1

- Jones JL, Kruszon-Moran D, Wilson M, McQuillan G, Navin T, McAuley JB. Toxoplasma gondii infection in the United States: seroprevalence and risk factors. *Am J Epidemiol*. 2001 Aug 15;154(4):357-65.
- Jones JL, Kruszon-Moran D, Wilson M. Toxoplasma gondii infection in the United States, 1999-2000. *Emerg Infect Dis*. 2003 Nov;9(11):1371-4.
- De Paschale M, Agrappi C, Clerici P, *et al*. Sieroprevalenza dell'infezione da *Toxoplasma gondii* nella popolazione femminile, italiana e straniera, residente nell'area di Legnano (MI). *Microbiologia Medica*. 2006;21(4).
- Di Carlo P, Romano A, Schimmenti MG, Mazzola A, Titone L. Materno-fetal Toxoplasma gondii infection: critical review of available diagnostic methods. *Infez Med*. 2008 Mar;16(1):28-32.
- Di Mario S, Basevi V, Gagliotti C, *et al*. Prenatal education for congenital toxoplasmosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(2):CD006171.
- Dubey JP, Jones JL. Toxoplasma gondii infection in humans and animals in the United States. *Int J Parasitol*. 2008 Sep;38(11):1257-78.
- Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical *counselling*. *Lancet*. 1999 May 29;353(9167):1829-33.
- Gilbert RE, Peckham CS. Congenital toxoplasmosis in the United Kingdom: to screen or not to screen? *J Med Screen*. 2002;9(3):135-41.
- Gras L, Wallon M, Pollak A, Cortina-Borja M, Evengard B, Hayde M, Petersen E, Gilbert R; European Multicenter Study on Congenital Toxoplasmosis. Association between prenatal treatment and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis in infancy: a cohort study in 13 European centres. *Acta Paediatr*. 2005 Dec;94(12):1721-31.
- Hotop A, Hlobil H, Gross U. Efficacy of rapid treatment initiation following primary Toxoplasma gondii infection during pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2012 Jun;54(11):1545-52.
- Jones JL, Krueger A, Schulkin J, Schantz PM. Toxoplasmosis prevention and testing in pregnancy, survey of obstetrician-gynaecologists. *Zoonoses Public Health*. 2010 Feb;57(1):27-33.
- Kieffer F, Wallon M, Garcia P, Thulliez P, Peyron F, Franck J. Risk factors for retinochoroiditis during the first 2 years of life in infants with treated congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Jan;27(1):27-32.
- Maldonado YA, Read JS; COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. *Pediatrics*. 2017 Feb;139(2):e20163860.
- Mandelbrot L, Kieffer F, Sitta R, Laurichesse-Delmas H, Winer N, Mesnard L, Berrebi A, Le Bouar G, Bory JP, Cordier AG, Ville Y, Perrotin F, Jouannic JM, Biquard F, d'Ercole C, Houfflin-Debarge V, Villena I, Thiébaud R; 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 Oct;219(4):386.e1-386.e9.
- Muñoz Batet C, Guardiola Llobet C, Juncosa Morros T, Viñas Domenech L, Sierra Soler M, Sanfeliu Sala I, Bosch Mestres J, Dopico Ponte E, Lite Lite J, Matas Andreu L, Juste Sánchez C, Barranco Romeu M. Toxoplasmosis y embarazo. Estudio multicéntrico realizado en 16.362 gestantes de Barcelona [Toxoplasmosis and pregnancy. Multicenter study of 16,362 pregnant women in Barcelona]. *Med Clin (Barc)*. 2004 Jun 5;123(1):12-6.
- NHS (National Health Service). Toxoplasmosis. 2023.
- Nogareda F, Le Strat Y, Villena I, De Valk H, Goulet V. Incidence and prevalence of Toxoplasma gondii infection in women in France, 1980-2020: model-based estimation. *Epidemiol Infect*. 2014 Aug;142(8):1661-70.

- Pappas G, Roussos N, Falagas ME. Toxoplasmosis snapshots: global status of *Toxoplasma gondii* seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. *Int J Parasitol.* 2009 Oct;39(12):1385-94.
- Paquet C, Yudin MH. No. 285-Toxoplasmosis in Pregnancy: Prevention, Screening, and Treatment. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018 Aug;40(8):e687-e693.
- Peyron F, McLeod R, Ajzenberg D, Contopoulos-Ioannidis D, Kieffer F, Mandelbrot L, Sibley LD, Pelloux H, Villena I, Wallon M, Montoya JG. Congenital Toxoplasmosis in France and the United States: One Parasite, Two Diverging Approaches. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017 Feb 16;11(2):e0005222.
- Pinto B, Castagna B, Mattei R, Bruzzi R, Chiumiento L, Cristofani R, Buffolano W, Bruschi F. Seroprevalence for toxoplasmosis in individuals living in north west Tuscany: access to Toxo-test in central Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012 Jun;31(6):1151-6.
- Prusa AR, Kasper DC, Pollak A, Gleiss A, Waldhoer T, Hayde M. The Austrian Toxoplasmosis Register, 1992-2008. *Clin Infect Dis.* 2015 Jan 15;60(2):e4-e10.
- Remington JS, McLeod R, Thulliez P, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA (Ed.). *Infectious diseases of the fetus and newborn infant.* 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011. p. 918-1041
- Robert-Gangneux F, Dardé ML. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev.* 2012 Apr;25(2):264-96.
- Skariah S, McIntyre MK, Mordue DG. *Toxoplasma gondii*: determinants of tachyzoite to bradyzoite conversion. *Parasitol Res.* 2010 Jul;107(2):253-60.
- Stray-Pedersen B. Toxoplasmosis in pregnancy. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1993 Mar;7(1):107-37.
- SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group; Thiébaud R, Leproust S, Chêne G, Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet.* 2007 Jan 13;369(9556):115-22.
- Thiébaud R, Leproust S, Chêne G, Gilbert R; SYROCOT Study Group. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet.* 2007;369(9556):115-122.
- Torgerson PR, Mastroiacovo P. The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review. *Bull World Health Organ.* 2013 Jul 1;91(7):501-8.
- Valcavi PP, Natali A, Soliani L, Montali S, Dettori G, Cheezi C. Prevalence of anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in the population of the area of Parma (Italy). *Eur J Epidemiol.* 1995 Jun;11(3):333-7.
- Vezzo R, Vigorè L, Goglio A, *et al.*, Sieroprevalenza per anticorpi anti-*T. gondii* in 14.186 soggetti. *Microbiologia Medica.* 2001;16:220.
- Wallon M, Peyron F, Cornu C, Vinault S, Abrahamowicz M, Kopp CB, Binquet C. Congenital toxoplasma infection: monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years. *Clin Infect Dis.* 2013 May;56(9):1223-31.
- Wilson CB, Remington JS, Stagno S, Reynolds DW. Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital *Toxoplasma* infection. *Pediatrics.* 1980 Nov;66(5):767-74.

Tubercolosi (TB)

Quesito

Alle donne in gravidanza dovrebbe essere offerto lo screening della tubercolosi?

Quesito presente in "Antenatal care" (NICE, 2021)	No
Revisione sistematica di riferimento	Jonas <i>et al.</i> , 2023-
Studi pubblicati successivamente alla revisione sistematica di riferimento e inclusi	0
Tipologia studi inclusi	—

Descrizione narrativa delle prove

Screening nei casi a rischio

Né la revisione sistematica di Jonas *et al.* (2023) né la successiva revisione rapida condotta per questa LG hanno identificato studi comparativi sul beneficio dello screening della tubercolosi (TB) in gravidanza.

Le prove selezionate per il quesito 81 derivano dalla consultazione della bibliografia degli articoli prodotti dalla revisione rapida della letteratura e dei documenti prodotti da altre organizzazioni; gli studi considerati sono stati condotti in aree con elevata circolazione di TB e non tutti riguardano la popolazione di donne in gravidanza.

In un cluster RCT condotto in Vietnam, ogni anno, per tre anni, 42.150 persone sono state testate per la TB (gruppo di intervento) secondo un programma di screening di tutta la popolazione, mentre 41.680 non sono state testate (gruppo di controllo) (Marks *et al.*, 2019). Il quarto anno è stata rilevata una prevalenza di 126 casi per 100.000 abitanti nel gruppo di intervento e di 226/100.000 nel gruppo di controllo, con un rapporto di prevalenza di 0,56 (intervallo di confidenza al 95%; IC95% 0,40-0,78, $p < 0,001$). In uno studio osservazionale (Liu *et al.*, 2019), condotto in tre siti della Cina orientale, sono stati confrontati i risultati ottenuti da un programma di screening triennale (2013-2015) rispetto a un sistema di sorveglianza passiva condotto nel triennio precedente (2010-2012). In uno dei tre siti, il programma di screening ha individuato 2,36 (IC95% 1,47-3,81; 2013 *vs.* 2012) e 1,49 (IC95% 1,10-2,03; 2013-2018 *vs.* 2010-2012) volte in più il numero di casi di TB rispetto alla segnalazione passiva.

Un cluster-RCT ha valutato un programma di screening di due anni realizzato in 36 distretti in Vietnam, in cui 10.069 conviventi con persone affette da TB sono stati testati attivamente per la TB a 6, 12 e 24 mesi dall'inizio dello studio (gruppo di intervento) e 15.638 non sono stati testati (gruppo di controllo) (Fox *et al.*, 2018). Nel gruppo di intervento è stata registrata un'incidenza di TB di 1.788 casi per 100.000 abitanti, nel gruppo di controllo di 703/100.000. Il programma di screening è risultato quindi in grado di individuare 2,5 volte in più il numero di casi di TB rispetto al non screening ($p < 0,001$). La mortalità per qualsiasi causa nel gruppo di intervento è stata dello 0,6% *vs.* 1,7% nel gruppo di controllo (rischio relativo, RR 0,60; IC95% 0,50-0,80; $p < 0,001$).

In un cluster-RCT (2013) è stata valutata la prevalenza di TB in 64.463 persone selezionate da 24 comunità situate in Sud Africa e Zambia, con un tasso medio di 832 per 100.000 (Ayles *et al.*, 2013). Il tasso è stato calcolato nel programma di screening attivo (gruppo intervento 1) *vs.* nessuno screening (gruppo controllo 1) e nel gruppo basato sullo screening delle persone conviventi con persone HIV-positive (gruppo intervento 2) *vs.* nessuno screening (gruppo controllo 2). Non è stata rilevata una differenza significativa né nel primo confronto (rapporto di prevalenza 1,09; IC95% 0,86-1,40) né nel secondo confronto (rapporto di prevalenza 0,82; IC95% 0,64-1,04).

Accuratezza dei test di screening

Una revisione sistematica di 133 studi ha raccolto le conoscenze su sensibilità e specificità dei test di screening per TB (*Tuberculin Skin Test*, TST e *Interferon-Gamma Release Assay*, IGRA) nella popolazione generale, suddivisi in base alla incidenza dell'infezione nei diversi Paesi in cui sono stati condotti gli studi (Jonas *et al.*, 2023). Dodici studi hanno valutato la specificità del TST utilizzando diverse soglie per la positività del test. Tutti gli studi sono stati condotti in Paesi a bassa incidenza di TB. La stima complessiva della specificità è risultata pari al 95% (IC95% 0,94-0,97; 5.149 partecipanti) con una soglia di indurimento della papula al momento dell'iniezione della tubercolina di 5 mm; 98% (IC95% 0,97-0,99; 9.604 partecipanti) con una soglia di indurimento di 10 mm; 99% (IC95% 0,98-0,99; 9.563 partecipanti) con una soglia di indurimento di 15 mm. Quattro studi, tutti condotti negli Stati Uniti, hanno riportato dati sulla specificità dei test IGRA (T-SPOT.TB, QFT-GIT, QFT-Gold Plus). Due studi sul T-SPOT.TB hanno riportato una specificità rispettivamente del 95% (IC95% 0,91-0,97; 291 partecipanti) e 97% (IC95% 0,96-0,98; 1.373 partecipanti). Uno studio ha riportato una stima complessiva per la specificità di QFT-GIT del 99% (IC95% 0,98-0,99; 2.090 partecipanti). Uno studio su QFT-Gold Plus ha rilevato una specificità del 98% (IC95% 0,95-0,99; 211 partecipanti). Ventuno studi hanno descritto la sensibilità del TST, utilizzando soglie diverse di positività del test. Sei studi sono stati condotti in Paesi con elevata incidenza di TB, otto con incidenza intermedia e sette con incidenza bassa. La sensibilità totale del TST è risultata pari a 80% (IC95% 0,74-0,87; 1.323 partecipanti) con una soglia di indurimento della papula di 5 mm; 81% (IC95% 0,76-0,87; 1.427 partecipanti) con una soglia di indurimento di 10 mm; 60% (IC95% 0,46-0,74; 1.004 partecipanti) con una soglia di indurimento di 15 mm. Novantasei studi hanno valutato la sensibilità dei vari test IGRA. Trentasette hanno stimato la sensibilità di T-SPOT.TB, di cui dodici condotti in Paesi con elevata incidenza di TB, sedici con incidenza intermedia, sette con incidenza bassa e due studi in Paesi con incidenza bassa e intermedia. La sensibilità complessiva è risultata pari al 90% (IC95% 0,87-0,92; 5.367 partecipanti). La sensibilità del QFT-GIT è stata riportata in quarantotto studi, di cui tredici condotti in Paesi con elevata incidenza di TB, venticinque con incidenza intermedia, sette con incidenza bassa e tre studi sono stati condotti in Paesi con incidenza bassa e intermedia. La sensibilità complessiva è risultata pari a 81% (IC95% 0,79-0,84; 7.055 partecipanti). La sensibilità di QFT-Gold Plus è stata riportata in undici studi, di cui uno condotto in un Paese con incidenza elevata, otto con incidenza intermedia, uno in un Paese con incidenza e uno in un Paese con incidenza bassa e intermedia. La sensibilità complessiva è risultata pari a 89% (IC95% 0,84-0,94; 939 partecipanti).

Trattamento farmacologico

Non disponiamo di conoscenze derivanti da RCT che includano donne in gravidanza. Valutando il rischio di trasmissione materno-fetale di TB, i danni provocati da un'infezione non trattata e il potenziale effetto teratogeno dei farmaci antitubercolari, il rapporto beneficio/danno del trattamento standard in gravidanza (2 mesi di isoniazide, rifampicina, etambutolo e pirazinamide e i successivi 4 mesi di isoniazide e rifampicina) è considerato favorevole (WHO, 2022a).

Una revisione sistematica condotta per valutare gli esiti associati all'uso della terapia preventiva con isoniazide in gravidanza (WHO, 2020) ha incluso due RCT (Gupta *et al.*, 2019; Taylor *et al.*, 2019) e due studi osservazionali (Salazar-Austin *et al.*, 2019; Kalk *et al.*, 2018). Tutti gli studi hanno incluso donne HIV positive. Lo studio di Gupta *et al.* (2019), realizzato in tredici siti ad alta incidenza di TB, ha confrontato la sicurezza della terapia iniziata in gravidanza (n. 477 donne; gruppo 1) oppure dodici settimane dopo il parto (n. 479 donne; gruppo 2). L'incidenza di eventi avversi materni legati al farmaco è risultata simile nei due gruppi (differenza di incidenza -0,10; IC95% -4,77-4,98). Al contrario, nel gruppo 1 è stata rilevata una proporzione maggiore di esiti avversi della gravidanza (differenza percentuale 6,7%; IC95% 0,8-11,9; p 0,01), misurati attraverso un esito composito che include aborto, natimortalità, basso peso alla nascita, nascita pretermine e anomalie congenite.

Taylor *et al.* (2013) descrivono i risultati di un RCT condotto in Botswana, che ha valutato gli effetti della profilassi con isoniazide associata a terapia antiretrovirale durante la gravidanza. Complessivamente, 103 donne su 196 (52,6%) sono state esposte all'isoniazide per trentasei mesi durante la gravidanza, tutte (196/196) hanno ricevuto terapia antiretrovirale e nessuna ha manifestato alterazioni epatiche (epatite grave e/o rash cutaneo grave) durante la gravidanza o nell'immediato post-partum. Nelle donne esposte all'isoniazide, si sono verificati 42 (21,4%) parti pretermine, 8 (4%) neonati con basso peso alla nascita, 11 (6%) nati morti, 6 aborti spontanei (3%), 4 morti neonatali (2%) e una anomalia congenita (0,5%). L'esposizione all'isoniazide durante la gravidanza non è risultata associata a un aumento di esiti sfavorevoli (OR aggiustato: 0,6; IC95% 0,3-1,1).

Salazar-Austin *et al.* (2019) hanno confrontato l'occorrenza di esiti avversi della gravidanza (studiati attraverso un esito composito che include aborto, basso peso alla nascita, nascita pretermine, anomalie congenite, infezione da TB materna e neonatale, mortalità materna e neonatale) in 69 donne trattate con isoniazide e 82 non trattate. Sebbene nelle donne trattate si siano verificati il doppio di esiti avversi (n. 11; 16% *vs.* n. 23; 28%), aggiustando per età, indice di massa corporea e condizioni cliniche legate all'HIV (conta dei CD4, carica virale), le donne non trattate hanno avuto un rischio aumentato di 2,5 volte di esiti avverso della gravidanza (IC95% 1,0-6,5; p 0,048).

Uno studio osservazionale retrospettivo in Sud Africa ha valutato l'efficacia dell'isoniazide in gravidanza nel prevenire la comparsa della TB in donne HIV positive in terapia antiretrovirale (Kalk *et al.*, 2020). Tra le 43.971 donne arruolate, il 16,6% ha ricevuto la terapia con isoniazide, risultata associata a un minor rischio di esiti avversi della gravidanza (esito composito che include mortalità materna, aborto, natimortalità e basso peso alla nascita) rispetto a nessun trattamento (OR aggiustato 0,83; IC95% 0,78-0,87). Questa associazione si è dimostrata più forte all'aumentare del periodo di esposizione al farmaco, con un OR aggiustato pari a 0,64 (IC95% 0,55-0,75) nelle donne che hanno ricevuto la terapia nel primo trimestre *vs.* nessuna terapia, e un OR aggiustato pari a 0,71 (IC95% 0,65-0,79) in quelle che l'hanno ricevuta dopo il primo trimestre *vs.* nessuna

terapia. La terapia si è dimostrata efficace nel ridurre il rischio di TB del 30% circa fino a dodici mesi dopo il parto (hazard ratio, HR aggiustato: 0,7; IC95% 0,63-0,81) e non è risultata associata a mortalità materna (HR aggiustato 0,75; IC95% 0,46-1,22). È stato osservato un rischio aumentato di grave danno epatico nelle donne esposte a isoniazide (HR aggiustato 1,51; IC95% 1,18-1,93), sebbene il numero complessivo di eventi fosse esiguo (n. 127).

I risultati di due RCT condotti in 87 donne in gravidanza esposte inavvertitamente a due regimi terapeutici per la prevenzione della TB (tre mesi di isoniazide e rifampicina; nove mesi di isoniazide) sono descritti in uno studio condotto negli Stati Uniti (Moro *et al.*, 2018). L'aborto è stato segnalato rispettivamente nel 13% (4 donne su 31) e nel 14% (IC95% -17-18%) dei casi, mentre le anomalie congenite rispettivamente nello 0% e nel 5% (IC95% -18-16%). Questi risultati non differiscono da quelli osservati nella popolazione generale di donne gravide negli Stati Uniti (aborto 17%; anomalie congenite 3%). Non sono state segnalate morti materne, morti fetali o morti neonatali/post-neonatali nelle donne trattate.

Tabella 1. Tabella riassuntiva delle proposte di raccomandazione di altre organizzazioni

Agenzia di salute pubblica o società scientifica, anno, Paese	Raccomandazione
American Academy of Pediatrics-American College of Obstetrics and Gynecology, 2017, USA	Lo screening della TB all'inizio della gravidanza è raccomandato per le donne ad alto rischio di TB, che comprendono: l'esposizione recente alla TB, l'infezione da HIV, la presenza di condizioni che aumentano la possibilità di progressione verso la malattia attiva (diabete, lupus, cancro, alcolismo e tossicodipendenza), l'uso di farmaci immunosoppressori come gli inibitori del TNF-alfa e i corticosteroidi, l'insufficienza renale in dialisi, vivere o lavorare in strutture di assistenza a lungo termine come case di cura e carceri, mancanza di assistenza medica, e nascita in un Paese con un'alta prevalenza di TB.
Center for Disease Control, 2014, USA	Lo screening della TB è raccomandato nelle donne in gravidanza ad alto rischio di sviluppare l'infezione (contatto con casi recentemente infettati dal batterio della TB; immunocompromessi).
Istituto Superiore di Sanità-Sistema Nazionale Linee Guida, 2018, Italia	La ricerca dell'infezione tubercolare latente è raccomandata negli individui asintomatici provenienti da Paesi ad alta endemia (incidenza stimata di TB >100/100.000), presenti in Italia da meno di 5 anni, nell'ambito dell'assistenza primaria garantita dai MMG e PLS, o attraverso gli ambulatori dedicati.
Ministero della Salute, 1998, Italia	I programmi attivi di sorveglianza e controllo della TB devono essere riservati ai gruppi ad alto rischio: si considerano gruppi ad alto rischio quelli in cui l'incidenza di malattia sia superiore a 50/100.000.
Public Health England, 2019, UK	Qualsiasi donna in gravidanza sospettata di TB attiva o che appartiene a un gruppo ad alto rischio (contatto con casi recentemente infettati dal batterio della TB; immunocompromessi) dovrebbe essere sottoposta a screening.
Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, 2018, Canada	Lo screening della TB è raccomandato nelle donne in gravidanza che appartengono a una categoria ad alto rischio (concomitante infezione da HIV, contatto con un caso di TB contagiosa).
World Health Organization, 2022a, Svizzera	Lo screening per la TB è raccomandato per le donne in gravidanza che vivono in aree con una prevalenza di 100 casi per 100.000 abitanti o più.

■ Appendice SNLG 1/2023 Pt. 1

Tabella 2. Paesi con almeno 100.000 casi incidenti nell'anno 2021 (WHO, 2022c)

Continente	Paese
Africa	Angola, Repubblica Centrafricana, Congo, Repubblica Democratica del Congo, Etiopia, Gabon, Kenya, Lesotho, Liberia, Mozambico, Namibia, Nigeria, Sierra Leone, Repubblica del Sudafrica, Repubblica Unita di Tanzania, Uganda, Zambia
Asia	Bangladesh, Cina, Repubblica Popolare Democratica di Corea, India, Indonesia, Mongolia, Myanmar, Pakistan, Repubblica delle Filippine, Thailandia, Vietnam
Oceania	Papua Nuova Guinea
America	Brasile

Bibliografia di riferimento

- Abdelwahab MT, Leisegang R, Dooley KE, Mathad JS, Wiesner L, McIlleron H, Martinson N, Waja Z, Letutu M, Chaisson RE, Denti P. Population pharmacokinetics of isoniazid, pyrazinamide, and ethambutol in pregnant South African Women with tuberculosis and HIV. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 Feb 21;64(3):e01978-19.
- AAP (American Academy of Pediatrics), ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists). Guidelines for perinatal care, Eight Edition. Elk Grove Village, IL: AAP; 2017. Washington, DC: ACOG; 2017.
- Ayles H, Muyoyeta M, Du Toit E, Schaap A, Floyd S, Simwinga M, Shanaube K, Chishinga N, Bond V, Dunbar R, De Haas P, James A, Gey van Pittius NC, Claassens M, Fielding K, Fenty J, Sismanidis C, Hayes RJ, Beyers N, Godfrey-Faussett P; ZAMSTAR team. Effect of household and community interventions on the burden of tuberculosis in southern Africa: the ZAMSTAR community-randomised trial. *Lancet.* 2013 Oct 5;382(9899):1183-94.
- Bothamley G. Drug treatment for tuberculosis during pregnancy: safety considerations. *Drug Saf.* 2001;24(7):553-65.
- Campbell JR, Chen W, Johnston J, Cook V, Elwood K, Krot J, Marra F. Latent tuberculosis infection screening in immigrants to low-incidence countries: a meta-analysis. *Mol Diagn Ther.* 2015 Apr;19(2):107-17.
- Campbell JR, Sasitharan T, Marra F. A Systematic review of studies evaluating the cost utility of screening high-risk populations for latent tuberculosis infection. *Appl Health Econ Health Policy.* 2015 Aug;13(4):325-40. doi:
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Division of tuberculosis elimination strategic plan 2016-2020. Atlanta, GA: CDC; 2016-2020.
- Citron KM, Thomas GO. Ocular toxicity from ethambutol. *Thorax.* 1986 Oct;41(10):737-9.
- Davidson PT, Le HQ. Davidson PT, Le HQ. Drug treatment of tuberculosis--1992. *Drugs.* 1992 May;43(5):651-73.
- Denti P, Martinson N, Cohn S, Mashabela F, Hoffmann J, Msandiwa R, Castel S, Wiesner L, Chaisson RE, McIlleron H, Dooley KE. Population pharmacokinetics of rifampin in pregnant women with tuberculosis and HIV coinfection in Soweto, South Africa. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 Dec 7;60(3):1234-41.
- ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control). Tuberculosis. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2020. Stockholm: ECDC; 2022.

- Fox GJ, Nhung NV, Sy DN, Hoa NLP, Anh LTN, Anh NT, Hoa NB, Dung NH, Buu TN, Loi NT, Nhung LT, Hung NV, Lieu PT, Cuong NK, Cuong PD, Bestrashniy J, Britton WJ, Marks GB. Household-contact investigation for detection of tuberculosis in Vietnam. *N Engl J Med*. 2018 Jan 18;378(3):221-229.
- Gould AP, Winders HR, Stover KR, Bookstaver PB, Griffin B, Bland CM, Eiland LS, Murray M. Less common bacterial, fungal and viral infections: review of management in the pregnant patient. *Drugs Context*. 2021 Sep 22;10:2021-4-3.
- Gounder CR, Wada NI, Kensler C, Violari A, McIntyre J, Chaisson RE, Martinson NA. Active tuberculosis case-finding among pregnant women presenting to antenatal clinics in Soweto, South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011 Aug 1;57(4):e77-84.
- Gupta A, Montepiedra G, Aaron L, Theron G, McCarthy K, Bradford S, Chipato T, Vhembo T, Stranix-Chibanda L, Onyango-Makumbi C, Masheto G, Violari A, Mmbaga BT, Aupibul L, Bhosale R, Mave V, Rouzier V, Hesselting A, Shin K, Zimmer B, Costello D, Sterling TR, Chakhtoura N, Jean-Philippe P, Weinberg A; IMPAACT P1078 TB APPRISE Study Team. Isoniazid preventive therapy in HIV-infected pregnant and postpartum women. *N Engl J Med*. 2019 Oct 3;381(14):1333-1346.
- HPA (Health Protection Agency). Protection of pregnant patients during diagnostic medical exposures to ionising radiation. Advice from the HPA/ Royal College of Radiologists: Radiation, chemical and environmental hazards. London: HPA; 2009.
- Hoffmann CJ, Variava E, Rakgokong M, Masonoke K, van der Watt M, Chaisson RE, Martinson NA. High prevalence of pulmonary tuberculosis but low sensitivity of symptom screening among HIV-infected pregnant women in South Africa. *PLoS One*. 2013 Apr 17;8(4):e62211.
- International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bull World Health Organ*. 1982;60(4):555-64.
- Istituto Superiore di Sanità. EpiCentro – L'epidemiologia per la sanità pubblica. Tubercolosi – Aspetti epidemiologici: dati generali. Roma: ISS; 2018, aggiornata 2026.
- ISS-SNLG. Gravidanza fisiologica. Aggiornamento 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (Linea Guida 20).
- ISS-SNLG. Il controllo della tubercolosi tra gli immigrati in Italia. (Linea guida n. 2). 2011.
- Jonas DE, Riley S, Lee L, Coffey C, Wang SH, Asher GN, Berry A, Williams N, Balio C, Voisin CE, Kahwati L. Screening for latent tuberculosis infection in adults: an evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2023 May. Report No.: 22-05298-EF-1.
- Jonsson J, Köhlmann-Berenzon S, Berggren I, Bruchfeld J. Increased risk of active tuberculosis during pregnancy and postpartum: a register-based cohort study in Sweden. *Eur Respir J*. 2020 Mar 20;55(3):1901886.
- Kalk E, Heekes A, Mehta U, de Waal R, Jacob N, Cohen K, Myer L, Davies MA, Maartens G, Boule A. Safety and effectiveness of isoniazid preventive therapy in pregnant women living with human immunodeficiency virus on antiretroviral therapy: an observational study using linked population data. *Clin Infect Dis*. 2020 Nov 5;71(8):e351-e358.
- Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, Keane J, Lewinsohn DA, Loeffler AM, Mazurek GH, O'Brien RJ, Pai M, Richeldi L, Salfinger M, Shinnick TM, Sterling TR, Warshauer DM, Woods GL. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of tuberculosis in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2017 Jan 15;64(2):111-115.

■ Appendice SNLG 1/2023 Pt. 1

- Liu K, Peng Y, Zhou Q, Cheng J, Yu H, Tang L, Chen B, Wang W, Wang F, He T, Zhang Y, Zhou L, Chen S, Chai C, Bao H, Wang X, Jiang J. Assessment of active tuberculosis findings in the eastern area of China: A 3-year sequential screening study. *Int J Infect Dis*. 2019 Nov;88:34-40.
- Loto OM, Awowole I. Tuberculosis in pregnancy: a review. *J Pregnancy*. 2012;2012:379271.
- Marks GB, Nguyen NV, Nguyen PTB, Nguyen TA, Nguyen HB, Tran KH, Nguyen SV, Luu KB, Tran DTT, Vo QTN, Le OTT, Nguyen YH, Do VQ, Mason PH, Nguyen VT, Ho J, Sintchenko V, Nguyen LN, Britton WJ, Fox GJ. Community-wide screening for tuberculosis in a high-prevalence setting. *N Engl J Med*. 2019 Oct 3;381(14):1347-1357.
- Mathad JS, Gupta A. Tuberculosis in pregnant and postpartum women: epidemiology, management, and research gaps. *Clin Infect Dis*. 2012 Dec;55(11):1532-49.
- Mathad JS, Yadav S, Vaidyanathan A, Gupta A, LaCourse SM. Tuberculosis infection in pregnant people: current practices and research priorities. *Pathogens*. 2022 Dec 6;11(12):1481.
- Maugans C, Loveday M, Hlangi S, Waitt C, Van Schalkwyk M, van de Water B, Salazar-Austin N, McKenna L, Mathad JS, Kalk E, Hurtado R, Hughes J, Eke AC, Ahmed S, Furin J. Best practices for the care of pregnant people living with TB. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2023 May 1;27(5):357-366.
- Miele K, Bamrah Morris S, Tepper NK. Tuberculosis in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):1444-53.
- Ministero della Salute. Linee guida per il controllo della malattia tubercolare, su proposta del Ministro della Sanità, ai sensi dell'art. 115, comma 1, lettera b), del decreto legislativo 31 marzo 1998, n. 112.
- Moro RN, Scott NA, Vernon A, Tepper NK, Goldberg SV, Schwartzman K, Leung CC, Schluger NW, Belknap RW, Chaisson RE, Narita M, Machado ES, Lopez M, Sanchez J, Villarino ME, Sterling TR. Exposure to latent tuberculosis treatment during pregnancy. The PREVENT TB and the iAdhere Trials. *Ann Am Thorac Soc*. 2018 May;15(5):570-580.
- Moulding TS, Redeker AG, Kanel GC. Twenty isoniazid-associated deaths in one state. *Am Rev Respir Dis*. 1989 Sep;140(3):700-5.
- Nienhaus A, Schablon A, Costa JT, Diel R. Systematic review of cost and cost-effectiveness of different TB-screening strategies. *BMC Health Serv Res*. 2011 Sep 30;11:247.
- Nolan TE, Espinosa TL, Pastorek JG 2nd. Tuberculosis skin testing in pregnancy: trends in a population. *J Perinatol*. 1997 May-Jun;17(3):199-201.
- Pop IG, Bacalbasa N, Suci ID, Ionescu P, Toader OD. Tuberculosis in pregnancy. *J Med Life*. 2021 Mar-Apr;14(2):165-169.
- PHE (Public Health England). Pregnancy and tuberculosis: information for clinicians. Published 1 November 2013. Last updated 17 December 2019.
- Orazulike N, Sharma JB, Sharma S, Umeora OUJ. Tuberculosis (TB) in pregnancy - A review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021 Apr;259:167-177.
- Salazar-Austin N, Cohn S, Lala S, Waja Z, Dooley KE, Hoffmann CJ, Chaisson RE, Martinson N. Isoniazid preventive therapy and pregnancy outcomes in women living with human immunodeficiency virus in the Tshepiso Cohort. *Clin Infect Dis*. 2020 Sep 12;71(6):1419-1426.
- Schalkwijk S, Greupink R, Burger D. Free drug concentrations in pregnancy: bound to measure unbound? *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Dec;83(12):2595-2598.
- Shiu JR, Min A, Kiang TKL. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Anti-Tubercular Drugs in Pregnancy. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2021 Jan;46(1):1-24.
- Snider DE Jr, Layde PM, Johnson MW, Lyle MA. Treatment of tuberculosis during pregnancy. *Am Rev Respir Dis*. 1980 Jul;122(1):65-79.

- Sobhy S, Babiker Z, Zamora J, Khan KS, Kunst H. Maternal and perinatal mortality and morbidity associated with tuberculosis during pregnancy and the postpartum period: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2017 Apr;124(5):727-733.
- Sugarman J, Colvin C, Moran AC, Oxlade O. Tuberculosis in pregnancy: an estimate of the global burden of disease. *Lancet Glob Health*. 2014 Dec;2(12):e710-6.
- Taylor AW, Mosimaneotsile B, Mathebula U, Mathoma A, Moathlodi R, Theebetsile I, Samandari T. Pregnancy outcomes in HIV-infected women receiving long-term isoniazid prophylaxis for tuberculosis and antiretroviral therapy. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2013;2013:195637.
- WHO (World Health Organization) consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva: WHO; 2020.
- WHO (World Health Organization) consolidated guidelines on tuberculosis. Module 2: screening – systematic screening for tuberculosis disease. Geneva: WHO; 2021a.
- WHO (World Health Organization) consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection 2021 update. Geneva: WHO; 2021b.
- WHO (World Health Organization). WHO recommendations on “Antenatal care” for a positive pregnancy experience: screening, diagnosis and treatment of tuberculosis disease in pregnant women. Evidence-to-action brief. Highlights and key messages from the World Health Organization’s 2016 global recommendations. Geneva: WHO; 2022a.
- WHO (World Health Organization). Operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva: WHO; 2022b.
- WHO (World Health Organization). Global tuberculosis report 2022. Geneva: WHO; 2022c.
- Widen EM, Gallagher D. Body composition changes in pregnancy: measurement, predictors and outcomes. *Eur J Clin Nutr*. 2014 Jun;68(6):643-52.
- Yang H, Kruh-Garcia NA, Dobos KM. Purified protein derivatives of tuberculin--past, present, and future. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2012 Dec;66(3):273-80.

Vaginosi batterica asintomatica (VB)

Quesiti

Alle donne in gravidanza dovrebbe essere offerto lo screening della vaginosi batterica asintomatica?

Lo screening della vaginosi batterica asintomatica dovrebbe essere offerto a tutte le donne in gravidanza oppure solo alle donne a rischio?

Le donne in gravidanza con vaginosi batterica asintomatica dovrebbero ricevere un trattamento antibiotico?

Quesito presente in "Antenatal care" (NICE, 2021)	No
Revisione sistematica di riferimento	Kahwati <i>et al.</i> , 2020-
Studi pubblicati successivamente alla revisione sistematica di riferimento e inclusi	0
Tipologia studi inclusi	—

Descrizione narrativa delle prove

Per la valutazione del rapporto beneficio/danno di screening e terapia della vaginosi batterica (VB) è stata selezionata una revisione sistematica (44 studi) (Kahwati *et al.*, 2020).

Screening

La revisione sistematica non ha identificato studi che valutassero l'efficacia dello screening della VB nelle donne in gravidanza asintomatiche *vs.* no screening nel prevenire esiti avversi materni e/o feto-neonatali.

Trattamento

La revisione sistematica (Kahwati *et al.*, 2020) ha selezionato 10 RCT che hanno valutato l'efficacia del trattamento di VB nelle donne in gravidanza asintomatiche nel prevenire esiti avversi materni e/o feto-neonatali (n. 7834).

La maggior parte degli studi inclusi nella revisione sistematica è stata giudicata di qualità bassa o molto bassa secondo GRADE.

L'uso del metronidazolo orale è stato valutato in 2 RCT (Carey *et al.*, 2000; McDonald *et al.*, 1997); l'uso della clindamicina orale è stato valutato in 2 RCT (Ugwumadu *et al.*, 2003; Subtil *et al.*, 2018); l'uso della clindamicina intravaginale è stato valutato in 6 RCT (Lamont *et al.*, 2003; Guaschino *et al.*, 2003; Larsson *et al.*, 2006; Kiss *et al.*, 2004; Kekki *et al.*, 2001; McGregor *et al.*, 1994).

Il trattamento antibiotico della VB asintomatica *vs.* placebo non riduce il rischio di parto pretermine: 8 studi hanno valutato l'incidenza di parto pretermine spontaneo (n. 7571; rischio relativo, RR 0,78; IC95% 0,56-1,07); 6 studi l'incidenza di parto pretermine per tutte le cause (n.

6307; RR:1,02; IC95% 0,86-1,20); 3 studi l'incidenza di parto pretermine < 32 settimane- (n. 5564; rischio relativo, RR:0,87; IC95% 0,54-1,42); 1 studio l'incidenza di parto pretermine <34 settimane (n. 1953; RR:1,0; IC95% 0,7-1,5) (Kahwati *et al.*, 2020).

Nelle donne in gravidanza trattate rispetto alle donne del gruppo placebo non è stata riscontrata una riduzione dell'incidenza di basso peso alla nascita (<2500 g) (5 studi; n. 5377; riduzione assoluta del rischio, RAR: 0,39%; IC95% -1,74-2,53%) né di peso molto basso alla nascita (<1500 g) (3 studi; n. 5149; RAR: 0,06%; IC95% -0,99-1,12%) (Kahwati *et al.*, 2020).

Un RCT condotto in 2860 donne in gravidanza, senza fattori di rischio per il parto pretermine, non ha riportato una riduzione della natimortalità (RR:0,75; IC95% 0,27-2,11) e della mortalità neonatale (RR 0,75; IC95% 0,13-4,51) nelle donne in terapia con clindamicina orale (Subtil *et al.*, 2018).

Un RCT condotto in una popolazione di 409 donne in gravidanza non ha riportato una riduzione della natimortalità nelle donne in terapia con clindamicina intravaginale (RR 0,33; IC95% 0,03-3,12) (Lamont *et al.*, 2003).

Bibliografia di riferimento

- Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med.* 1983 Jan;74(1):14-22.
- Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC, Hillier SL, Thom EA, Ernest JM, Heine RP, Nugent RP, Fischer ML, Leveno KJ, Wapner R, Varner M. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med.* 2000 Feb 24;342(8):534-40.
- Cristiano L, Rampello S, Noris C, Valota V. Bacterial vaginosis: prevalence in an Italian population of asymptomatic pregnant women and diagnostic aspects. *Eur J Epidemiol.* 1996 Aug;12(4):383-90.
- Danby CS, Althouse AD, Hillier SL, Wiesenfeld HC. Nucleic Acid Amplification Testing Compared With Cultures, Gram Stain, and Microscopy in the Diagnosis of Vaginitis. *J Low Genit Tract Dis.* 2021 Jan 1;25(1):76-80.
- Guaschino S, Ricci E, Franchi M, Frate GD, Tibaldi C, Santo DD, Ghezzi F, Benedetto C, Seta FD, Parazzini F. Treatment of asymptomatic bacterial vaginosis to prevent pre-term delivery: a randomised trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003 Oct 10;110(2):149-52.
- ISS-SNLG. Gravidanza fisiologica. Aggiornamento 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (Linea Guida 20).
- Joesoef MR, Schmid G. Bacterial vaginosis. *Clin Evid.* 2005 Jun;(13):1968-78.
- Kahwati LC, Clark R, Berkman N, et al. Screening for Bacterial Vaginosis in Pregnant Adolescents and Women to Prevent Preterm Delivery: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2020;323(13):1293-1309.
- Kekki M, Kurki T, Pelkonen J, Kurkinen-Räty M, Cacciatore B, Paavonen J. Vaginal clindamycin in preventing preterm birth and peripartur infections in asymptomatic women with bacterial vaginosis: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2001 May;97(5 Pt 1):643-8.
- Kiss H, Petricevic L, Husslein P. Prospective randomised controlled trial of an infection screening programme to reduce the rate of preterm delivery. *BMJ.* 2004 Aug 14;329(7462):371.
- Lamont RF, Duncan SL, Mandal D, Bassett P. Intravaginal clindamycin to reduce preterm birth in women with abnormal genital tract flora. *Obstet Gynecol.* 2003 Mar;101(3):516-22.

■ Appendice SNLG 1/2023 Pt. 1

- Larsson PG, Fåhræus L, Carlsson B, Jakobsson T, Forsum U; Premature study group of the Southeast Health Care Region of Sweden. Late miscarriage and preterm birth after treatment with clindamycin: a randomised consent design study according to Zelen. *BJOG*. 2006 Jun;113(6):629-37.
- Leitich H, Kiss H. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007 Jun;21(3):375-90.
- McDonald HM, O'Loughlin JA, Vigneswaran R, Jolley PT, Harvey JA, Bof A, McDonald PJ. Impact of metronidazole therapy on preterm birth in women with bacterial vaginosis flora (*Gardnerella vaginalis*): a randomised, placebo controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997 Dec;104(12):1391-7.
- McGregor JA, French JI, Jones W, Milligan K, McKinney PJ, Patterson E, Parker R. Bacterial vaginosis is associated with prematurity and vaginal fluid mucinase and sialidase: results of a controlled trial of topical clindamycin cream. *Am J Obstet Gynecol*. 1994 Apr;170(4):1048-59.
- NHS (National Health Service). Health A to Z.
- NICE. Antenatal care. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2021. (NG201)
- Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol*. 1991 Feb;29(2):297-301.
- Peebles K, Velloza J, Balkus JE, McClelland RS, Barnabas RV. High Global Burden and Costs of Bacterial Vaginosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Transm Dis*. 2019 May;46(5):304-311.
- Subtil D, Brabant G, Tilloy E, Devos P, Canis F, Fruchart A, Bissinger MC, Dugimont JC, Nolf C, Hacot C, Gautier S, Chantrel J, Jousse M, Desseauve D, Plennevaux JL, Delaeter C, Deghilage S, Personne A, Joyez E, Guinard E, Kipnis E, Faure K, Grandbastien B, Ancel PY, Goffinet F, Dessein R. Early clindamycin for bacterial vaginosis in pregnancy (PREMEVA): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018 Nov 17;392(10160):2171-2179.
- Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, Hay P. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003 Mar 22;361(9362):983-8.
- US Preventive Services Task Force, Owens DK, Davidson KW *et al.*, Screening for bacterial vaginosis in pregnant persons to prevent preterm delivery: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2020;323(13):1286-92.
- Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, Reno H, Zenilman JM, Bolan GA. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep*. 2021 Jul 23;70(4):1-187.