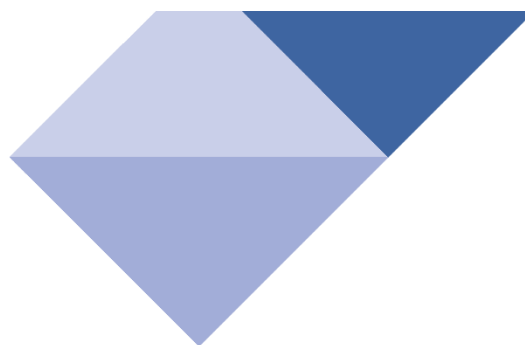




Gravidanza fisiologica

PRIMA PARTE

Sezione 1 - Informazioni alle donne in gravidanza
Sezione 2 - Screening delle infezioni in gravidanza

Linea guida 1/2023 SNLG



Istituto Superiore di Sanità

Gravidanza fisiologica. PRIMA PARTE. Sezione 1 - Informazioni alle donne in gravidanza. Sezione 2 - Screening delle infezioni in gravidanza.

2023, xiii, 248 p. Linea guida 1/2023 SNLG

L'aggiornamento della prima parte della linea guida (LG) ISS-SNLG n. 20 "Gravidanza Fisiologica", pubblicata nel 2010 e parzialmente aggiornata nel 2011, è stato realizzato attraverso un processo di adozione-adattamento della omologa linea guida NICE "Antenatal care" 2021 e mediante revisione sistematica delle prove per i quesiti indisponibili nella LG adottata. Le raccomandazioni sono state aggiornate e formulate secondo i metodi e i processi della metodologia GRADE. Le due sezioni incluse riguardano le informazioni da offrire alle donne durante il percorso nascita e gli screening delle infezioni in gravidanza. Alla luce delle migliori evidenze disponibili, l'aggiornamento raccomanda lo screening dell'infezione da *Cytomegalovirus* in gravidanza e non raccomanda quelli di rosolia e batteriuria asintomatica previsti dalla LG originale.

Parole chiave: Gravidanza; Assistenza prenatale; Donne in gravidanza; Informazioni per utenti dei servizi sanitari; Infezioni; Linea guida

Istituto Superiore di Sanità

Uncomplicated pregnancy. PART ONE. Section 1 - Information for pregnant women. Section 2 - Screening for infections in pregnancy.

2023, xiii, 248 p. Linea guida 1/2023 SNLG (in Italian)

The update of the first part of the ISS-SNLG guideline No. 20, "Antenatal Care for Uncomplicated Pregnancy," published in 2010 and partially updated in 2011, was carried out through a process of adoption-adaptation of the equivalent NICE Antenatal Care 2021 guideline and through a systematic review of evidence for questions not covered in the adopted guideline. The recommendations have been updated and formulated according to the methods and processes of the GRADE methodology. The two sections cover the information provided to women during pregnancy and childbirth and the screening for infections in pregnancy. The update recommends screening for *Cytomegalovirus* infection in pregnancy in light of the best available evidence. It does not recommend screening for rubella and asymptomatic bacteriuria as recommended in the original guideline.

Key words: Pregnancy; Prenatal Care; Pregnant women; Consumer Health Information; Mass screening; Infections; Practice Guidelines

Questo documento è l'aggiornamento della prima parte della linea guida ISS-SNLG n. 20 "Gravidanza fisiologica" pubblicata nel 2010 e parzialmente aggiornata nel 2011.

Per informazioni scrivere a gravidanza.fisiologica@iss.it

Il documento è disponibile online sul sito di questo Istituto: www.iss.it.

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: Rocco Bellantone

A cura del Servizio Comunicazione Scientifica (Direttrice *Paola De Castro*)

Redazione: *Sandra Salinetti*

Progetto grafico: *Sandra Salinetti e Massimo Delle Femmine*.

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.

© Istituto Superiore di Sanità 2023

Viale Regina Elena, 299 – 00161 Roma



INDICE

Nota alla lettura.....	vii
Materiali supplementari.....	vii
Linee guida e responsabilità di professioniste e professionisti.....	ix
Lista degli acronimi	xi
Scope	1
Ragioni che rendono necessario l'aggiornamento della linea guida	1
Demografia ed epidemiologia	2
Contesto.....	3
Linee guida e revisioni sistematiche rilevanti	3
Informazioni sulle opinioni ed esperienze delle donne in gravidanza	4
Disuguaglianze di salute associate a fattori socioeconomici.....	4
Bibliografia.....	6
Destinatari della linea guida.....	7
Popolazione interessata dalla linea guida.....	7
Argomenti della linea guida	8
Aree tematiche interessate dall'aggiornamento	8
Aree non interessate dall'aggiornamento	8
Aspetti economici	8
Comitato Tecnico-Scientifico.....	9
Quality Assurance Team	10
Panel di esperti.....	11
Evidence Review Team.....	13
Revisori esterni.....	15
Metodologia	16
Aggiornamento della linea guida.....	16
Adozione/adattamento della guida	17
Revisione sistematica delle prove	18
Revisione rapida delle prove.....	18
Screening della letteratura	21
Formulazione delle raccomandazioni	21
Bibliografia.....	22
Raccomandazioni	
Come interpretare la forza di una raccomandazione	27
Bibliografia.....	28
Elenco delle raccomandazioni	29
Sezione 1. Informazione alle donne in gravidanza	29
1.1. QUESITO - Preferenze e bisogni	29
Raccomandazioni	29

1.2. QUESITO - Contenuti e modalità	30
Raccomandazioni	30
Raccomandazioni	30
Sezione 2. Screening delle infezioni in gravidanza	30
2.1. Batteriuria asintomatica (<i>Asymptomatic Bacteriuria</i> , ASB)	30
QUESITI	30
Raccomandazione.....	31
2.2. Infezione da <i>Chlamydia trachomatis</i> (CT)	31
QUESITI	31
Raccomandazioni	31
2.3. Infezione da <i>Cytomegalovirus</i> (CMV)	32
QUESITO	32
Raccomandazioni	32
2.4. Epatite B (HBV)	32
QUESITI	32
Raccomandazione.....	32
Raccomandazione.....	33
Raccomandazione.....	33
Raccomandazioni	33
2.5. Epatite C (HCV)	34
QUESITI	34
Raccomandazione.....	34
Raccomandazione.....	34
2.6. Gonorrea	34
QUESITI	34
Raccomandazione.....	34
2.7. Infezione da <i>Herpes Simplex Virus</i> (HSV)	35
QUESITI	35
Raccomandazione.....	35
Raccomandazione.....	35
2.8. Infezione da <i>Human Immunodeficiency Virus</i> (HIV).....	35
QUESITI	35
Raccomandazione.....	36
2.9. Malattia di Chagas	36
QUESITI	36
Raccomandazioni	36
2.10. Rosolia	37
QUESITO	37
Raccomandazioni	37
2.11. Sifilide.....	38
QUESITI	38
Raccomandazione.....	38
2.12. Infezione da Streptococco di gruppo B (SGB)	38
QUESITI	38
Raccomandazioni	39
2.13. Toxoplasmosi	39
QUESITI	39
Raccomandazioni	39
2.14. Tubercolosi (TB).....	40
QUESITO	40
Raccomandazione.....	40
Raccomandazione.....	40

2.15. Vaginosi batterica asintomatica (VB).....	40
QUESTI40	
Raccomandazione.....	41

Sezione 1. Informazione alle donne in gravidanza

Esperti e revisori esterni.....	45
1.1. Quesito - Preferenze e bisogni	46
Metodi e interpretazione delle prove	46
Valutazione della qualità degli studi inclusi.....	48
Analisi dei dati	48
Valutazione del livello di fiducia nei risultati della sintesi qualitativa	49
Risultati	49
Studi inclusi.....	49
Studi esclusi	50
Qualità degli studi inclusi.....	50
Temi e sottotemi identificati	50
Confronto tra risultati in “Antenatal care” e risultati della sintesi qualitativa	59
Raccomandazioni	59
Bibliografia.....	60
1.2. Quesito - Contenuti e modalità	64
Metodi e interpretazione delle prove	64
Interpretazione delle prove in “Antenatal care”	64
Interpretazione delle prove selezionate per questo aggiornamento	66
Raccomandazioni	72
Raccomandazioni	72
Bibliografia.....	72

Sezione 2. Screening delle infezioni in gravidanza

Esperti e revisori esterni.....	77
Revisori esterni	77
Fattori di rischio per le infezioni sessualmente trasmesse.....	78
Bibliografia di riferimento.....	78
2.1. Batteriuria asintomatica (ASB)	79
QUESTI	79
Raccomandazione.....	86
Bibliografia.....	87
2.2. Infezione da <i>Chlamydia trachomatis</i> (CT).....	89
QUESTI	89
Raccomandazioni	94
Bibliografia.....	95
2.3. Infezione da <i>Cytomegalovirus</i> (CMV)	97
QUESTO	97
Raccomandazioni	107
Raccomandazione di ricerca.....	107
Bibliografia.....	108

2.4. Epatite B (HBV).....	116
QUESTI	116
Raccomandazione.....	123
Raccomandazione.....	124
Raccomandazione.....	124
Raccomandazioni	124
Bibliografia.....	125
2.5 Epatite C (HCV).....	128
QUESTI	128
Raccomandazione.....	132
Raccomandazione.....	132
Bibliografia.....	132
2.6. Gonorrea	135
QUESTI	135
Raccomandazione.....	139
Bibliografia.....	139
2.7. Infezione da <i>Herpes Simplex Virus</i> (HSV).....	141
QUESTI	141
Raccomandazione.....	153
Raccomandazione.....	153
Bibliografia.....	153
2.8. Infezione da <i>Human Immunodeficiency Virus</i> (HIV)	158
QUESTI	158
Raccomandazione.....	164
Bibliografia.....	165
2.9. Malattia di Chagas	167
QUESTI	167
Raccomandazioni	178
Bibliografia.....	179
2.10. Rosolia	184
QUESTO	184
Raccomandazioni	193
Bibliografia.....	193
2.11. Sifilide.....	196
QUESTI	196
Raccomandazione.....	203
Bibliografia.....	203
2.12. Infezione da <i>Streptococco</i> di gruppo B (SGB)	206
QUESTI	206
Raccomandazioni	215
Bibliografia.....	215
2.13. Toxoplasmosi	219
QUESTI	219
Raccomandazioni	226
Bibliografia.....	226

2.14 Tubercolosi (TB).....	230
QUESITO	230
Raccomandazione.....	238
Raccomandazione.....	238
Bibliografia.....	240
2.15 Vaginosi batterica asintomatica (VB).....	244
QUESTI	244
Raccomandazione.....	247
Bibliografia.....	247

NOTA ALLA LETTURA

Questo documento rappresenta la versione aggiornata delle raccomandazioni cliniche che hanno completato l'intero processo previsto dal “Manuale metodologico per la produzione di linee guida” dell'Istituto Superiore di Sanità, inclusa la consultazione pubblica e la revisione esterna indipendente.

In questa prima parte sono inclusi gli aggiornamenti, le integrazioni e i nuovi quesiti delle prime due sezioni della linea guida:

- *Informazioni alle donne in gravidanza;*
- *Screening delle infezioni in gravidanza.*

La linea guida adotta una prospettiva di genere e i termini sono declinati nei due generi. Il neutro maschile, per non limitare la leggibilità del testo o non appesantirlo con forme combinate, comprende la declinazione al maschile e al femminile. Per il medesimo motivo, nel termine partner è implicito il riferimento alla persona affettivamente coinvolta nel percorso nascita (marito, padre del bambino, compagno/a, persona di fiducia e/o di supporto).

Materiali supplementari

I Materiali supplementari comprendono la descrizione narrativa delle prove, le strategie di ricerca, le tavole GRADE-CerQual e GRADE, l'elenco degli studi esclusi.

Fra i Materiali supplementari è disponibile una tabella in cui sono elencati i fattori di rischio più frequentemente associati alle infezioni in gravidanza considerate nella Sezione 2 *Screening delle infezioni in gravidanza* di questo documento.

Questi materiali e altre appendici sono disponibili online sul sito di questo Istituto: www.iss.it.

LINEE GUIDA E RESPONSABILITÀ DI PROFESSIONISTE E PROFESSIONISTI

Le raccomandazioni contenute in questa linea guida rappresentano l'interpretazione di una revisione delle prove disponibili elaborata da un panel multiprofessionale e multidisciplinare di esperti.

Le professioniste e i professionisti sanitari dovrebbero tenere pienamente conto dei contenuti della linea guida senza trascurare i bisogni, le preferenze e i valori individuali delle persone e delle pazienti che si affidano ai servizi del Servizio Sanitario Nazionale.

Le raccomandazioni della linea guida non esimono le professioniste e i professionisti sanitari dalla responsabilità di assumere decisioni che tengano conto delle singole circostanze, consultando la persona che richiede assistenza, la sua famiglia, il partner, la persona di fiducia o il tutore.

I responsabili dell'organizzazione dei servizi sanitari, anche a livello locale, hanno il compito di garantire l'adozione delle raccomandazioni con l'obiettivo di migliorare l'appropriatezza assistenziale offerta alle donne durante la gravidanza fisiologica, facilitare la prevenzione di ogni possibile discriminazione, promuovere le pari opportunità e ridurre le disuguaglianze nell'accesso alla salute.

Il contenuto di questa linea guida dovrebbe essere interpretato alla luce e nel rispetto delle precedenti considerazioni.

LISTA DEGLI ACRONIMI

AASLD	<i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>
ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
AGICO	Associazione Ginecologi Consultoriali
AHRQ	<i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>
AIDS	<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
AIO	Associazione Italiana Ostetricia
AMCLI	Associazione Microbiologi Clinici Italiani
AMD	Associazione Medici Diabetologi
Andria	Associazione Scientifica Andria
AOGOI	Associazione degli Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani
ART	Terapia antiretrovirale
ASB	<i>Asymptomatic Bacteriuria</i> (batteriuria asintomatica)
ASPCAT	<i>Agència de Salut Pública de Catalunya</i>
BHIVA	<i>British HIV Association</i>
CASP	<i>Critical Appraisal Skills Programme</i>
CDC	<i>Centers of Disease Control and Prevention</i>
CedAP	Certificato di assistenza al parto
CIA	<i>Chemiluminescence Immuno Assay</i>
CMIA	<i>Chemiluminescent Microparticle Immuno Assay</i>
CMV	<i>Cytomegalovirus</i>
CNEC	Centro Nazionale Eccellenza Clinica, Qualità e Sicurezza delle Cure
CNGOF	<i>Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français</i>
COA	Centro Operativo AIDS
CoSP	Comitato di Studio per la Parassitologia
CPS	<i>Canadian Paediatric Society</i>
CT	<i>Chlamydia Trachomatis</i>
CTS	Comitato Tecnico Scientifico
DAA	<i>Direct-Acting Antivirals</i> (antivirali ad azione diretta)
EADV	<i>European Academy of Dermatology & Venereology</i>
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
EIA	<i>Enzyme Immuno Assay</i>
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
EOD	<i>Early Onset Disease</i>
ERT	<i>Evidence Review Team</i>
ESPID	<i>European Society of Pediatric Infectious Disease</i>
EtD	<i>Evidence-to-Decision</i>
EU/EEA	<i>European Union/European Economic Area</i>
FIMMG	Federazione Italiana Medici di Medicina Generale
FTA-abs	<i>Fluorescent Treponemal Antibody absorbed test</i>

G6PDH	Glucosio 6-fosfato deidrogenasi
GRADE	<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations</i>
GRADE-CERQual	<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations - Confidence in the Evidence from Reviews of Qualitative research</i>
HBV	<i>Hepatitis B Virus</i> (epatite B)
HCV	<i>Hepatitis C Virus</i> (epatite C)
IC95%	Intervallo di Confidenza al 95%
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America</i>
IGRA	<i>Interferon-Gamma Release Assay</i>
INI	Inibitore dell'integrasi
IQR	Intervallo interquartile
ISS	Istituto Superiore di Sanità
IST	Infezioni Sessualmente Trasmesse
IUSTI-Europe	<i>International Union against Sexually Transmitted Infections - Europe</i>
LEA	Livelli Essenziali di Assistenza
LG	Linea Guida
MEF	Morte endouterina fetale
MSM	Maschi che fanno sesso con maschi
MTCT	<i>Mother-To-Child Transmission</i>
NAAT	<i>Nucleic Acid Amplification Test</i>
NCC-WCH	<i>National Collaborating Centre for Women's and Children's Health</i>
NG	<i>Neisseria Gonorrhoea</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNRTI	<i>Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor</i> (Inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa)
NRTI	<i>Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor</i> (Inibitore della trascrittasi inversa)
OR	<i>Odds Ratio</i>
PAHO	<i>Pan American Health Organization</i>
PAI	Profilassi antibiotica intra-partum
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PHAC	<i>Public Health Agency of Canada</i>
PICo	Popolazione, fenomeno di Interesse, Contesto
PID	<i>Pelvic Inflammatory Disease</i>
pPRoM	<i>Premature rupture of membranes</i> (rottura prematura delle membrane)
QALY	<i>Quality-Adjusted Life Years</i>
RANZCOG	<i>Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists</i>
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i> (studio clinico controllato randomizzato)
RH	<i>Radial Haemolysis</i>
RPR	<i>Rapid Plasma Reagin test</i>
RR	Rischio Relativo
RS	Revisione Sistemica
SEE	Spazio Economico Europeo
SEIEVA	Sistema Epidemiologico Integrato delle Epatiti Virali Acute

SEIMC	<i>Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica</i>
SGB	Streptococco del Gruppo B
SID	Società Italiana di Diabetologia
SIEOG	Società Italiana di Ecografia Ostetrica e Ginecologica e metodologie biofisiche
SIGO	Società Italiana di Ostetricia e Ginecologia
SIGU	Società Italiana di Genetica Umana
SIMG	Società Italiana di Medicina Generale e delle cure primarie
SIMID	Sistema Informativo delle Malattie Infettive e Diffusive
SIMIT	Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali
SIMP	Società Italiana di Medicina Perinatale
SIN	Società Italiana di Neonatologia
SISOGN	Società italiana di Scienze Ostetrico-Ginecologico-Neonatali
SMFM	<i>Society for Maternal-Fetal Medicine</i>
SNC	Sistema Nervoso Centrale
SNLG	Sistema Nazionale per le Linee Guida
SOGC	<i>Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada</i>
SVR	Risposta virologica sostenuta
SYRIO	Società Italiana scienze ostetrico - ginecologo- neonatali
TESS	<i>The European Surveillance System</i>
TIN	Terapia Intensiva Neonatale
TST	<i>Tuberculin Skin Test</i>
UE	Unione Europea
UK NSC	<i>UK National Screening Committee</i>
USPSTF	<i>U.S. Preventive Services Task Force</i>
VAERS	<i>Vaccine Adverse Event Reporting System</i>
VSD	<i>Vaccine Safety Datalink</i>
WB	<i>Western Blot</i>
WHO	<i>World Health Organization</i> (Organizzazione Mondiale della Sanità)

SCOPE

Lo *Scope* è un documento propedeutico all'avvio del percorso di elaborazione/aggiornamento di una Linea Guida (LG). Fornisce dettagli sugli argomenti chiave e i quesiti affrontati, gli aspetti metodologici, la popolazione target e il contesto/i di applicazione (CNEC, 2023). Lo *Scope*, preparato per questa linea guida dal Comitato Tecnico-Scientifico, è approvato e condiviso dal panel di esperti.

Ragioni che rendono necessario l'aggiornamento della linea guida

Nel 2008, l'allora Ministero del lavoro, della salute e delle politiche sociali ha commissionato al Sistema Nazionale per le Linee Guida (SNLG) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) una linea guida sull'assistenza alla gravidanza fisiologica. Successivamente, l'art. 5 della Legge 24/2017 (Italia, 2017) ha disciplinato le modalità di definizione delle buone pratiche clinico-assistenziali e delle raccomandazioni previste dalle linee guida. In attuazione di tale intervento normativo è stato successivamente adottato il Decreto Ministeriale 27 febbraio 2018 che ha istituito presso l'ISS il Sistema nazionale delle linee guida, il quale costituisce l'unico punto di accesso alle linee guida di cui al citato art. 5 e ai relativi aggiornamenti (Ministero della Salute, 2018).

La gravidanza è la prima causa di ricovero ospedaliero in Italia e nella maggioranza dei casi costituisce un evento fisiologico. Nel 2010 è stata pubblicata la linea guida ISS-SNLG n. 20 "Gravidanza fisiologica" (ISS-SNLG, 2011) tramite un processo di *adozione-adattamento* di una analoga linea guida del *National Collaborating Centre for Women's and Children's Health* (NCC-WCH), "Antenatal care", pubblicata nel 2008 (NCC-WCH, 2008). Dopo di allora, la linea guida ISS-SNLG "Gravidanza fisiologica" è stata solo parzialmente aggiornata nel 2011. Il monitoraggio della letteratura condotto in seguito dal Comitato Tecnico-Scientifico della linea guida e l'analogo processo di sorveglianza attuato dal *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE, 2019) hanno indicato concordemente la necessità di un aggiornamento sistematico delle raccomandazioni contenute nella linea guida. Dalla data di pubblicazione ad oggi, infatti, si sono rese disponibili nuove conoscenze, nuove metodiche diagnostiche e nuovi trattamenti, oltre che nuove modalità di valutazione, sintesi e interpretazione dei risultati della ricerca.

NICE ha reso disponibili, in successione, il *draft* della edizione aggiornata della propria linea guida "Antenatal care" e, il 19 agosto 2021, la sua versione definitiva (NICE, 2021).

Alla luce di questi elementi, della disponibilità di quest'ultimo documento e delle modifiche intervenute dal 2010 nella organizzazione dei servizi di assistenza e cura delle donne in gravidanza, così come nelle politiche nazionali di screening e di vaccinazione, è stato ritenuto indispensabile avviare le attività di revisione delle raccomandazioni esistenti, aggiornandole e integrandole con la metodologia descritta nel "Manuale metodologico" dell'SNLG (CNEC, 2023).

Questo aggiornamento – realizzato attraverso un processo di *adozione-adattamento* di una linea guida di altra agenzia di salute avente per tema l'assistenza alla gravidanza fisiologica e tenendo

conto delle risorse disponibili – non include raccomandazioni inerenti all'assistenza pre-concezionale.

Demografia ed epidemiologia

Nel 2022 i nati sono scesi, per la prima volta dall'unità d'Italia, sotto la soglia delle 400.000 unità, attestandosi a 393.000. Questo calo nel numero delle nascite è legato principalmente al cambiamento della struttura per età della popolazione femminile e, solo in misura minore, alla ridotta propensione ad avere figli. Nel 2022 si è registrato un tasso di natalità pari a 6,7 nati per mille donne in età fertile, con variazioni territoriali comprese fra il 4,9 per mille della Sardegna e il 9,2 per mille della Provincia Autonoma di Bolzano. Il tasso di fecondità è risultato pari a 1,24, con livelli di fecondità più elevati al Nord nelle Province Autonome di Trento e Bolzano e, nel Mezzogiorno, in Campania e Sicilia. Le Regioni meno prolifiche sono risultate Sardegna e Molise (ISTAT, 2023).

In Italia nel 2022 l'età media al parto era pari a 33,1 anni per le italiane e 31,1 anni per le cittadine straniere. L'età media al primo figlio per le donne italiane nel 2022 supera i 31 anni in quasi tutte le Regioni. Le donne straniere partoriscono il primo figlio in media a 29,2 anni e, nel 2022, hanno effettuato il 19,9% del totale dei parti. Le aree geografiche di provenienza più rappresentate sono state quella africana (28,7%), quella europea non-UE (Unione Europea) (23,8%) e quella UE (19,6%). Delle donne con cittadinanza italiana che hanno partorito nell'anno 2022, il 18,2% ha una scolarità medio bassa, il 43,3% medio alta e il 38,5% ha conseguito la laurea. Fra le straniere prevale invece una scolarità medio bassa (41,3%). Il 66,1% delle madri con cittadinanza italiana ha un'occupazione lavorativa, il 18,4% sono casalinghe e il 13,4% sono disoccupate o in cerca di prima occupazione. Tra le donne con cittadinanza straniera, le casalinghe costituiscono il 50,4% e le occupate il 28,5% (Ministero della Salute, 2023).

Nel 2022, l'1,9% delle donne italiane ha effettuato la prima visita dopo 11+6 settimane di età gestazionale; tra le donne straniere, la frequenza sale a 10,5%. Durante la gravidanza, il 91,9% delle donne ha effettuato più di quattro visite ostetriche e il decorso fisiologico o meno della gravidanza non risulta averne influenzato la numerosità. In media, sono state effettuate 5,7 ecografie per ogni parto, con valori regionali variabili tra 4,1 in Piemonte e 7,7 in Sardegna. Nel 76,7% delle gravidanze sono state effettuate oltre 3 ecografie, senza differenze tra gravidanze fisiologiche e patologiche, a conferma di un sovra-utilizzo di prestazioni diagnostiche in gravidanza. L'amniocentesi, notevolmente diminuita a seguito dell'introduzione degli screening del primo trimestre, riguarda in media il 2,1% dei parti. Rispetto agli anni precedenti, risulta aumentato il ricorso alle tecniche di procreazione medicalmente assistita (3,7%) (Ministero della Salute, 2023).

Nel 2022, l'89,0% dei parti è avvenuto in istituti di cura pubblici, il 10,8% in case di cura, lo 0,11% a domicilio, lo 0,04 in altra struttura. Il 62,2% dei parti è stato assistito nelle 137 strutture con volume di attività 1.000 parti/anno e che costituiscono il 34,7% dei punti nascita totali. Pur in decremento rispetto agli anni precedenti, si conferma nel 2022 la frequenza elevata di ricorso al taglio cesareo, praticato in 31% dei casi (69,9% dei parti nelle case di cura private, 44,5% nelle case di cura accreditate, 29,3% negli ospedali pubblici), con una ampia variabilità regionale, compresa fra il 18,3% della Toscana e il 48,6% della Campania. Il taglio cesareo si mantiene più frequente tra le donne con cittadinanza italiana (31,8%) rispetto a quelle con cittadinanza straniera (27,4%). Nei punti nascita con meno di 500 parti annui (33,7%) e in quelli fra 500 e 800

parti annui (31,2%) la quota di tagli cesarei supera quella media nazionale. A livello nazionale, la percentuale dei parti pretermine nel 2022 è risultata pari al 6,2% e i nati di peso <2500 g alla nascita pari al 7,1% del totale. Il tasso di natimortalità da fonte CedAP è pari a 2,40 nati morti ogni 1000 nati (Ministero della Salute, 2023).

Contesto

L'Italia è compresa fra i Paesi europei con il tasso di tagli cesarei più elevato.

Dall'analisi Euro Peristat relativa al trend dei tagli cesarei in Europa tra il 2015 e il 2019, il tasso italiano risulta pari a 33,4% in sesta posizione per frequenza pur registrando una tra le maggiori riduzioni assolute (-2,4) negli anni presi in esame (Amyx *et al.*, 2023).

L'accordo Stato-Regioni del 16 dicembre 2010 (Conferenza permanente, 2011), nell'ambito delle linee di azione “per la promozione e il miglioramento della qualità, della sicurezza e dell'appropriatezza degli interventi assistenziali nel percorso nascita e per la riduzione del taglio cesareo”, prevede lo sviluppo da parte di SNLG-ISS e la implementazione di “linee guida evidence-based e aggiornate per la pratica clinica” su gravidanza fisiologica e taglio cesareo. L'assistenza alla gravidanza fisiologica in autonomia da parte delle ostetriche rientra nelle raccomandazioni del documento sul Basso Rischio Ostetrico (BRO) redatto dal Comitato Percorso Nascita nazionale (Ministero della Salute, 2017).

Linee guida e revisioni sistematiche rilevanti

La ricerca sistematica di documenti contenenti raccomandazioni e/o LG disponibili in rete prodotte da agenzie di salute pubblica sull'assistenza alla gravidanza fisiologica, condotta, una prima volta, interrogando le principali basi dati in ambito clinico e il web, con limiti temporali 01/01/2014 – 01/01/2019, e aggiornata successivamente, ha rilevato che la gravidanza fisiologica viene trattata o considerata in:

- Australian Department of Health:
 - “Clinical Practice Guidelines: pregnancy care”, 2012 (modulo 1), 2014 (modulo 2);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)
 - “Report 326 – Towards integrated antenatal care for low-risk pregnancy + Supplement”, 2020;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
 - [NG201] “Antenatal care” (2021) (aggiornamento della NICE clinical guideline – “Antenatal care for uncomplicated pregnancies” [CG 62] del 2008),
 - [NG3] “Diabetes in pregnancy” (aggiornato 16/12/2020),
 - [NG133] “Hypertension in pregnancy” (aggiornato 25/6/2019),
 - [CG192] “Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance” (aggiornato 11/2/2020);

- Ministerio de Sanidad, servicios sociales y igualdad
 - “Clinical practice guideline for care in pregnancy and puerperium”, 2014;
- Ministry of Public Health Qatar
 - “National Clinical Guideline: Antenatal, Intrapartum and Postnatal Care in Low-Risk Pregnancy”, 2020;
- Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC)/Canadian Society for Exercise Physiology (CSEP)
 - “Physical activity throughout pregnancy”, 2019;
- World Health Organization (WHO)
 - “WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience”, 2016 e successivi aggiornamenti (WHO 2020, 2021, 2022).

Informazioni sulle opinioni ed esperienze delle donne in gravidanza

Le informazioni sulle esperienze e le opinioni delle donne rispetto ai contenuti dell'assistenza in gravidanza sono riportate in una revisione sistematica della letteratura (Downe *et al.*, 2016) che ha incluso 38 studi. Le conclusioni della ricerca identificano quattro componenti che, indipendentemente dal Paese, dalla cultura di appartenenza e dalle differenze sociodemografiche, le donne giudicano essenziali per una esperienza positiva dell'assistenza prenatale.

Queste componenti includono il rispetto delle caratteristiche socioculturali individuali, la salute fisica per madre e feto/neonato (compresi prevenzione/trattamento di rischi, malattie e morte), una transizione efficace verso il travaglio e la nascita e una esperienza positiva della maternità in grado di aumentare la loro autostima, competenza e autonomia.

Questi elementi sono stati esplicitamente definiti come i valori di riferimento nella linea guida ISS-SNLG n. 20 “Gravidanza fisiologica” del 2011 e come tali vengono riproposti nell'attuale aggiornamento.

Disuguaglianze di salute associate a fattori socioeconomici

Le conoscenze relative alle disuguaglianze di accesso ai servizi sanitari o di esito della gravidanza associate a fattori socioeconomici riguardano prevalentemente le donne in condizioni di deprivazione sociale e le donne straniere. In base al più recente rapporto CedAP nazionale tra le donne in condizioni di deprivazione sociale gli indicatori di qualità dell'assistenza alla nascita e gli esiti materni e neonatali sono complessivamente peggiori (Ministero della Salute, 2023).

Il *timing* della prima visita rappresenta un indicatore di valutazione dell'accesso alle cure prenatali utilizzato a livello internazionale. La percentuale di gravidanze in cui nel 2022 è stata effettuata una prima visita tardiva, dopo l'11^a settimana di gestazione, correla con le caratteristiche sociodemografiche delle madri, quali titolo di studio ed età. Le donne con scolarità medio-bassa effettuano la prima visita più tardivamente: la percentuale di donne con titolo di studio elementare o senza alcun titolo che effettua la prima visita dopo 11⁺⁶ settimane di gravidanza è

pari all'11,3% e scende al 2,0% tra le donne con scolarità alta. Anche la giovane età della donna, in particolare nelle madri al di sotto dei 20 anni, risulta associata a un maggior rischio di controlli assenti (2,4%) o tardivi (1^a visita effettuata dopo 11⁺⁶ settimane di gravidanza in 12,4% dei casi).

La letteratura descrive la gravidanza e il parto come un periodo di vulnerabilità per le donne immigrate a causa delle più frequenti condizioni di svantaggio socioeconomico, delle barriere linguistiche e culturali, delle difficoltà di accesso e fruizione dell'assistenza e della mancanza di una rete familiare di sostegno. Le donne di cittadinanza non italiana presentano scolarità, più bassa, più frequente condizione di casalinga e *timing* tardivo della prima visita rispetto alle italiane (10,5% *vs.* 1,0%, rispettivamente) (Ministero della Salute, 2023).

In un recente lavoro che ha confrontato i rapporti di mortalità materna in 8 Paesi europei, la cittadinanza straniera è risultata associata a un maggior rischio di morte materna in tutti i Paesi dove sono stati registrati parti di donne con cittadinanza straniera, compresa l'Italia (Diguisto *et al.*, 2022).

Il sistema di sorveglianza della mortalità materna ISS-Regioni, coordinato da *Italian Obstetric Surveillance System* (ItOSS), ha permesso di rilevare una sottostima del 60% del rapporto di mortalità materna in Italia (Maraschini *et al.*, 2018). La cittadinanza non italiana in confronto con quella italiana e il basso livello di istruzione in confronto con diploma pari o superiore alla scuola media superiore sono risultati associati a un rischio aumentato di morte materna pari, rispettivamente, a 1,28 (Intervallo di Confidenza al 95%, IC95% 1,00-1,63) e a 2,95 (IC95% 2,25-3,87) (Donati, 2018). Nel periodo 2011-2019, ItOSS ha registrato una diminuzione del rapporto di mortalità materna, sceso da 11 a 8,3 decessi ogni 100.000 nati vivi e ha nuovamente rilevato l'associazione tra cittadinanza non italiana e maggior rischio di morte materna (Rischio Relativo, RR = 1,42 (IC 95% 1,12-1,80) (Maraschini *et al.*, 2023).

Anche il progetto pilota di sorveglianza della mortalità perinatale SPItOSS, coordinato dall'ISS in collaborazione con le Regioni Lombardia, Toscana e Sicilia, ha osservato un maggior rischio di esiti perinatali sfavorevoli tra le donne di cittadinanza straniera rispetto alle italiane, con un RR di morte in utero pari a 1,29 (IC95% 1,11-1,48) e di morte neonatale per i nati ≥ 28 settimane di gestazione pari a 1,47 (IC95% 1,18-1,82) (Donati *et al.*, 2020).

Nell'ambito dei progetti sulla grave morbosità materna, realizzati da ItOSS in collaborazione con le Regioni, sono emerse ulteriori criticità legate al livello di istruzione della donna e alla sua cittadinanza. Tra i fattori associati al rischio di isterectomia nelle donne che hanno avuto una emorragia del post partum figurano infatti il basso livello di istruzione (RR=1,53; IC95% 1,21-1,93) e la cittadinanza straniera (RR=1,25; IC95% 1,01-1,54) (Maraschini *et al.*, 2020). Analogamente, le donne di cittadinanza non italiana hanno registrato una maggiore prevalenza di eclampsia e di sepsi materna e – nel 45,9% e nel 29,5% dei casi, rispettivamente – i professionisti sanitari che hanno assistito le emergenze eclamptiche e settiche hanno riferito che le barriere linguistiche hanno compromesso la comunicazione con la paziente (Maraschini *et al.*, 2022; Ornaghi *et al.*, 2023).

Questa selezione di conoscenze conferma la validità della bassa scolarità e della cittadinanza straniera come indicatori sostitutivi (*proxy*) di svantaggio socioeconomico e riafferma la necessità di politiche sanitarie e interventi di salute pubblica di contrasto alle disuguaglianze in Italia.

Bibliografia

- Amyx M, Philibert M, Farr A, *et al.* Euro-Peristat Research Group. Trends in caesarean section rates in Europe from 2015 to 2019 using Robson's Ten Group Classification System: A Euro-Peristat study. *BJOG* 2023 Oct 1.
- CNEC (Centro Nazionale Eccellenza Clinica, Qualità e Sicurezza delle Cure). Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica v. 1.3.3. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2023. Disponibile all'indirizzo: <https://www.iss.it/documents/20126/7949265/Manuale+Metodologico+-+marzo+2023.pdf> (ultimo accesso 11.10.2023).
- Diguisto C, Saucedo M, Kallianidis AF, *et al.* Maternal mortality in eight European countries with enhanced surveillance systems: descriptive population-based study. *British Medical Journal* 2022;379:e070621.
- Donati S, Maraschini A, Lega I, D'Aloja P, Buoncristiano M, Manno V; Regional Maternal Mortality Working Group. Maternal mortality in Italy: Results and perspectives of record-linkage analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018;97(11):1317-1324. doi: 10.1111/aogs.13415. Epub 2018 Jul 20.
- Donati S, D'Aloja P, Salvatore MA, Andreozzi S, Privitera MG (Ed.). Implementazione e validazione del sistema di sorveglianza perinatale di Italian Obstetric Surveillance System (SPiOSS). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporti ISTISAN 20/29).
- Downe S, Finlayson K, Tunçalp Ö, *et al.* What matters to women: a systematic scoping review to identify the processes and outcomes of antenatal care provision that are important to healthy pregnant women. *BJOG* 2016;123(4):529-39.
- ISS-SNLG. Gravidanza fisiologica. Aggiornamento 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (Linea Guida 20). Disponibile all'indirizzo: https://www.epicentro.iss.it/itoss/pdf/gravidanza%20fisiologica_allegato.pdf (ultimo accesso 4/12/2023).
- ISTAT. Indicatori Demografici | Anno 2022. Statistiche Report Istat. Roma: Istituto Nazionale di Statistica; 2023. Disponibile all'indirizzo: <https://www.istat.it/it/files/2023/04/indicatori-anno-2022.pdf> (ultimo accesso 11/10/2023).
- Italia. Legge 8 marzo 2017, n. 24. Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n. 64, 17 marzo 2017.
- Maraschini A, a nome del Gruppo ItOSS-ISS. L'aggiornamento dei dati ItOSS sulla mortalità materna: I dati ottenuti da procedure di record-linkage di flussi sanitari. In: Convegno: I progetti dell'Italian Obstetric Surveillance System: la nascita durante la pandemia di SARS-CoV-2, l'aggiornamento dei dati sulla mortalità materna e la programmazione delle attività post-pandemiche. Roma, 18 maggio 2023. Disponibile all'indirizzo: <https://www.epicentro.iss.it/itoss/pdf/18-maggio-2023/6.%20MARASCHINI.pdf> (ultimo accesso 30/10/2023).
- Maraschini A, Lega I, D'Aloja P, Buoncristiano M, Dell'Oro S, Donati S. Regional Obstetric Surveillance System Working Group. Women undergoing peripartum hysterectomy due to obstetric hemorrhage: A prospective population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020 Feb;99(2):274-282.
- Maraschini A, Lega I, D'Aloja P, Buoncristiano M, Manno V, Regional Maternal Mortality Working Group. Maternal mortality in Italy: results and perspectives of record-linkage analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018; Epub 2018 Jun 28. <https://dx.doi.org/10.1111/aogs.13415>.
- Maraschini A, Salvi S, Colciago E, Corsi E, Cetin I, Lovotti M, Donati S; ItOSS-Regional Working Group. Eclampsia in Italy: A prospective population-based study (2017-2020). *Pregnancy Hypertens* 2022 Dec;30:204-209.

■ SNLG 1/2023

Ministero della Salute. Linee di indirizzo per la definizione e l'organizzazione dell'assistenza in autonomia da parte delle ostetriche alle gravidanze a basso rischio ostetrico (BRO). Roma: Ministero della Salute; 2017. Disponibile all'indirizzo: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2836_allegato.pdf (ultimo accesso 11/10/2023).

Ministero della Salute. Decreto 27 febbraio 2018. Istituzione del Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG). Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 66, 20 marzo 2018.

Ministero della Salute. Certificato di assistenza al parto (CeDAP). Analisi dell'evento nascita - Anno 2022. Roma: Ministero della Salute; 2023. Disponibile all'indirizzo: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3346_allegato.pdf (ultimo accesso 11.10.2023)

NCC-WCH (National Collaborating Centre for Women's and Children's Health). Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman. London: RCOG Press; 2008.

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

Ornaghi S, Maraschini A, Buoncristiano M, Corsi Decenti E, Colciago E, Cetin I, Donati S, on behalf of the ItOSS-Regional Working Group. Maternal Sepsis in Italy: a prospective, population-based cohort and nested case-control study. *Microorganisms*. 2022 Dec 31;11(1):105. doi: 10.3390/microorganisms11010105.

DESTINATARI DELLA LINEA GUIDA

Questa linea guida è destinata a:

- professionisti e professionisti della salute che offrono assistenza e cura alle donne in gravidanza;
- servizi ospedalieri e territoriali di assistenza alla gravidanza;
- donne in gravidanza, loro partner, familiari, pubblico;
- decisori di salute pubblica;
- altre organizzazioni che forniscono supporto nel periodo prenatale (es. terzo settore, privato sociale).

Popolazione interessata dalla linea guida

Donne in gravidanza senza condizioni patologiche, preesistenti o insorte in gravidanza.

Questa linea guida definisce gli interventi appropriati di un percorso assistenziale antenatale di base ed è quindi rivolta a tutte le donne in gravidanza. In presenza di condizioni - emerse dall'anamnesi o dall'esito di test di screening clinici e/o di laboratorio e/o strumentali - che indicano la necessità di una maggiore intensità di cura, le donne devono essere indirizzate a percorsi personalizzati e definiti in altre linee guida, protocolli o percorsi diagnostici terapeutici assistenziali.

ARGOMENTI DELLA LINEA GUIDA

Aree tematiche interessate dall'aggiornamento

Le aree tematiche considerate nella precedente linea guida ISS-SNLG “Gravidanza fisiologica” sono state rivedute, aggiornate in presenza di nuove conoscenze disponibili e, quando ritenuto rilevante, integrate con nuovi quesiti.

- Informazioni e sostegno alle donne in gravidanza;
- Screening delle infezioni in gravidanza;
- Organizzazione dell'assistenza alla donna in gravidanza;
- Stili di vita;
- Disturbi in gravidanza;
- Esami clinici e di laboratorio e screening da offrire alla donna in gravidanza;
- Screening dei problemi ematologici;
- Diagnosi prenatale delle trisomie 13, 18, 21 e screening delle anomalie fetali strutturali;
- Screening per problemi clinici in gravidanza;
- Accrescimento e benessere fetali;
- Gravidanza a termine e presentazione podalica;
- Vaccinazioni in gravidanza.

Aree non interessate dall'aggiornamento

Nella presente linea guida non sono considerate l'assistenza preconcezionale, l'assistenza alle gravidanze multiple, alle gravidanze da tecnologia di riproduzione assistita e quelle complicate da patologie preesistenti o insorte in gravidanza.

Aspetti economici

La versione precedente della linea guida non ha preso in esame gli aspetti economici. In questa versione aggiornata una analisi del rapporto costo-efficacia sarà disponibile solo per una selezione di interventi raccomandati.

COMITATO TECNICO-SCIENTIFICO

Il processo di aggiornamento della linea guida sulla gravidanza fisiologica è coordinato dal Comitato Tecnico-Scientifico (CTS) che definisce la struttura del gruppo di produzione della LG e determina i ruoli, i compiti e le relazioni tra i vari gruppi coinvolti, in conformità alla metodologia adottata dal Centro Nazionale Eccellenza Clinica, Qualità e Sicurezza delle Cure (CNEC) dell'ISS.

Il CTS:

- definisce un budget per lo sviluppo della LG;
- contribuisce alla definizione dello Scope;
- seleziona e recluta, sulla base di criteri espliciti, i componenti del panel di esperti, i componenti dell'Evidence Review Team (ERT), la/il documentalista, i *referee* esterni indipendenti;
- provvede a formare, se necessario, tutti i componenti del panel sui principi chiave, il processo, i metodi adottati e il ruolo dei soggetti coinvolti nella produzione di linee guida ISS;
- definisce la politica di identificazione e gestione dei conflitti di interesse;
- definisce le modalità di coinvolgimento degli stakeholder, dei pazienti e caregiver;
- sviluppa un formato standard per la presentazione della linea guida;
- assicura l'archiviazione e la tracciabilità di tutti i documenti prodotti nel corso dello sviluppo della linea guida, inclusi quelli disponibili al pubblico (CNEC, 2023).

Il CTS è presieduto dal responsabile scientifico del progetto e include due coordinatori. I membri del CTS e i relativi ruoli e affiliazioni sono presentati in Tabella 1.

Tabella 1. Comitato Tecnico-Scientifico

Nome	Ruolo e affiliazione
Vittorio Basevi	Coordinatore CTS Commissione consultiva tecnico-scientifica sul percorso nascita Regione Emilia-Romagna
Serena Donati	Coordinatore CTS Responsabile Scientifico Centro Nazionale Prevenzione delle Malattie e Promozione della Salute Istituto Superiore di Sanità, Roma
Letizia Sampaolo	Co-coordinatore CTS Centro Nazionale Prevenzione delle Malattie e Promozione della Salute Istituto Superiore di Sanità, Roma

QUALITY ASSURANCE TEAM

Il Quality Assurance Team, composto dallo staff di ricercatori del CNEC, ha il compito di assicurare che il processo di produzione delle LG sia conforme agli standard metodologici adottati dal CNEC. Il team partecipa alla definizione dello Scope, assicura che la revisione delle prove e le eventuali analisi economiche siano aggiornate, credibili, robuste e rilevanti e verifica che ci sia un valido legame tra prove e raccomandazioni. Il Direttore del CNEC firma le versioni preliminari e finali dello Scope e della LG (CNEC, 2023).

I membri del panel e i relativi ruoli e affiliazioni sono presentati in Tabella 2.

Tabella 2. Quality Assurance Team

Nome	Ruolo e affiliazione
Daniela Coclite	Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica Istituto Superiore di Sanità, Roma
Alice Fauci	Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica Istituto Superiore di Sanità, Roma
Antonello Napoletano	Centro Nazionale per l'Eccellenza Clinica Istituto Superiore di Sanità, Roma

PANEL DI ESPERTI

Il panel è un gruppo consultivo indipendente, multidisciplinare e multiprofessionale, composto da professionisti e professionisti selezionati dal CTS sulla base di criteri espliciti di competenza ed esperienza.

Sono stati considerati i curricula dei candidati presso enti/aziende sanitarie appartenenti al Servizio Sanitario Nazionale o a esso accreditati, la loro rappresentatività geografica e il livello organizzativo degli enti/aziende sanitarie di affiliazione.

Le Società e Associazioni scientifiche AGICO (Associazione Ginecologi Consultoriali), AIO (Associazione Italiana Ostetricia), AMD (Associazione Medici Diabetologi), Andria (Associazione Scientifica Andria), AOGOI (Associazione degli Ostetrici Ginecologi Ospedalieri Italiani), FIMMG (Federazione Italiana Medici di Medicina Generale), SID (Società Italiana di Diabetologia), SIEOG (Società Italiana di Ecografia Ostetrica e Ginecologica e metodologie biofisiche), SIGO (Società Italiana di Ostetricia e Ginecologia), SIGU (Società Italiana di Genetica Umana), SIMG (Società Italiana di Medicina Generale e delle cure primarie), SIMIT (Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali), SIN (Società Italiana di Neonatologia), SISOGN (Società italiana di Scienze Ostetrico-Ginecologico-Neonatali), SYRIO (Società Italiana scienze ostetrico - ginecologo-neonatali) hanno contribuito alla individuazione di alcuni dei membri del panel proponendo ciascuna una rosa di tre professionisti all'interno della quale il CTS ha selezionato un'esperta o un esperto.

Il panel include membri laici, cioè pazienti, familiari o caregiver, cittadini o membri del settore del volontariato con esperienza nella materia oggetto della LG.

I membri del panel partecipano ai lavori non come rappresentanti di una particolare organizzazione di stakeholder (società scientifica, associazione di cittadini/pazienti, ecc.), ma come singoli, portando la loro personale esperienza e capacità di giudizio.

Il panel:

- contribuisce alla definizione dello Scope;
- contribuisce alla formulazione dei quesiti PICO;
- valuta criticamente e interpreta le evidenze per rispondere ai quesiti PICO;
- tiene conto delle opinioni e dei commenti degli stakeholder;
- sviluppa le raccomandazioni, le formula e ne determina la forza;
- vota le raccomandazioni; sottoscrive il documento finale della LG (CNEC, 2023).

I membri del panel e i relativi ruoli e affiliazioni sono presentati in Tabella 3.

In ragione dell'elevato numero di quesiti compresi in questa linea guida, gli esperti del panel hanno ritenuto opportuno distribuirsi in sottogruppi in base alla loro specializzazione ed esperienza e alla loro volontà di contribuire a una o più aree. Sono presentati con profilo professionale e affiliazione in capo alle sezioni cui hanno contribuito.

Tabella 3. Panel di esperti

Nome	Profilo	Istituzione
Giovanni Baglio	Epidemiologo	Programma Nazionale Esiti (PNE), Rapporti internazionali, Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (Agenas)
Debora Balestreri	Ginecologa-Ostetrica	UOC Ginecologia e Ostetricia ASST Sette Laghi Varese
Silvana Borsari	Ginecologa-Ostetrica	AUSL Modena
Renata Bortolus	Ginecologa-Ostetrica	Ufficio 9, Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria, Ministero della Salute
Irene Cetin	Ginecologa-Ostetrica	Università degli Studi di Milano
Grazia Colombo	Sociologa	Libera professionista, Milano
Alessandra De Palma	Medico legale	IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico S. Orsola
Valeria Dubini	Ginecologa-Ostetrica	Azienda USL Toscana Centro, Firenze
Valeria Fava	Psicologa	Rappresentante di associazione di cittadine e cittadini
Sergio Ferrazzani	Ginecologo-Ostetrico	Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma
Tiziana Frusca	Ginecologa-Ostetrica	già Università di Parma
Giulio Galeota	Medico in medicina generale	AULSS 6 Euganea
Sabrina Giglio	Genetista	Università degli Studi di Cagliari
Pantaleo Greco	Ginecologo-Ostetrico	Università degli Studi di Ferrara
Annunziata Lapolla	Medico specialista in endocrinologia e malattie del metabolismo	Università degli Studi di Padova
Ilaria Lega	Psichiatra	Istituto Superiore di Sanità
Marina Lisa	Ostetrica	Libera professionista, Torino
Antonella Marchi	Ostetrica legale forense	Libera professionista, Milano
Pasquale Martinelli	Ginecologo-Ostetrico	già Università degli Studi di Napoli Federico II
Antonella Nespoli	Ostetrica	Università degli Studi Milano-Bicocca, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza
Carlo Petrini	Bioeticista	Istituto Superiore di Sanità
Nicola Rizzo	Ginecologo-Ostetrico	già Università degli Studi di Bologna Alma Mater
Paola Serafini	Ostetrica	A.O.U. Città della Salute e della Scienza, PO S. Anna, Torino
Marilena Taboga	Insegnante di yoga accompagnatrice nel post partum e gravida	Rappresentante di associazione di cittadine e cittadini
Enrica Tamburrini	Infettivologa	Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
Tullia Todros	Ginecologa-Ostetrica	già Università di Torino
Elisabetta Torlone	Diabetologa	Azienda Ospedaliera S. Maria della Misericordia, Perugia
Antonella Toselli	Medico in medicina generale	Libera professionista, Cuneo
Giovanni Vento	Neonatologo	Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
Maria Vicario	Ostetrica	Consorzio Universitario Humanitas, Roma
Giulia Zinno	Ginecologa-Ostetrica	ASL Napoli 1 Centro

EVIDENCE REVIEW TEAM

L'ERT – costituito da professionisti e professionisti con competenze nelle revisioni sistematiche della letteratura e nella valutazione della qualità delle prove – ha il compito di (CNEC, 2023):

- collaborare con il/la documentalista alla definizione del protocollo per la revisione sistematica delle evidenze;
- valutare la qualità delle prove reperite in letteratura;
- produrre le tabelle delle evidenze;
- interagire con il panel di esperti per l'interpretazione delle prove;
- non ha diritto di voto.

I membri di ERT e i relativi ruoli e affiliazioni sono presentati in Tabella 4.

Tabella 4. Evidence Review Team (ERT)

Nome	Profilo	Istituzione
Valerio Carletti	Specializzando in Ginecologia e Ostetricia	UO Ostetricia e Ginecologia Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, Università degli Studi di Roma Tor Vergata
Elisabetta Colciago	Ostetrica	Università degli Studi di Milano-Bicocca, Monza
Edoardo Corsi Decenti	Ostetrico	Centro nazionale per la prevenzione delle malattie e la promozione della salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma
Stefania Dell'Oro	Ginecologa-Ostetrica	UO di Ostetricia e Ginecologia, Azienda Socio Sanitaria Territoriale A. Manzoni, Lecco
Daniele Farsetti	Ginecologo-Ostetrico	Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma
Caterina Ferrari	Specializzanda in Igiene e Medicina Preventiva	Sapienza Università di Roma
Enrico Finale	Ostetrico	UOC Ostetricia e Ginecologia Azienda Sanitaria Locale Verbano-Cusio-Ossola, Verbania
Simona Fumagalli	Ostetrica	Dipartimento di Medicina e chirurgia, Università degli Studi di Milano-Bicocca. UO Ostetricia Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza
Silvia Giovinale	Ostetrica	Dipartimento delle Professioni Infermieristiche e ostetriche. Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze
Laura Iannuzzi	Ostetrica	Department of Midwifery and Health Science, Centre for Midwifery and Women's Health, Bournemouth University, Bournemouth (UK)
Filomena Maellaro	Ginecologa-Ostetrica	UO Ostetricia e Ginecologia, Policlinico Casilino, Roma

segue

continua

Nome	Profilo	Istituzione
Elena Maggiora	Neonatologa	Neonatologia e terapia intensiva neonatale, Dipartimento di Sanità Pubblica e Pediatria, Università degli Studi di Torino
Chiara Nava	Specializzanda in Pediatria	Università degli Studi di Milano
Sara Ornaghi	Ginecologa-Ostetrica	UO Ostetricia Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Monza
Francesca Pometti	Specializzanda in Ostetricia e Ginecologia	UO Ostetricia e Ginecologia Policlinico Casilino, Università degli Studi di Roma Tor Vergata
Aikaterini Selntigia	Specializzanda in Ginecologia e Ostetricia	UO Ostetricia e Ginecologia Policlinico Casilino, Università degli Studi di Roma Tor Vergata
Margherita Tommasella	Ostetrica	Associazione IRIS, Istituto Ricerca Intervento Salute, Milano

REVISORI ESTERNI

I revisori esterni, metodologi e/o esperti dell'argomento, sono designati dal CTS con il compito di revisionare la bozza delle raccomandazioni, restituire le osservazioni al panel e valutare la qualità del reporting e la correttezza della metodologia adottata (CNEC, 2023).

I revisori esterni sono presentati con profilo professionale e affiliazione, in capo alle sezioni cui hanno contribuito.

METODOLOGIA

Aggiornamento della linea guida

La validità corrente di una LG diminuisce all'aumentare del tempo trascorso dalla data della sua pubblicazione, quale conseguenza della possibile disponibilità di nuove conoscenze in grado di modificare la forza o la direzione di una o più raccomandazioni. Numerosi studi hanno preso in esame la durata media delle LG e le possibili strategie per mantenerle aggiornate (Sanabria *et al.*, 2020).

La valutazione comparativa dei metodi RAND e Ottawa, finalizzati a determinare quando sia opportuno aggiornare una LG, ha mostrato risultati equivalenti (Shekelle *et al.*, 2011).

Il primo (metodo RAND) combina l'opinione dei membri del panel, dei revisori e, se necessario, di altri esperti in materia, con una revisione rapida della letteratura effettuata replicando la stessa strategia di ricerca utilizzata per la revisione originale. La sintesi dei risultati di questi due processi permette di decidere se aggiornare o meno il documento originale.

Il secondo (metodo Ottawa) non prevede l'opinione di esperti, ma valuta l'opportunità di aggiornare le revisioni ricorrendo all'analisi di una combinazione di indicazioni di natura qualitativa, che comportano sostanziali cambiamenti nel corpo delle prove (es. la pubblicazione di nuove meta-analisi o di nuovi studi pivotali) e quantitativa che prendono in esame meta-analisi aggiornate per combinare i risultati della revisione originale con i risultati dei nuovi studi.

Le modalità di aggiornamento di una LG (Martínez García *et al.*, 2018) possono:

- seguire un processo attivo di sorveglianza continua e una rapida inclusione di nuove prove (*living* o *dynamic guideline*);
- nascere dalla consapevolezza della disponibilità di nuove conoscenze non considerate in precedenza (*decision to update*);
- essere programmate al termine di un predefinito arco temporale (*fixed updating*);
- pianificare un aggiornamento sistematico dell'intero documento (*full updating*).

Non essendo stato condotto l'aggiornamento predefinito (*fixed updating*) previsto originariamente nel 2014 (ISS-SNLG 2011), una consultazione informale di esperti e una revisione non strutturata della letteratura hanno indicato la necessità di procedere al suo aggiornamento anche in considerazione della disponibilità di nuove conoscenze, nuove metodiche diagnostiche e nuovi trattamenti, oltre che di nuove modalità di valutazione, sintesi e interpretazione dei risultati della ricerca rispetto alla data della sua pubblicazione (2010-2011).

Per questi motivi, si è ritenuto opportuno procedere a una revisione di tutte le raccomandazioni già presenti (*full updating*) nella LG e alla elaborazione di nuove raccomandazioni su temi e condizioni non comprese nella precedente versione.

Adozione/adattamento della guida

L'aggiornamento di una LG è un processo dispendioso, che richiede tempo e risorse, implica la ricerca sistematica, la valutazione e la selezione delle prove relative ai benefici e ai danni degli interventi considerati e il coinvolgimento di un panel multidisciplinare e multiprofessionale di esperti che valuti la rilevanza dei risultati, giudichi la fattibilità e la accettabilità degli interventi con l'obiettivo di formulare le raccomandazioni (Vogel *et al.*, 2019).

Analogamente a quanto realizzato in occasione della prima edizione e per contenere il dispendio di tempo e risorse economiche, il CTS e il panel di esperti hanno stabilito che l'aggiornamento fosse realizzato con la metodologia dell'adozione-adattamento di una LG disponibile (The ADAPTE, 2010). Si ricorre all'adozione e/o all'adattamento di una LG esistente, con due scopi principali:

- 1) utilizzare in modo più efficiente le risorse basandosi su materiali già disponibili per produrre LG locali, regionali o nazionali;
- 2) considerare i fattori specifici dei singoli contesti, per migliorare l'utilizzabilità delle raccomandazioni nella popolazione obiettivo (Schünemann *et al.*, 2017).

I processi di adozione e/o adattamento di una LG comportano l'identificazione dei quesiti rilevanti e la ricerca di LG disponibili che li abbiano presi in considerazione. È necessario quindi condurre una Revisione Sistemica (RS) di LG pubblicate in riviste identificabili attraverso la ricerca sistematica in database bibliografici o unicamente in formati proprietari e accessibili solo attraverso ricerche approfondite di fonti di letteratura grigia. L'estrazione dei dati dalle LG che si è deciso di includere può essere eseguita da due revisori indipendenti o, in successione, da un revisore che estragga i dati e da un altro che verifichi in modo indipendente l'accuratezza e la completezza dei risultati. La serie minima di dati da estrarre include le caratteristiche generali delle LG selezionate, come popolazione target, condizioni cliniche considerate, interventi esaminati e attributi (titolo e anno di pubblicazione, denominazione e sede dell'organizzazione che ha prodotta o pubblicato la LG) (Johnston *et al.*, 2019).

Una volta stabilito quale o quali LG selezionare, si valuta se e quali raccomandazioni siano valide, aggiornate, accettabili, applicabili e attuabili nel contesto culturale e organizzativo nel quale verranno implementate. Nel caso si proceda con l'adattamento, una raccomandazione può essere modificata – nella popolazione obiettivo, nell'intervento, nel comparatore – rispetto alla raccomandazione originale e può essere attribuita una diversa certezza nelle prove. La raccomandazione adattata potrà contenere ulteriori informazioni su monitoraggio, implementazione e implicazioni per la ricerca.

A partire da 01.01.2019 sono state eseguite ricerche online per una RS di LG sull'assistenza alla gravidanza fisiologica prodotte dopo il 01.01.2014 da agenzie di salute pubblica e disponibili in rete. Le banche dati consultate e i documenti reperiti sono descritti in Tabella 5. Un revisore ha poi estratto i dati e un secondo revisore ha verificato l'accuratezza e la completezza dei risultati. I componenti del CTS della LG hanno individualmente valutato le LG identificate; la valutazione è avvenuta utilizzando informalmente i criteri descritti negli strumenti AGREE II (Brouwers, 2010) e RIGHT (Chen *et al.*, 2017; Yao *et al.*, 2020). L'eventuale disaccordo è stato risolto con la discussione e la LG "Antenatal care" di NICE (NICE, 2021) è stata selezionata come documento da adottare-adattare.

Tabella 5. Agenzie e basi di dati selezionate per la ricerca di linee guida

Agenzia e basi di dati	Link
Agency for Healthcare Research and Quality	https://www.ahrq.gov/
Australia National Health and Medical Research Council	https://www.nhmrc.gov.au/
Best Practice Advocacy Centre New Zealand guidelines	https://bpac.org.nz/
Base internacional de Guías Grade, International database of GRADE guidelines	https://sites.bvsalud.org/bigg/biblio/
CDC Guidance & Guidelines Library	https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/index.html
CINAHL (EBSCO)	https://www.ebsco.com/
Cochrane Library Collaboration	https://www.cochranelibrary.com/
Database of GRADE EtD's and Guidelines	https://guidelines.grade-pro.org/search
ECDC Guidance for Public Health Policy and Practice	https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/guidance
Emergency Care Research Institute Guidelines Trust	https://www.ecri.org/library/resource-types/guidance
Embase (Elsevier)	https://www.embase.com/search/quick
MAGIC authoring and publication platform (MAGICapp)	https://magicevidence.org/magicapp
NICE	https://www.nice.org.uk/
PubMed	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/
Scopus (Elsevier)	https://www.scopus.com/
Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Healthcare Improvement Scotland	https://www.sign.ac.uk/
U.S. Preventive Services Task Force	https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/
Web of Science (Clarivate)	https://clarivate.libguides.com/home
WHO	https://www.who.int/publications/who-guidelines

Revisione sistematica delle prove

È stata prodotta una tavola di corrispondenza (Materiali supplementari) fra i quesiti derivati dalla LG “Gravidanza fisiologica” 2011 (ISS-SNLG, 2011) e aggiornati dal panel e le raccomandazioni comprese in “Antenatal care” (NICE, 2021). In caso di corrispondenza fra i due documenti, per ogni gruppo omogeneo di quesiti è stata condotta una RS della letteratura replicando le strategie di ricerca, adottando i filtri utilizzati per i disegni di studio e le banche dati consultate riportate nell’*Appendix B* di ciascuna *Evidence review* di “Antenatal care” (NICE, 2021), con il limite temporale inferiore corrispondente al giorno 1 del mese-anno in cui è stata conclusa la ricerca NICE.

Revisione rapida delle prove

Il processo, metodologicamente rigoroso, che rende valide le prove ottenute attraverso una RS richiede mediamente da uno a due anni per essere completato, limitando la sua utilità nel

soddisfare le esigenze di tempestività degli stakeholder (Garritty *et al.*, 2021). Le revisioni rapide costituiscono – unitamente alle RS, le revisioni di revisioni, le *scoping review* e le *network meta-analysis* – uno dei cinque metodi utilizzati nella comunità scientifica per sintetizzare le conoscenze (Tricco *et al.*, 2018) e sono considerate, dal punto di vista dell’impiego delle risorse, un’alternativa efficiente alla RS convenzionale.

La revisione rapida riunisce e riassume le informazioni provenienti da ricerche diverse per produrre prove per il pubblico, i ricercatori, i responsabili delle politiche e i finanziatori in modo sistematico ed efficiente dal punto di vista delle risorse. Ciò avviene accelerando le modalità di pianificazione, svolgimento e/o condivisione dei risultati delle revisioni strutturate (sistematiche) convenzionali, semplificando o omettendo una serie di metodi che dovrebbero essere chiaramente definiti dagli autori (Beecher *et al.*, 2022).

La *GRADE Collaboration* (*Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations*) riconosce che, nella produzione di una LG, non è sempre possibile né sempre necessario condurre RS per ogni criterio per cui ciò potrebbe essere rilevante; l’uso del *framework Evidence-to-Decision* (EtD) non richiede questo, ma una considerazione trasparente di quali giudizi sono importanti per una raccomandazione e di quali prove vengono utilizzate per formulare ciascun giudizio (Alonso-Coello *et al.*, 2016). La preoccupazione maggiormente diffusa è che, semplificando o omettendo componenti delle RS convenzionali, le revisioni rapide non consentano sempre di ottenere risultati validi (Langlois *et al.*, 2019). L’eventualità più grave è il risultato di una revisione rapida in direzione opposta a quello ottenuto da una RS.

L’altra circostanza critica delle revisioni rapide è la minore fiducia, rispetto a una RS, nella certezza delle prove. Una revisione della letteratura ha identificato solo due studi che hanno confrontato i risultati di revisioni rapide con quelli di RS, entrambi condotti nell’ambito della valutazione delle tecnologie sanitarie e giudicati non generalizzabili per la valutazione di altri interventi (Hartling *et al.*, 2015). In una *scoping review* sono riportati 9 studi che hanno sostanzialmente considerate simili le conclusioni di revisioni rapide e RS; le differenze significative osservate sono state attribuite all’inclusione di prove provenienti da fonti diverse (es. la ricerca in banche dati diverse o l’inclusione di disegni di studio diversi) (Abou-Setta *et al.*, 2016). Uno studio ha confrontato i risultati di un campione casuale di 60 revisioni sistematiche Cochrane con i risultati di 840 revisioni rapide nella letteratura con l’obiettivo di valutare la *non inferiorità* delle revisioni rapide, intendendo per inferiorità la frequenza di conclusioni in direzione opposta superiore al 10%. La combinazione di una banca dati con un’altra o con la ricerca in bibliografia degli studi selezionati non è risultata inferiore alle ricerche sistematiche (2%; IC95% 0-9). Relativamente alla fiducia nella certezza di una conclusione, tutte le ricerche abbreviate sono risultate inferiori rispetto alle RS. La ricerca eseguita solo in Embase ha prodotto la percentuale maggiore di conclusioni modificate (27%; IC95% 16-40); percentuali minori sono state osservate nella combinazione di Medline, Embase, CENTRAL e ricerca nella bibliografia degli studi selezionati (8%; IC95% 3-18) (Nussbaumer-Streit *et al.*, 2018).

Il CTS ha rilevato che diversi, tra i quesiti formulati dal panel per l’aggiornamento della LG “Gravidanza fisiologica”, non sono presenti nella LG “Antenatal care” (NICE, 2021). Inoltre, non tutte le raccomandazioni comprese nella versione precedente della LG sono state aggiornate.

Il CTS e il panel di esperti hanno pertanto stabilito di condurre una revisione di revisioni sistematiche o altri documenti di sintesi prodotti da agenzie di salute pubblica (Tabella 6) in tutti i casi in cui:

- a) il quesito posto in “Gravidanza fisiologica” sia stato risolto nella LG “Antenatal care” (NICE, 2021) rimandando a altro documento non aggiornato (es: NICE *guideline* o *practice guideline* con data di pubblicazione antecedente al 2019) o privo di descrizione della strategia di ricerca utilizzata per la identificazione delle prove incluse/escluse

oppure

- b) il quesito in “Gravidanza fisiologica” non abbia un quesito corrispondente o sovrapponibile nella LG “Antenatal care” (NICE, 2021)

Tabella 6. Agenzia e basi di dati per la ricerca di revisioni sistematiche

Agenzia e basi di dati	Link
Agency for Healthcare Research and Quality	https://www.ahrq.gov/
CDC Guidance & Guidelines Library	https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/index.html
Cochrane Library Collaboration	https://www.cochranelibrary.com/
ECDC Guidance for Public Health Policy and Practice	https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/guidance
Embase (Elsevier)	https://www.embase.com/search/quick
PROSPERO - International prospective register of systematic reviews	https://www.crd.york.ac.uk/prosperto/
PubMed/Medline	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/
Scopus (Elsevier)	https://www.scopus.com/
U.S. Preventive Services Task Force	https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/
Web of Science (Clarivate)	https://clarivate.libguides.com/home
WHO	https://www.who.int/publications/who-guidelines

Il CTS della LG ha successivamente valutato i documenti individuati dalla revisione di revisioni sistematiche in base a criteri di rilevanza, aggiornamento, descrizione della strategia di ricerca e dei metodi per raccogliere i dati e valutare il rischio di bias degli studi inclusi, esiti considerati e misure della dimensione dell'effetto degli interventi valutati. Il documento o i documenti selezionati sono stati indicati come *documenti di riferimento*. Le conoscenze in essi contenute sono state aggiornate attraverso una revisione rapida (*rapid review*) nella quale la strategia di ricerca della letteratura utilizzata nel documento di riferimento è stata replicata con il limite temporale inferiore corrispondente al giorno 1 del mese-anno in cui è stata conclusa la ricerca nel documento originario, limitando la consultazione a due banche dati (PubMed/Medline ed Embase). Nei casi in cui i risultati di una revisione rapida abbiano condotto, al termine della valutazione, selezione e sintesi delle prove, a conclusioni conflittuali con quelle del documento di riferimento, la ricerca è stata replicata con la metodologia delle revisioni sistematiche.

Screening della letteratura

Uno studio qualitativo condotto interpellando otto esperti ha identificato una forte preferenza per i seguenti metodi e caratteristiche di una revisione rapida:

- valutazione della forza delle prove;
- valutazione della qualità degli studi;
- impiego di tabelle delle prove e di tabelle riassuntive dei risultati e delle conclusioni.

I compromessi giudicati maggiormente accettabili per aumentare l'efficienza dei revisori sono stati la limitazione della ricerca della letteratura e l'esecuzione dello screening per rilevanza degli abstract e dei testi completi da parte di un singolo ricercatore (Hartling *et al.*, 2016).

Per l'aggiornamento della LG "Gravidanza fisiologica", indipendentemente dalle modalità di conduzione della ricerca (Revisione Sistematica o Revisione Rapida), dopo l'eliminazione dei duplicati, l'ERT ha eseguito, in coppia, uno screening per titolo, abstract e, successivamente, testo integrale delle pubblicazioni identificate per verificarne la potenziale rilevanza. Altri articoli sono stati considerati su segnalazione di esperti o dopo aver consultato la bibliografia degli studi selezionati. L'ERT si è riunito regolarmente per discutere i documenti e raggiungere un accordo sulla loro inclusione. Gli studi selezionati sono stati descritti sinteticamente nei paragrafi relativi alle interpretazioni delle prove, e riportati in dettaglio nella sezione *Descrizione narrativa delle prove* e, quando appropriato, tabulati in tavole GRADE dei Materiali supplementari.

Formulazione delle raccomandazioni

La metodologia GRADE costituisce attualmente lo standard di riferimento per la produzione di LG. In GRADE, il livello di qualità delle prove viene – diversamente dai sistemi precedenti – attribuito attraverso una valutazione "esito-specifica" e non "studio-specifica". La forza delle raccomandazioni, inoltre, è tenuta distinta dalla qualità delle prove e tiene conto del bilancio complessivo dei benefici e degli effetti indesiderati dei trattamenti, dei valori e delle preferenze dei pazienti, dell'impiego di risorse necessarie all'implementazione delle raccomandazioni (CNEC, 2023). L'adozione di GRADE consente di realizzare due obiettivi: utilizzare un sistema coerente e condiviso con altre agenzie di salute e superare alcuni dei limiti dei sistemi di classificazione precedenti. (Norton *et al.*, 2021).

Per questi motivi, il CTS e gli esperti del panel hanno stabilito di aggiornare le raccomandazioni della LG "Gravidanza fisiologica" secondo i metodi e i processi della metodologia GRADE.

Non sono stati utilizzati framework EtD formali e le prove selezionate sono state illustrate narrativamente dall'ERT al panel di esperti, considerando tutte le pertinenti dimensioni che compongono l'EtD (*Problem, Desirable effects, Undesirable effects, Certainty of evidence, Values, Balance of effects, Resources required, Cost effectiveness, Equity, Acceptability, Feasibility*). Questa scelta è coerente con quanto riportato da Colunga-Lozano *et al.* (2026), i quali sottolineano che spesso per gli utilizzatori del GRADE non è necessario completare integralmente la checklist EtD.

Bibliografia

- Abou-Setta AM, Jeyaraman M, Attia A, *et al.* Methods for developing evidence reviews in short periods of time: a scoping review. *PLoS ONE* 2016;12:e0165903.
- Alonso-Coello P, Oxman AD, Moher J, *et al.*; GRADE Working Group. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ* 2016 Jun 30;353:i2089.
- Beecher C, Toomey E, Maeso B, *et al.* Priority III: top 10 rapid review methodology research priorities identified using a James Lind Alliance Priority Setting Partnership. *J Clin Epidemiol* 2022;151:151-60.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, *et al.* AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010;182:E839-42.
- Chen Y, Yang K, Marušić A, *et al.*; for the RIGHT (Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare) Working Group. A Reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement. *Ann Intern Med* 2017;166(2):128-32.
- CNEC (Centro Nazionale Eccellenza Clinica, Qualità e Sicurezza delle Cure). Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica v. 1.3.3. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2023. Disponibile all'indirizzo: <https://www.iss.it/documents/20126/7949265/Manuale+Metodologico+-+marzo+2023.pdf> (ultimo accesso 11/10/2023).
- Colunga-Lozano LE, Wang Y, Agoritsas T, *et al.* Core GRADE unpacked: a summary of recent innovations in complementary GRADE methodology. *J Clin Epidemiol*. 2026 Jan;189:112047).
- Garrity C, Gartlehner G, Nussbaumer-Streit B, *et al.* Cochrane Rapid Reviews Methods Group offers evidence-informed guidance to conduct rapid reviews. *J Clin Epidemiol* 2021;130:13-22.
- Hartling L, Guise J-M, Kato E, *et al.* EPC methods: an exploration of methods and context for the production of rapid reviews. Research white paper. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2015.
- Hartling L, Guise JM, Hempel S, *et al.* EPC Methods: AHRQ end user perspectives of rapid reviews. Research white paper. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2016.
- ISS-SNLG. Gravidanza fisiologica. Aggiornamento 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (Linea Guida 20). Disponibile all'indirizzo: https://www.epicentro.iss.it/itoss/pdf/gravidanza%20fisiologica_allegato.pdf (ultimo accesso 4/12/2023)
- Johnston A, Kelly SE, Hsieh SC, *et al.* Systematic reviews of clinical practice guidelines: a methodological guide. *J Clin Epidemiol* 2019;108:64-76.
- Langlois EV, Straus SE, Antony J, *et al.* Using rapid reviews to strengthen health policy and systems and progress towards universal health coverage. *BMJ Glob Health* 2019;4:e001178.
- Martínez García L, Pardo-Hernández H, Sanabria AJ, *et al.*; G-I-N Updating Guidelines Working Group. Guideline on terminology and definitions of updating clinical guidelines: The Updating Glossary. *J Clin Epidemiol* 2018;95:28-33.
- NICE. Antenatal care. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2021. (NG201).
- Nussbaumer-Streit B, Klerings I, Wagner G *et al.* Abbreviated literature searches were viable alternatives to comprehensive searches: a meta-epidemiological study. *J Clin Epidemiol* 2018;102:1-11.
- Sanabria AJ, Pardo-Hernandez H, Ballesteros M, *et al.*; G-I-N Updating Guidelines Working Group and collaborators. The UpPriority tool was developed to guide the prioritization of clinical guideline questions for updating. *J Clin Epidemiol* 2020;126:80-92.

- Shekelle PG, Newberry SJ, Wu H, *et al.* Identifying signals for updating systematic reviews: a comparison of two methods. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2011.
- Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, *et al.* GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *J Clin Epidemiol* 2017;81:101-10.
- The ADAPTE Collaboration. The ADAPTE process: resource toolkit for guideline adaptation. Version 2.0. 2009. Disponibile all'indirizzo: <http://www.g-i-n.net> (ultimo accesso 7/12/2023)
- Tricco AC, Zarin W, Ghassemi M, *et al.* Same family, different species: methodological conduct and quality varies according to purpose for five types of knowledge synthesis. *J Clin Epidemiol* 2018;96:133-42.
- Tricco AC, Khalil H, Holly C, *et al.* Rapid reviews and the methodological rigor of evidence synthesis: a JBI position statement. *JBI Evid Synth* 2022;20(4):944-49.
- Vogel JP, Dowswell T, Lewin S, *et al.* Developing and applying a 'living guidelines' approach to WHO recommendations on maternal and perinatal health. *BMJ Glob Health* 2019;4(4):e001683.
- Yao X, Ma J, Wang Q, *et al.* A Comparison of AGREE and RIGHT: which clinical practice guideline reporting checklist should be followed by guideline developers? *J Gen Intern Med* 2020;35(3):894-9.

RACCOMANDAZIONI

COME INTERPRETARE LA FORZA DI UNA RACCOMANDAZIONE

GRADE utilizza una categorizzazione binaria della forza di una raccomandazione, che può quindi essere una raccomandazione *forte* o *condizionata* (Schünemann *et al.*, 2018).

Una raccomandazione *forte a favore* riflette la misura in cui il panel è sicuro che i benefici di un intervento superino gli effetti indesiderati per l'intero gruppo di pazienti per i quali è prevista la raccomandazione. Il caso opposto (effetti indesiderati superiori ai benefici) determina una raccomandazione *contro* l'intervento.

In una raccomandazione *condizionata* i benefici e i danni si bilanciano o sono incerti. In una raccomandazione *condizionata a favore*, il panel ha concluso che i benefici dell'adesione a una raccomandazione probabilmente superano gli effetti indesiderati, ma non vi è certezza dell'entità o della rilevanza di questo rapporto beneficio/danno. L'opposto vale per una raccomandazione *condizionata contro*. I motivi dell'incertezza possono essere diversi: l'assenza di prove di elevata qualità, la presenza di stime imprecise dei benefici o dei danni, l'incertezza o la variazione nella valutazione degli esiti da parte di individui diversi, benefici di modesta entità, benefici che potrebbero non valere i costi (compresi i costi di implementazione della raccomandazione).

Una raccomandazione *forte* comporta:

- *per i clinici*
la consapevolezza che la maggior parte dei pazienti deve ricevere l'intervento raccomandato.
- *per i pazienti*
(nel caso di questa LG, le donne in gravidanza)
la possibilità per la quasi totalità, correttamente informata, di comportarsi secondo quanto raccomandato e solo per una piccola parte di scegliere diversamente.
- *per i decisori*
la consapevolezza che la raccomandazione può essere adottata per l'utilizzo delle risorse. L'aderenza a questa raccomandazione potrebbe essere usata come criterio di qualità o indicatore di performance.
- *per i ricercatori*
la consapevolezza che la raccomandazione è supportata da prove di efficacia robuste o altri giudizi attendibili tali da rendere improbabile che ulteriori ricerche modifichino la direzione della raccomandazione; nei casi in cui una raccomandazione forte si basa su una qualità bassa o molto bassa delle prove, le nuove conoscenze prodotte da ulteriori ricerche potrebbero modificarla.

Una raccomandazione *condizionata* comporta:

- *per i clinici*
la necessità di considerare in modo completo e attento valori e preferenze dei pazienti che possono influenzare la scelta.

- *per i pazienti*
(nel caso di questa LG, le donne in gravidanza)
la possibilità per buona parte di loro, correttamente informata, di comportarsi secondo quanto raccomandato e per una buona percentuale di scegliere diversamente.
- *per i decisori*
la consapevolezza che occorre sviluppare discussione e coinvolgimento degli stakeholder.
- *per i ricercatori*
la consapevolezza della possibilità che a determinare una raccomandazione condizionata siano state lacune nelle conoscenze che ulteriori ricerche (in futuri aggiornamenti o adattamenti) potrebbero colmare.

Bibliografia

Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, *et al.* American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv.* 2018;2(22):3198-225.

ELENCO DELLE RACCOMANDAZIONI

Sezione 1. Informazione alle donne in gravidanza

1.1. QUESITO - Preferenze e bisogni

Quali sono le preferenze e i bisogni delle donne in gravidanza nei riguardi dell'informazione offerta?

Raccomandazioni

A tutte le donne in gravidanza deve essere offerta:

1. un'informazione basata su prove di efficacia, coerente e personalizzata che tenga conto della cultura della donna e che, oltre a informazioni sui rischi e sulla prevenzione di patologie, includa anche informazioni sulla fisiologia e sui fattori salutogenici.
2. una continuità informativa lungo l'intero percorso assistenziale, dal primo contatto fino con la/il professionista al puerperio, anche in caso di coinvolgimento di più figure professionali.
3. un'informazione offerta in una successione di incontri in presenza con professioniste e professionisti, da iniziare quanto più precocemente possibile in gravidanza, con la possibilità di accedere anche a materiale informativo, digitale e/o cartaceo, di verificata attendibilità.
4. un'informazione offerta con approccio comunicativo empatico e simmetrico, linguaggio comprensibile e garanzia di riservatezza; la durata degli incontri informativi, oltre a garantire gli opportuni chiarimenti, deve consentire alle donne di porre domande e assicurare un tempo adeguato per le risposte.
5. un'informazione che promuova la possibilità di confronto fra pari e con membri della comunità più ampia, in forme diverse, inclusi i gruppi di donne/coppie durante gli incontri di accompagnamento alla nascita, e che offra indicazioni sui gruppi di supporto disponibili.

raccomandazioni forti, livello complessivo di fiducia moderata

1.2. QUESITO - Contenuti e modalità

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?

Raccomandazioni

1. Una comunicazione individualizzata che preveda un contatto diretto con il professionista deve essere offerta a tutte le donne in gravidanza
2. Le modalità digitali di comunicazione devono essere considerate come un'efficace integrazione della comunicazione offerta dal professionista a livello individuale a ogni incontro prenatale

raccomandazioni forti, qualità delle prove bassa

Raccomandazioni

3. Il *counselling* da parte dei professionisti e/o il sostegno tra pari devono essere offerti a tutte le donne in gravidanza per favorire scelte consapevoli relative all'alimentazione neonatale e ridurre comportamenti a rischio
4. Informazioni coerenti, dettagliate e basate sulle prove di efficacia relative a danni, benefici e implicazioni di qualsiasi procedura assistenziale devono essere offerte a tutte le donne in gravidanza per favorire scelte consapevoli

raccomandazioni forti, qualità delle prove moderata

Sezione 2. Screening delle infezioni in gravidanza

2.1. Batteriuria asintomatica (*Asymptomatic Bacteriuria, ASB*)

QUESITI

- Alle donne in gravidanza dovrebbe essere offerto lo screening per batteriuria asintomatica?
- Nelle donne in gravidanza asintomatiche lo screening della batteriuria dovrebbe essere eseguito tramite urinocoltura oppure tramite esame delle urine standard?
- Nelle donne in gravidanza lo screening della batteriuria asintomatica tramite urinocoltura dovrebbe essere eseguito su un solo campione oppure su due campioni successivi?
- Nelle donne in gravidanza lo screening della batteriuria asintomatica dovrebbe essere offerto soltanto alla prima visita oppure ripetuto anche nei trimestri successivi?

Raccomandazione

1. Lo screening della batteriuria asintomatica non dovrebbe essere offerto a tutte le donne in gravidanza

raccomandazione condizionata, qualità delle prove bassa o molto bassa

La Raccomandazione 1 si fonda sulle prove di qualità molto bassa degli studi inclusi su screening di batteriuria asintomatica (ASB) in gravidanza. Gli eventi sono pochi, le stime degli effetti sono molto imprecise e il rapporto beneficio/danno dello screening risulta incerto. Le prove che indicano che il trattamento antibiotico in donne in gravidanza con diagnosi di ASB allo screening riduce modestamente l'incidenza di pielonefrite e il numero di neonati di basso peso alla nascita sono di bassa qualità e sono state prodotte prevalentemente oltre 30 anni fa, in setting con pratiche diagnostico-assistenziali verosimilmente molto diverse da quelle attuali.

Questa raccomandazione considera i benefici derivanti dal contenimento dell'utilizzo inappropriato di antibiotici che rappresenta l'intervento principale per prevenire l'insorgere e la diffusione della resistenza.

2.2. 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?

Raccomandazioni

1. Lo screening della *Chlamydia trachomatis*, effettuato con tecnica molecolare mediante tampone (endocervicale o vaginale o uretrale) o sulle urine, deve essere offerto alle donne in gravidanza con fattori di rischio riconosciuti, alla prima visita prenatale e durante il terzo trimestre.
2. Alle donne in gravidanza con infezione da *Chlamydia trachomatis* deve essere offerto il trattamento antibiotico

raccomandazioni forti, qualità delle prove molto bassa

2.3. Infezione da *Cytomegalovirus* (CMV)

QUESITO

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

Raccomandazioni

1. Lo screening sierologico dell'infezione da CMV deve essere offerto a tutte le donne in gravidanza con stato sierologico non noto o negativo (anticorpi IgG e IgM negativi) alla prima alla prima visita e comunque entro il primo trimestre e ripetuto ogni 4-6 settimane, se il primo esame risulta negativo (anticorpi IgG e IgM negativi) sino a 24 settimane di gravidanza.
2. Lo screening sierologico dell'infezione da CMV deve essere offerto in presenza di segni suggestivi di infezione fetale all'ecografia ostetrica e/o di sintomi materni suggestivi di infezione sintomatica da CMV, come sindrome simil-mononucleosica, malattia simil-influenzale oppure epatite indifferenziata.
3. Informazioni sull'infezione da CMV e sulle misure igieniche e i comportamenti in grado di ridurre il rischio di acquisizione dell'infezione devono essere offerte a tutte le donne in gravidanza, a quelle che intendono pianificarla e alle persone di loro fiducia, indipendentemente dallo stato sierologico e rischio di esposizione

raccomandazioni forti, qualità delle prove moderata-forte

2.4. Epatite B (*Hepatitis B Virus*, HBV)

QUESITI

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

Raccomandazione

1. Lo screening sierologico dell'epatite B mediante HBsAg + Ac anti-HBsAg + Ac anti-HBcAg o esame HBV- *reflex**, ove disponibile, deve essere offerto al primo contatto in gravidanza e nel terzo trimestre a tutte le donne non vaccinate contro HBV.

raccomandazione forte, qualità delle prove bassa

* Nei Livelli Essenziali di Assistenza (DPCM 12 gennaio 2017, Allegato 10 B), HBV-*reflex* viene definito come: Antigene HBsAg + Anticorpi anti-HBsAg + Anticorpi anti-HBcAg, includendo:

- Anticorpi anti-HBcAg IgM, se HBsAg e anti-HBcAg positivi
- Antigene HBeAg, se HBsAg positivo
- Anticorpi anti-HBcAg, se HBeAg negativo

La Raccomandazione 1 è sostenuta dalla elevata copertura vaccinale nella popolazione italiana e dalla disponibilità di trattamenti con un favorevole rapporto beneficio/danno nella riduzione del rischio di trasmissione fetoneonatale, rappresentati dalla terapia antivirale materna nel terzo trimestre e dalla vaccinazione e profilassi con immunoglobuline nel neonato da iniziare entro 12-24 ore dal parto.

Raccomandazione

2. La vaccinazione anti-HBV dovrebbe essere offerta alle donne in gravidanza non vaccinate in precedenza con *marker* di infezione da HBV negativi (HBsAg, Ac anti-HBsAg, Ac anti-HBcAg) e con fattori di rischio e/o conviventi con persona positiva a HBV.

raccomandazione condizionata, qualità delle prove molto bassa

Raccomandazione

3. La vaccinazione anti-HBV deve essere offerta dopo il parto a tutte le donne non vaccinate in precedenza e con *marker* di infezione da HBV negativi (HBsAg, Ac anti-HBsAg, Ac anti-HBcAg).

raccomandazione forte, qualità delle prove bassa

Le Raccomandazioni 2 e 3 sono sostenute:

- dalla limitata disponibilità di conoscenze sulla vaccinazione anti-HBV in gravidanza; in presenza di incertezza sul rapporto beneficio/danno del vaccino in gravidanza, l'intervento dovrebbe essere offerto dopo *counselling* alle donne con fattori di rischio e/o conviventi con persona positiva a HBV;
- dal favorevole rapporto beneficio/danno della vaccinazione anti-HBV al di fuori della gravidanza.

Raccomandazioni

4. Un *counselling* sui comportamenti che aumentano il rischio di infezione e trasmissione del virus del HBV deve essere offerto in gravidanza a tutte le donne a rischio, al loro partner e alle persone conviventi.
5. In caso di positività al test di screening, la donna in gravidanza deve essere indirizzata a un centro specialistico per l'esatta definizione dello stadio di infezione e per la presa in carico.

raccomandazione di buona pratica clinica

La Raccomandazione 4 è sostenuta dall'esperienza dei membri del panel ed è coerente con raccomandazioni prodotte da altre agenzie di salute pubblica (PHAC, 2014; ACOG, 2023).

2.5. Epatite C (*Hepatitis C Virus*, 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?

Raccomandazione

1. Lo screening sierologico dell'epatite C (HCV) deve essere offerto a tutte le donne nel terzo trimestre di gravidanza, indipendentemente dai fattori di rischio

raccomandazione forte, qualità delle prove bassa

Raccomandazione

2. In caso di positività al test di screening la donna in gravidanza deve essere indirizzata a un centro specialistico per la presa in carico.

raccomandazione di buona pratica clinica

In assenza di una terapia antivirale di provata sicurezza durante la gravidanza, la Raccomandazione 1 è sostenuta dal favorevole rapporto benefici/danni dello screening di HCV nel terzo trimestre che consente di identificare le donne che possono trarre beneficio dal trattamento antivirale dopo il parto, i nati che dovrebbero essere testati per infezione da HCV e avviati precocemente a follow-up.

2.6. Gonorrea

QUESITI

- Alle donne in gravidanza dovrebbe essere offerto lo screening per la gonorrea?
- Lo screening della gonorrea dovrebbe essere offerto a tutte le donne in gravidanza oppure solo alle donne a rischio?

Raccomandazione

1. Lo screening della *Neisseria gonorrhoea*, mediante tampone vaginale o endocervicale, deve essere offerto alle donne in gravidanza con fattori di rischio riconosciuti, alla prima visita prenatale e nel terzo trimestre

raccomandazione forte, qualità delle prove molto bassa

La Raccomandazione 1 riflette l'assenza di conoscenze sull'efficacia di screening e trattamento dell'infezione gonococcica nella riduzione di esiti perinatali avversi e attribuisce valore ai benefici di screening e trattamento nella popolazione a rischio di infezione.

2.7. Infezione da *Herpes Simplex Virus* (HSV)

QUESITI

- Alle donne in gravidanza dovrebbe essere offerto lo screening per l'*Herpes Simplex Virus*?
- Lo screening dell'*Herpes Simplex Virus* dovrebbe essere offerto a tutte le donne in gravidanza oppure solo alle donne a rischio?
- Alle donne in gravidanza con infezione da l'*Herpes Simplex Virus* dovrebbe essere offerto un trattamento antivirale?

Raccomandazione

1. Lo screening dell'infezione da HSV-1 e HSV-2 non deve essere offerto alle donne in gravidanza

raccomandazione forte, qualità delle prove moderata

La Raccomandazione 1 riflette l'assenza di conoscenze sull'efficacia dello screening dell'infezione da HSV asintomatica nella riduzione di esiti perinatali avversi e sui danni associati ai risultati falsi positivi e falsi negativi dei test.

Raccomandazione

2. La terapia antivirale dovrebbe essere offerta alle donne in gravidanza con primo episodio di herpes genitale

raccomandazione condizionata, qualità delle prove bassa

La Raccomandazione 2 si basa sulla disponibilità di una terapia efficace e sicura nel ridurre l'entità e la durata dei sintomi e ridurre la frequenza delle ricorrenze in prossimità del termine di gravidanza e il periodo di eliminazione del virus, anche se tale trattamento potrebbe non essere efficace nel prevenire la trasmissione verticale.

2.8. 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?

Raccomandazione

1. Lo screening sierologico dell'infezione da HIV deve essere offerto a tutte le donne in gravidanza alla prima visita prenatale e, in presenza di fattori di rischio, anche nel terzo trimestre.

raccomandazione forte, qualità delle prove bassa

La Raccomandazione 1 riflette l'assenza di conoscenze sull'efficacia dello screening nelle donne con fattori di rischio e attribuisce valore alla opportunità offerta dallo screening di programmare – per le donne in gravidanza risultate positive – gli interventi che si sono mostrati efficaci nel ridurre il rischio di trasmissione dell'infezione da madre a figlio.

2.9. Malattia di Chagas

QUESITI

- Alle donne in gravidanza dovrebbe essere offerto lo screening dell'infezione da *Trypanosoma cruzi* (Malattia di Chagas)?
- Lo screening dell'infezione da *Trypanosoma cruzi* dovrebbe essere offerto a tutte le donne in gravidanza oppure solo alle donne a rischio?
- Le donne in gravidanza con infezione da *Trypanosoma cruzi* dovrebbero ricevere un trattamento antiparassitario?

Raccomandazioni

1. Lo screening sierologico dell'infezione da *Trypanosoma cruzi* deve essere offerto alle donne in gravidanza a rischio* di infezione, nel primo trimestre o comunque alla prima visita prenatale nel caso sia effettuata successivamente.
2. Se non eseguito durante la gravidanza, lo screening deve essere offerto al momento del parto.
3. Lo screening deve essere eseguito con un singolo test sierologico altamente sensibile, preferibilmente in un laboratorio che abbia attivato un controllo di qualità esterno.
4. I test positivi devono essere confermati da un secondo test che utilizzi un antigene diverso.
5. In caso di discordanza tra i due test dovrà essere eseguito un terzo test (es. *Western blot*, WB) per confermare o escludere la diagnosi.
6. Al termine della gravidanza e dell'allattamento il trattamento antiparassitario deve essere offerto a tutte le donne risultate positive allo screening al termine della gravidanza e/o dell'allattamento, previa valutazione presso un centro di riferimento per la gestione delle malattie infettive.

raccomandazioni forti, qualità delle prove moderata

*Sono a rischio le donne:

- nate in uno dei 21 Paesi endemici per l'infezione (Argentina, Belize, Bolivia, Brasile, Cile, Colombia, Costa Rica, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Guyana, Guyana francese, Honduras, Messico, Nicaragua, Panama, Paraguay, Perù, Suriname, Uruguay, Venezuela) o nate da madre proveniente da uno di tali Paesi, e/o
- che hanno ricevuto trasfusioni di sangue in uno dei 21 Paesi endemici, e/o
- che hanno risieduto in uno dei 21 Paesi endemici per più di 6 mesi.

Le Raccomandazioni 1-5 si basano sulla possibilità di:

- affidare a centri di riferimento per la gestione delle malattie infettive in gravidanza la donna con test sierologico per *Trypanosoma cruzi* positivo per l'esecuzione di ulteriori accertamenti diagnostici;
- attivare un *counselling* multidisciplinare;
- garantire appropriata gestione, follow-up ed eventuale trattamento del bambino nato da madre con malattia di Chagas;
- estendere il test sierologico ai familiari di primo grado della donna e agli eventuali altri figli nati da precedenti gravidanze.

2.10. Rosolia

QUESITO

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

Raccomandazioni

1. Lo screening della rosolia non deve essere offerto alle donne in gravidanza
2. La vaccinazione anti-rosolia deve essere offerta nel post partum a tutte le donne che non abbiano documentazione di avvenuta vaccinazione con due dosi di vaccino o di pregressa infezione (donne suscettibili)
3. Informazioni su strategie di prevenzione della diffusione di rosolia nella popolazione, sulla esposizione in gravidanza, sulla gratuità dei test per verificare la suscettibilità e sulla vaccinazione in periodo preconcezionale devono essere offerte a tutte le donne in gravidanza.

raccomandazioni forti, qualità delle prove molto bassa

Le Raccomandazioni 1-3 sono sostenute da:

- il mutamento del quadro epidemiologico italiano, conseguente all'eliminazione della trasmissione endemica della rosolia in Italia dal 2021
- l'assenza di un trattamento che prevenga o riduca la trasmissione verticale in caso di infezione materna da rosolia in gravidanza
- la controindicazione alla vaccinazione in gravidanza e la sua indicazione in epoca preconcezionale

Per questa condizione, il CTS effettuerà un monitoraggio costante dei dati epidemiologici e della letteratura; la raccomandazione potrà essere modificata, coerentemente con nuove conoscenze e nuovi dati di popolazione eventualmente resi disponibili dal sistema di sorveglianza nazionale.

2.11. 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?

Raccomandazione

1. Lo screening sierologico della sifilide, da eseguire con test treponemici immunometrici o immunoenzimatici per la ricerca degli anticorpi (ELISA o EIA o CLIA o CMIA), deve essere offerto a tutte le donne in gravidanza alla prima visita prenatale e nel terzo trimestre. Un ulteriore test treponemico (TPHA) e un test non treponemico (RPR o VDRL) dovrebbero essere sempre utilizzati come *reflex* in caso di positività del test immunoenzimatico, al fine di confermare la diagnosi e definire lo stato di attività della malattia.

raccomandazione forte, qualità delle prove molto bassa

La Raccomandazione 1 è sostenuta dalla disponibilità di trattamenti con favorevole rapporto benefici/danni per la terapia della sifilide in gravidanza.

2.12. Infezione da Streptococco di gruppo B (SGB)

QUESITI

1. Alle donne in gravidanza dovrebbe essere offerto lo screening dell'infezione da streptococco di gruppo B?
2. Alle donne in gravidanza con infezione da streptococco di gruppo B dovrebbe essere offerto un trattamento antibiotico intraparto?
3. Alle donne in gravidanza con fattori di rischio per infezione da streptococco di gruppo B che non hanno eseguito lo screening dovrebbe essere offerto un trattamento antibiotico intraparto?

Raccomandazioni

1. Lo screening della colonizzazione da streptococco di gruppo B deve essere offerto a tutte le donne in gravidanza, indipendentemente dalla modalità di parto prevista, tra 36⁺⁰ e 37⁺⁶ settimane di gestazione, mediante l'esecuzione di un tampone vaginale e rettale e la coltura su terreno selettivo.
2. Un trattamento antibiotico intraparto deve essere offerto alle donne in gravidanza risultate positive allo screening
3. Un trattamento antibiotico intraparto deve essere offerto alle donne in gravidanza che non hanno eseguito lo screening e presentano fattori di rischio per infezione da streptococco di gruppo B.

raccomandazioni forti, qualità delle prove molto bassa

Le Raccomandazioni 1-3 attribuiscono valore alla possibilità di identificare, attraverso lo screening, le donne nelle quali il trattamento antibiotico intraparto è potenzialmente in grado di ridurre una infezione neonatale da SGB a esordio precoce (*Early Onset Disease*, EOD) e alla possibilità di ridurre il numero delle donne che arrivano al parto con tampone eseguito da oltre 5 settimane (considerato l'intervallo ottimale), considerando che, comunque, prima delle 37 settimane compiute, vi è indicazione alla profilassi antibiotica intraparto indipendentemente dal risultato dello screening.

2.13. 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 *Toxoplasma gondii* in una madre che sieroconverte in gravidanza?
- Le donne in gravidanza dovrebbero ricevere informazioni relative alla prevenzione primaria della toxoplasmosi?

Raccomandazioni

1. Lo screening sierologico della toxoplasmosi deve essere offerto a tutte le donne in gravidanza alla prima visita e ripetuto ogni 4-6 settimane, se il primo esame risulta negativo, fino al termine della gravidanza
2. Informazioni sulla toxoplasmosi e sulle misure igieniche e i comportamenti in grado di ridurre il rischio di acquisizione dell'infezione devono essere offerte a tutte le donne in gravidanza che risultano negative al test sierologico

raccomandazioni forti, qualità delle prove molto bassa

2.14. Tubercolosi (TB)

QUESITO

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

Raccomandazione

1. Lo screening dell'infezione tubercolare attraverso l'intradermoreazione di Mantoux o test IGRA deve essere offerto alle donne in gravidanza a rischio di infezione/riattivazione (donne provenienti da Paesi con incidenza di tubercolosi >100/100.000* e/o con limitato accesso alle cure e/o immunosopresse).

(raccomandazione forte, qualità delle prove bassa).

*Africa: Angola, Botswana, Burundi, Cameroon, Chad, Congo, Costa d'Avorio, eSwatini, Etiopia, Gabon, Gambia, Ghana, Guinea, Guinea Equatoriale, Guinea-Bissau, Kenya, Lesotho, Liberia, Madagascar, Malawi, Mozambico, Namibia, Nigeria, Repubblica Centrafricana, Repubblica Democratica del Congo, Repubblica Unita di Tanzania, São Tomé e Príncipe, Senegal, Sierra Leone, Sudafrica, Sudan del Sud, Uganda, Zambia, Zimbabwe; Americhe: Bolivia, Haiti, Perù; Europa: Groenlandia, Kirgizstan; Mediterraneo Orientale: Afghanistan, Djibouti, Pakistan, Somalia; Pacifico Orientale: Cambogia, Filippine, Isole Marshall, Kiribati, Laos, Mongolia, Nauru, Papua Nuova Guinea, Tuvalu, Vietnam; Sud-Est Asiatico: Bangladesh, Bhutan, India, Indonesia, Myanmar, Nepal, Repubblica Popolare Democratica di Corea, Thailandia, Timor Est.

La Raccomandazione 1 è sostenuta:

- dal basso tasso di incidenza di TB in Italia (<20/100.000);
- dalla concordanza con le raccomandazioni prodotte da altre agenzie di salute pubblica;
- dalla disponibilità di un trattamento sicuro in gravidanza.

Raccomandazione

2. In caso di positività di uno dei due test, la donna in gravidanza deve essere inviata presso un centro specialistico per la presa in carico.

(raccomandazione di buona pratica clinica).

2.15. 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?

Raccomandazione

1. Lo screening della vaginosi batterica non deve essere offerto alle donne in gravidanza asintomatiche e senza fattori di rischio identificati per parto pretermine

raccomandazione forte; qualità delle prove bassa o molto bassa

La Raccomandazione 1 è sostenuta dalle prove disponibili che indicano che in questa popolazione il trattamento non riduce il rischio di parto pretermine né altri esiti avversi materni e feto-neonatali.

Sezione 1
INFORMAZIONE ALLE DONNE IN GRAVIDANZA

ESPERTI E REVISORI ESTERNI

I membri del panel che hanno partecipato al sottogruppo che ha preliminarmente presi in esame i quesiti di questa sezione sono elencati nella Tabella 1.

Tabella 1. Sottogruppo di esperti per la sezione 1 Informazione alla donna in gravidanza

Nome	Profilo	Affiliazione
Giovanni Baglio	Epidemiologo	PNE, Rapporti internazionali, Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (Agenas)
Silvana Borsari	Ginecologa-Ostetrica	AUSL Modena
Renata Bortolus	Ginecologa-Ostetrica	Ufficio 9, Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria, Ministero della Salute
Irene Cetin	Ginecologa-Ostetrica	Università degli Studi di Milano
Grazia Colombo	Sociologa	Milano
Alessandra De Palma	Medico legale	IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico S. Orsola
Valeria Dubini	Epidemiologo	Azienda USL Toscana Centro, Firenze
Valeria Fava	Psicologa	Cittadinanzattiva
Annunziata Lapolla	Medico specialista in endocrinologia e malattie del metabolismo	Università degli Studi di Padova
Antonella Marchi	Ostetrica legale forense	Libera professionista, Milano
Antonella Nespoli	Ostetrica	Università degli Studi Milano-Bicocca, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza
Paola Serafini	Ostetrica	Azienda Ospedaliera universitaria S. Anna Torino
Antonella Toselli	Genetista	Libera professionista, Cuneo
Maria Vicario	Ostetrica	Consorzio Universitario Humanitas, Roma

I revisori esterni che hanno revisionato la bozza delle raccomandazioni della sezione 1, Informazione e sostegno alle donne in gravidanza, sono presentati in Tabella 2 con profilo professionale e affiliazione.

Tabella 2. Revisori esterni della sezione 1 Informazione alla donna in gravidanza

Nome	Profilo	Istituzione
Giovanna Bestetti	Psicopedagogista	Istituto Ricerca Intervento Salute, IRIS – Milano
Maria Rosaria Di Tommaso	Ginecologa-Ostetrica	Università degli Studi di Firenze
Enrico Ferrazzi	Ginecologo-Ostetrico	Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano
Stefania Fieni	Ginecologa-Ostetrica	Azienda Ospedaliera universitaria di Parma
Giancarlo Gargano	Neonatalogo	Azienda USL IRCCS Reggio Emilia

1.1. QUESITO - PREFERENZE E BISOGNI

Quali sono le preferenze e i bisogni delle donne in gravidanza nei riguardi dell'informazione offerta?

Le informazioni che le donne e i loro partner ricevono durante la gravidanza possono avere ricadute sia positive che negative sulla salute – intesa anche come benessere – tanto nell'immediato quanto a lungo termine, con possibili effetti anche sul feto/neonato/infante e sull'intera rete familiare. Ricevere un'informazione basata sulle prove è essenziale per permettere alle donne in gravidanza di fare scelte informate (NICE, 2021).

Metodi e interpretazione delle prove

Le conoscenze comprese nella linea guida “Antenatal care” sull'assistenza prenatale del NICE (NICE, 2021) sono state aggiornate attraverso una revisione sistematica della letteratura, replicando la strategia di ricerca sviluppata da NICE come descritto in Appendice 1. Sono stati inclusi gli studi qualitativi che indagavano i bisogni, le preferenze e le esperienze delle donne in gravidanza. Gli studi che valutavano congiuntamente le prospettive di donne in gravidanza, partner, familiari e professionisti sono stati inclusi utilizzando solo i dati concernenti le donne, considerato lo specifico focus del quesito su queste ultime. Per lo stesso motivo gli studi qualitativi che indagavano le prospettive di partner, familiari e professionisti sui bisogni informativi della donna in gravidanza sono stati esclusi.

La selezione della letteratura è stata effettuata su modello PICO modificato in ottica qualitativa: PICO (P: popolazione; I: fenomeno di interesse; Co: contesto di riferimento senza predefinizione degli esiti) (Tabella 3).

Tabella 3. PICO modificato in ottica qualitativa

Quesito	P	I	Co
Quali sono le preferenze e i bisogni delle donne nei riguardi dell'informazione offerta?	Donne in gravidanza e/o puerperio e/o fino a 5 anni dopo il parto	Preferenze e bisogni delle donne riguardanti almeno uno di questi aspetti: - contenuti - modalità - tempi dell'informazione su gravidanza, parto, puerperio	Paesi ad alto reddito

Sono stati identificati 45 studi qualitativi primari. Gli articoli inclusi nella sintesi quantitativa sono risultati 30 dopo strategia di campionamento basata su approccio a step (Ames *et al.*, 2019). Di questi, 16 sono stati inclusi indipendentemente dalla *richness of data score* (punteggio su ricchezza dei dati), in quanto portavano prospettive specifiche [passo 1 (n.10) + passo 2 (n.6) della strategia di campionamento] e 14 per *richness of data score* uguale o superiore a 4 (Page *et al.*, 2021) (Figura 1).

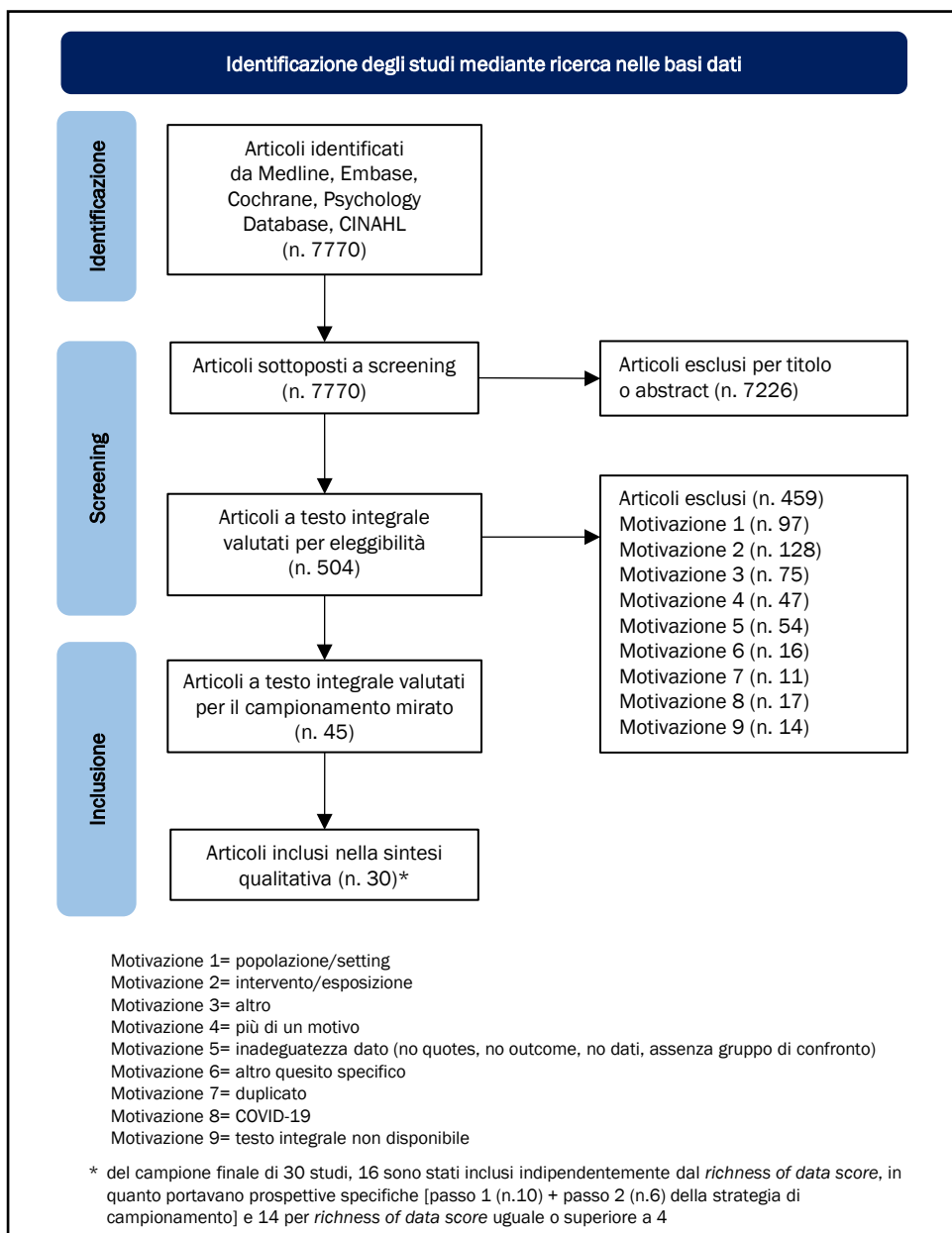


Figura 1. QUESITO 1.1 Preferenze e bisogni: diagramma di flusso del processo di selezione degli studi

Per selezionare la metodologia di sintesi più appropriata delle prove qualitative, anche tenendo in considerazione le limitate risorse disponibili, sono stati utilizzati i criteri RETREAT (Booth *et*

al., 2018). Tra gli strumenti disponibili è stata scelta una strategia di campionamento, realizzata replicando l'approccio a passi (*steps*) adottato in una metasintesi sulle informazioni riguardanti le vaccinazioni infantili (Ames *et al.*, 2019). Le tre fasi del processo di campionamento sono descritte nella loro sequenza temporale in Tabella 4. Successivamente, è stata prodotta una sintesi qualitativa originale dei risultati dei 30 studi campionati.

Tabella 4. Passi, criteri e risultati del campionamento degli studi qualitativi

Passo (step)	Criterio	Studi inclusi
1, o di massima diversificazione per momenti del percorso assistenziale	Campionare tutti gli studi focalizzati sulle informazioni riguardanti il periodo intra-partum e post-partum meno frequentemente incluse nei 45 studi, per assicurare la rappresentazione delle prospettive delle donne in tali ambiti	n. 10 (Boydell <i>et al.</i> , 2020; Christiansen <i>et al.</i> , 2021; Donelle <i>et al.</i> , 2021; Jefferson <i>et al.</i> , 2021; López-Toribio <i>et al.</i> , 2021; Myhre <i>et al.</i> , 2021; Pardell-Dominguez <i>et al.</i> , 2021; Taylor <i>et al.</i> , 2022; Volpato <i>et al.</i> , 2021; Williams <i>et al.</i> , 2022)
2, o di massima diversificazione delle sottopopolazioni	Campionare tutti gli studi aventi per oggetto di indagine sottopopolazioni specifiche (es. donne straniere, donne appartenenti a minoranze etniche, donne giovani) meno frequentemente incluse nei 45 studi, per assicurare la rappresentazione delle prospettive di tali sottogruppi	n. 6 (Collins <i>et al.</i> , 2021; Johnsen <i>et al.</i> , 2021; Kandasamy <i>et al.</i> , 2021; Rayment-Jones <i>et al.</i> , 2021; Stacey <i>et al.</i> , 2021; Strömmer <i>et al.</i> , 2021)
3, o di maggior ricchezza di dati (data score ≥ 4)	Campionare gli studi in grado di fornire approfondimenti sul fenomeno di interesse e consentire di interpretare meglio il significato e il contesto dei risultati, limitando l'inclusione alle ricerche con punteggio di ricchezza di dati ≥ 4 assegnato in base ai criteri descritti in Ames <i>et al.</i> , 2019) (Materiali supplementari)	n. 14 (Arreciado Marañón <i>et al.</i> , 2021; Coppell <i>et al.</i> , 2020; Daigle-Millan <i>et al.</i> , 2021; Daly <i>et al.</i> , 2022; Delaney & Singleton, 2020; Garcia <i>et al.</i> , 2021; Gauld <i>et al.</i> , 2022; Grenier <i>et al.</i> , 2021; Harrison <i>et al.</i> , 2020; Javanmardi <i>et al.</i> , 2020; Karafillakis <i>et al.</i> , 2021, McCarthy <i>et al.</i> , 2020; Murugesu <i>et al.</i> , 2021; Super & Wagemakers, 2021)

Valutazione della qualità degli studi inclusi

La qualità degli studi inclusi è stata valutata utilizzando la *check list* per studi qualitativi *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP) (CASP, 2018).

Analisi dei dati

È stata effettuata una analisi tematica (Braun & Clarke, 2006), realizzata mediante familiarizzazione con i dati di tutti gli studi inclusi, processo di *coding* e categorizzazione, identificazione dei temi e dei sottotemi tramite un processo iterativo. Il risultato finale è stato

raggiunto per consenso. La sintesi qualitativa può essere definita come sintesi tematica (Thomas & Harden, 2008).

Valutazione del livello di fiducia nei risultati della sintesi qualitativa

Successivamente all'analisi, il livello di fiducia in ogni singolo risultato della sintesi qualitativa è stato attribuito tramite GRADE-CERQual (Lewin *et al.*, 2018), utilizzando la piattaforma dedicata (<https://isoq.epistemonikos.org/>).

Risultati

Studi inclusi

Nei 30 studi inclusi (Materiali supplementari), la popolazione era rappresentata da donne in gravidanza e/o in puerperio e/o che avevano partorito nei 6 mesi - 5 anni precedenti.

Gli studi inclusi sono stati condotti:

- 6 nel Regno Unito (Boydell *et al.*, 2020; Harrison *et al.*, 2020; McCarthy *et al.*, 2020; Rayment-Jones *et al.*, 2021; Stacey *et al.*, 2021; Strømmer *et al.*, 2021);
- 6 negli USA (Collins *et al.*, 2021; Daigle Millan *et al.*, 2021; Delaney & Singleton, 2020; Garcia *et al.*, 2021; Jefferson *et al.*, 2021; Williams *et al.*, 2022);
- 3 in Spagna (Arreciado Marañón *et al.*, 2021; López-Toribio *et al.*, 2021; Pardell-Domínguez *et al.*, 2021);
- 3 in Canada (Donelle *et al.*, 2021; Grenier *et al.*, 2021; Kandasamy *et al.*, 2021);
- 2 in Danimarca (Christiansen *et al.*, 2021; Johnsen *et al.*, 2021); 2 in Nuova Zelanda (Coppell *et al.*, 2020; Gauld *et al.*, 2022);
- 1 in Irlanda (Daly *et al.*, 2022);
- 1 in Iran (Javanmardi *et al.*, 2020);
- 1 nei Paesi Bassi (Murugesu *et al.*, 2021); 1 in Norvegia (Myhre *et al.*, 2021);
- 1 in Svezia (Super & Wagemakers, 2021);
- 1 in Australia (Taylor *et al.*, 2022);
- 1 in Brasile (Volpato *et al.*, 2021);
- 1 studio multicentrico europeo in Francia, Germania, Italia e Regno Unito (Karafillakis *et al.*, 2021).

Gli obiettivi degli studi risultano variabili e non principalmente focalizzati sull'esplorazione di bisogni e preferenze delle donne riguardanti l'informazione ricevuta in gravidanza, a eccezione dello studio di Javanmardi *et al.*, 2020 (Materiali supplementari).

I metodi utilizzati per la raccolta dei dati sono prevalentemente interviste semi-strutturate e *focus group*, nello specifico:

- 5 studi hanno utilizzato *focus group* per raccogliere dati (Garcia *et al.*, 2021, Grenier *et al.*, 2021; Harrison *et al.*, 2020; López-Toribio *et al.*, 2021; Myhre *et al.*, 2021);
- 17 studi hanno utilizzato interviste semi-strutturate (Arreciado Marañón *et al.*, 2021; Boydell *et al.*, 2020; Collins *et al.*, 2021; Daigle-Millan *et al.*, 2021; Daly *et al.*, 2022; Delaney & Singleton, 2020; Gauld *et al.*, 2022; Javanmardi *et al.*, 2020; Jefferson *et al.*, 2021; Murugesu *et al.*, 2021; Pardell-Dominguez *et al.*, 2021; Rayment-Jones *et al.*, 2021; Strømmer *et al.*, 2021; Super & Wagemakers, 2021; Taylor *et al.*, 2022; Volpato *et al.*, 2021; Williams *et al.*, 2022);
- 1 studio ha utilizzato il *Citizens' jury approach* (Coppell *et al.*, 2020);
- 7 studi hanno raccolto dati utilizzando sia interviste che *focus group* (Christiansen *et al.*, 2021; Donelle *et al.*, 2021; Johnsen *et al.*, 2021; Kandasamy *et al.*, 2021; Karafillakis *et al.*, 2021; McCarthy *et al.*, 2020; Stacey *et al.*, 2021).

Studi esclusi

Le caratteristiche dei 15 studi esclusi nel processo di campionamento (Biviji *et al.*, 2021; Demirci *et al.*, 2020; Ely *et al.*, 2022; Fealy *et al.*, 2022; Findley *et al.*, 2020; Fuss *et al.*, 2022; Handler *et al.*, 2021; Hildreth *et al.*, 2021; Hocking *et al.*, 2020; Karafillakis *et al.*, 2021; Koleilat *et al.*, 2021; Piccinini-Vallis *et al.*, 2021; Sandborg *et al.*, 2021; Snyder *et al.*, 2020; Tinius *et al.*, 2021) sono riportate nei Materiali supplementari.

Qualità degli studi inclusi

La sintesi delle valutazioni di qualità CASP dei 30 studi inclusi è riportata nei Materiali supplementari.

Temi e sottotemi identificati

L'analisi tematica degli studi inclusi nel campione ha individuato 4 temi principali e 22 sottotemi.

Il livello di fiducia nei risultati della sintesi qualitativa (temi e sottotemi), valutato tramite GRADE-CERQual, è riportato sinteticamente nei Materiali supplementari. Alcuni esempi di *evidence profile* -tavole GRADE-CERQual per sottotemi sono riportate nei Materiali supplementari.

La mappa concettuale (Figura 2), tracciando l'interconnessione di temi e sottotemi, illustra la profonda relazione esistente fra le diverse dimensioni della informazione/comunicazione rivolta alle donne in gravidanza, travaglio/parto e puerperio.

Alcuni esempi di dati degli articoli originali a supporto dei vari temi e sottotemi descritti successivamente sono riportati nei Materiali supplementari.

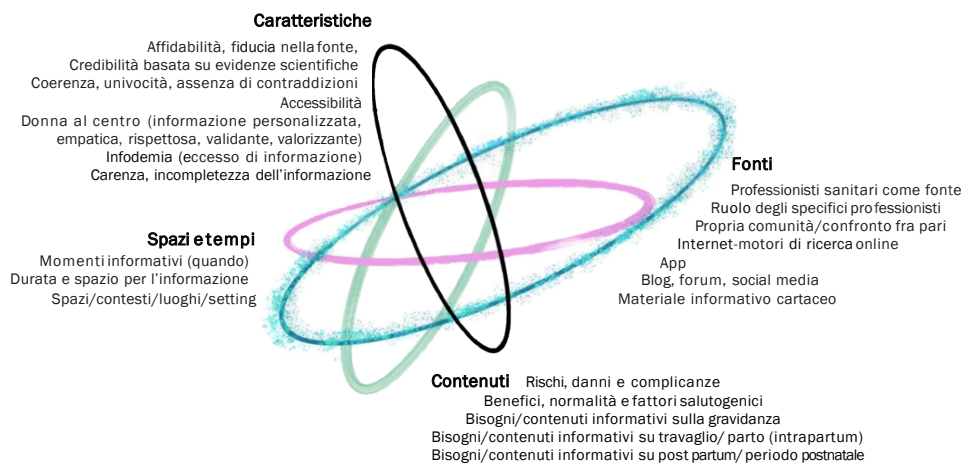


Figura 2. QUESITO 1.1 Preferenze e bisogni: mappa concettuale dei temi e sottotemi emersi dalla sintesi tematica

Tema 1. Fonti informative

Sottotema 1a. Professionisti sanitari come fonte di informazioni

Un totale di 14 studi (Arreciado Marañón *et al.*, 2021; Delaney & Singleton, 2020; Donelle *et al.*, 2021; Gauld *et al.*, 2022; Harrison *et al.*, 2020; Jefferson *et al.*, 2021; Kandasamy *et al.*, 2021; Karafillakis *et al.*, 2021; López-Toribio *et al.*, 2021; McCarthy *et al.*, 2020; Pardell-Dominguez *et al.*, 2021; Stacey *et al.*, 2021; Strömmer *et al.*, 2021; Volpato *et al.*, 2021) ha mostrato, con un livello di fiducia complessivo elevato, che i professionisti sanitari rappresentano per la maggior parte delle donne in gravidanza la fonte di informazione decisiva per le loro scelte. Non tutte però hanno esperienze positive della comunicazione con i professionisti; alcune non percepiscono come utili le informazioni ricevute e/o preferiscono utilizzare altre fonti come modalità principale.

Sottotema 1b. Ruolo degli specifici professionisti

Le prove disponibili non hanno solo evidenziato l'importanza decisiva dei professionisti sanitari come fonte informativa decisiva, ma anche il possibile diverso ruolo rivestito dai diversi professionisti. Quattro studi (Arreciado Marañón *et al.*, 2021; Gauld *et al.*, 2022; Kandasamy *et al.*, 2021; Stacey *et al.*, 2021) hanno mostrato, con un livello di fiducia complessivo moderato, che l'influenza del professionista sanitario in generale come persona chiave, o la preferenza per un tipo di professionista rispetto all'altro (es. medico *vs.* ostetrica) come fonte informativa, sembra dipendere anche da fattori culturali e di contesto. L'importanza che uno specifico professionista riveste sembra dipendere anche dal suo ruolo nel percorso assistenziale e dal contenuto informativo di interesse trattato. Fra tutte le figure professionali incontrate durante il percorso assistenziale, le ostetriche vengono spesso indicate come la fonte di informazione privilegiata.

Sottotema 1c. La propria comunità come fonte/confronto fra pari

Un totale di 15 studi (Christiansen *et al.*, 2021; Daigle Millan *et al.*, 2021; Delaney & Singleton 2020; Donelle *et al.*, 2021; Garcia *et al.*, 2021; Gauld *et al.*, 2022; Harrison *et al.*, 2020; Kandasamy *et al.*, 2021; McCarthy *et al.*, 2020; Murugesu *et al.*, 2021; Myhre *et al.*, 2021; Pardell-Dominguez *et al.*, 2021; Stacey *et al.*, 2021; Strømmer *et al.*, 2021; Super & Wagemakers 2021) ha mostrato, con livello di fiducia complessiva elevata, l'importanza per la donna della propria comunità/rete sociale e del confronto tra pari. Le donne ritengono anche i membri della propria sfera sociale, a partire dalla famiglia e dagli amici, come importanti fonti informative in grado di offrire loro elementi diversi da quelli ottenibili dal dialogo con i professionisti sanitari. Il confronto tra pari (es. altra donna in gravidanza o neo-mamma), sia all'interno della cerchia delle proprie conoscenze che al di fuori di essa, viene ricercato perché offre la possibilità di accedere a consigli realistici, prospettive alternative, rassicurazioni basate su esperienze di vita vissuta. Le informazioni provenienti dal confronto tra pari sono ritenute spesso più realistiche di quelle ricevute da altre fonti.

Tuttavia, molte donne ritengono il confronto tra pari o la comunicazione con amici e familiari non esaustivo per rispondere ai loro bisogni informativi; lo considerano anche una possibile fonte di confusione, in quanto può far emergere informazioni diverse da quelle date dai professionisti sanitari. Il confronto tra pari, quindi, spesso viene utilizzato come integrazione alla discussione con i professionisti.

Sottotema 1d. Internet-motori di ricerca online

L'uso di Internet per ricerca di informazioni attraverso siti o motori di ricerca è emerso in 20 studi (Christiansen *et al.*, 2021; Daigle Millan *et al.*, 2021; Daly *et al.*, 2022; Delaney & Singleton 2020; Donelle *et al.*, 2021; Garcia *et al.*, 2021; Gauld *et al.*, 2022; Grenier *et al.*, 2021; Harrison *et al.*, 2020; Javanmardi *et al.*, 2020; Jefferson *et al.*, 2021; Kandasamy *et al.*, 2021; Karafillakis *et al.*, 2021; López-Toribio *et al.*, 2021; McCarthy *et al.*, 2020; McCarthy *et al.*, 2020; Myhre *et al.*, 2021; Pardell-Dominguez *et al.*, 2021; Strømmer *et al.*, 2021; Super & Wagemakers, 2021), mostrando, con livello di fiducia complessivo moderato, che le donne in gravidanza utilizzano spesso Internet, in particolare Google come motore di ricerca, per trovare le informazioni di cui hanno bisogno. Internet rappresenta per loro una fonte informativa conveniente per una serie di caratteristiche quali accessibilità, quantità di informazioni disponibili, offerta di materiale educativo/supporti audio/visivi, privacy con cui esplorare temi ritenuti stigmatizzati, non affrontati o difficili da discutere con i professionisti sanitari.

La maggior parte delle donne in gravidanza usa Internet a integrazione o per verificare informazioni ricevute da altre fonti, in particolare dai professionisti.

Sottotema 1e. App

Otto studi (Christiansen *et al.*, 2021; Daigle Millan *et al.*, 2021; Donelle *et al.*, 2021; Grenier *et al.*, 2021; Johnsen *et al.*, 2021; Murugesu *et al.*, 2021; Stacey *et al.*, 2021; Super & Wagemakers 2021) hanno fatto emergere, con livello di fiducia complessivo moderato, che le App con informazioni su gravidanza/nascita/maternità sono utilizzate da molte donne. Le App sono spesso apprezzate per la possibilità di accedere a informazioni di varia natura e per alcuni degli specifici vantaggi che possono offrire (es. App con aree/informazioni per padri, possibilità di selezionare contenuti in lingua nativa), elementi tutti ritenuti utili per meglio comprendere terminologie mediche e per seguire sviluppi/tappe della gravidanza, parto e post partum in tempo reale.

Design e user-friendliness sono tra i fattori che sembrano influenzare l'uso di App; alcune donne apprezzano particolarmente l'opzione per l'attivazione delle notifiche di nuovi contenuti.

Le modalità di utilizzo di App risultano variabili, da esperienze di donne che hanno preferito utilizzare altri mezzi informativi, a donne che usano esclusivamente App per accedere a contenuti di loro interesse, ad altre per cui le App rappresentano una integrazione di altre fonti informative su gravidanza, parto e post partum.

Sottotema 1f. Forum, blog, social media

Dieci studi (Delaney & Singleton, 2020; Donelle *et al.*, 2021; Garcia *et al.*, 2021; Gauld *et al.*, 2022; Harrison *et al.*, 2020; Jefferson *et al.*, 2021; McCarthy *et al.*, 2020; Murugesu *et al.*, 2021; Stacey *et al.*, 2021; Strömmer *et al.*, 2021) hanno mostrato, con livello di fiducia complessiva elevato, che le donne in gravidanza consultano spesso forum, *blog e social media* trovando utili, in particolare, il poter accedere a esperienze di donne provenienti da contesti diversi e partecipare alle discussioni in gruppi online di piccola dimensione, centrati su argomenti specifici. Non tutte le donne usano questi mezzi in maniera interattiva e alcune preferiscono limitarsi a una consultazione passiva.

Le esperienze positive sono spesso legate a forum moderati da professionisti; per alcune donne, il confronto che avviene in forum, *blog e social media* porta a un aumento di preoccupazioni e ansie, specialmente quando sono trattati temi delicati (es. i sintomi di aborto spontaneo) in forum online di dimensioni grandi e/o senza la moderazione di professionisti.

Sottotema 1g. Materiale informativo cartaceo

Un totale di 17 studi (Boydell *et al.*, 2020; Christiansen *et al.*, 2021; Coppel *et al.*, 2020; Daigle Millan *et al.*, 2021; Donelle *et al.*, 2021; Gauld *et al.*, 2022; Grenier *et al.*, 2021; Jefferson *et al.*, 2021; Johnsen *et al.*, 2021; Kandasamy *et al.*, 2021; Karafillakis *et al.*, 2021; Myhre *et al.*, 2021; Pardell-Dominguez *et al.*, 2021; Stacey *et al.*, 2021; Super & Wagemakers, 2021; Taylor *et al.*, 2022; Williams *et al.*, 2022) ha fatto emergere, con livello di fiducia elevato, le prospettive delle donne in gravidanza riguardo all'uso di materiale informativo cartaceo. Le donne ricevono e consultano materiale informativo cartaceo, ma le percezioni circa la sua utilità sono variabili. Le donne trovano soprattutto utile l'uso di immagini, la possibilità di avere informazioni in lingua nativa e la struttura a messaggi chiave di brochure-opuscoli. Elementi negativi dell'uso di tali risorse sono l'eccessiva quantità con cui vengono forniti dai professionisti, spesso in sostituzione di un colloquio informativo e senza spiegazione, o con spiegazione non esaustiva, del loro contenuto. Molte donne ammettono di non aver letto gli opuscoli loro consegnati.

Manuali e libri di preparazione alla nascita sono ritenuti più utili per accedere a un ampio spettro di informazioni riguardanti momenti diversi del percorso nascita. Il materiale cartaceo è considerato dalla maggior parte delle donne in gravidanza uno strumento supplementare alle informazioni provenienti dai professionisti e, per alcune, un utile mezzo per verificare informazioni ricevute da altre fonti.

Tema 2. Caratteristiche dell'informazione

Sottotema 2a. Affidabilità, fiducia nella fonte

Un totale di 15 studi (Arreciado Marañón *et al.*, 2021; Collins *et al.*, 2021; Daigle Millan *et al.*, 2021; Donelle *et al.*, 2021; Gauld *et al.*, 2022; Kandasamy *et al.*, 2021; Karafillakis *et al.*, 2021; López-Toribio *et al.*, 2021; Murugesu *et al.*, 2021; Myhre *et al.*, 2021; Stacey *et al.*, 2021; Strømmer *et al.*, 2021; Super & Wagemakers, 2021; Volpato *et al.*, 2021; Williams *et al.*, 2022) ha mostrato, con livello di fiducia complessivo moderato, quanto la fiducia in chi fornisce l'informazione – sia esso un professionista o un'altra fonte – sia decisiva per le donne in gravidanza per poter prendere decisioni e trovare rassicurazioni sulla loro specifica condizione di salute (salute materno-fetale).

Alcune donne hanno fiducia nell'informazione ricevuta per il solo fatto che provenga da un professionista sanitario; molte invece ripongono fiducia nel professionista in base alla qualità della relazione costruita nel tempo e alla modalità di interazione comunicativa.

Le informazioni date da professionisti medici su temi specifici (es. trattamenti o vaccini) sono ritenute da alcune donne meno affidabili, in quanto a rischio di distorsioni legate a potenziali conflitti di interessi (es. rapporti con aziende farmaceutiche). Le fonti ritenute dalla maggior parte delle donne come meno affidabili in assoluto sono quelle provenienti dal *web* e dai *social media*; spesso le donne preferiscono verificare le informazioni provenienti da tali fonti durante il colloquio con il professionista o attraverso libri e manuali.

Sottotema 2b. Credibilità basata su evidenze e prove scientifiche

Un totale di 8 studi (Christiansen *et al.*, 2021; Daigle Millan *et al.*, 2021; Donelle *et al.*, 2021; Grenier *et al.*, 2021; Harrison *et al.*, 2020; McCarthy *et al.*, 2020; Stacey *et al.*, 2021; Strømmer *et al.*, 2021) ha mostrato, con livello di fiducia complessivo moderato, che le donne in gravidanza considerano necessario l'accesso a informazioni credibili. Tra gli elementi di credibilità dell'informazione ricevuta emergono il fatto che sia realistica, basata su prove di efficacia e/o proveniente da fonti ufficiali/certificate (es. organizzazioni, istituzioni sanitarie riconosciute). La difficoltà a valutare la credibilità delle informazioni ricevute, soprattutto se provenienti dal *web*/Internet, rappresenta per le donne una barriera a poter effettuare scelte consapevoli.

Sottotema 2c. Coerenza, univocità, assenza di contraddizioni

Altra caratteristica importante per le donne in gravidanza è la modalità con cui viene fornita l'informazione. Un totale di 7 studi (Arreciado Marañón *et al.*, 2021; Daigle Millan *et al.*, 2021; Grenier *et al.*, 2021; Harrison *et al.*, 2020; Stacey *et al.*, 2021; Super & Wagemakers, 2021; Taylor *et al.*, 2022) ha mostrato, con livello di fiducia complessivo elevato, che le donne desiderano ricevere informazioni e raccomandazioni chiare e coerenti. Ricevere messaggi e indicazioni contrastanti/contraddittorie rappresenta per loro non solo un segno di scarsa affidabilità/attendibilità del contenuto, ma anche della persona/mezzo di informazione. L'incoerenza delle informazioni provenienti da fonti diverse può disorientare le donne in gravidanza e rappresenta un ostacolo ad aderire a raccomandazioni cliniche.

Sottotema 2d. Accessibilità

Un totale di 11 studi (Boydell *et al.*, 2020; Delaney & Singleton, 2020; Harrison *et al.*, 2020; Jefferson *et al.*, 2021; Johnsen *et al.*, 2021; Karafillakis *et al.*, 2021; McCarthy *et al.*, 2020; Myhre *et al.*, 2021; Rayment-Jones *et al.*, 2021; Stacey *et al.*, 2021; Super & Wagemakers, 2021) ha mostrato, con livello di fiducia complessivo moderato, l'importanza per le donne in gravidanza che i contenuti informativi di cui hanno bisogno siano facilmente accessibili. L'accessibilità è intesa sia come possibilità di reperire le informazioni necessarie – inclusa la reperibilità di professionisti a cui chiedere chiarimenti e consigli – sia come possibilità di realmente comprendere il messaggio ricevuto. In tal senso, molte donne sottolineano l'importanza del linguaggio utilizzato, esprimendo una preferenza per un linguaggio chiaro, con termini semplici, possibilmente integrato con immagini, numeri o, in caso di informazioni scritte, altri elementi che ne agevolino la leggibilità.

Per le donne straniere in gravidanza l'accessibilità alle informazioni dipende anche da fattori linguistico-culturali (es. disponibilità di informazioni nella propria lingua nativa) che può non essere garantita dal solo accesso a un mediatore linguistico-culturale.

Sottotema 2e. La donna in gravidanza al centro (informazione personalizzata, empatica, rispettosa, validante, valorizzante)

Dieci studi (Collins *et al.*, 2021; Daigle Millan *et al.*, 2021; Daly *et al.*, 2022; Delaney & Singleton, 2020; Harrison *et al.*, 2020; López-Toribio *et al.*, 2021; Pardell-Dominguez *et al.*, 2021; Strömmer *et al.*, 2021; Super & Wagemakers, 2021; Williams *et al.*, 2022) hanno mostrato, con livello di fiducia complessivo moderato, quanto le donne in gravidanza desiderino ricevere una informazione personalizzata, in cui siano trattate come persone, adulte, con una comunicazione simmetrica, alla pari, senza paternalismi, dove sia riconosciuta e rispettata la loro capacità decisionale e siano considerate le loro emozioni, opinioni, competenze e background culturale. Per molte donne una informazione personalizzata e centrata sui loro bisogni è caratterizzata da un approccio empatico, gentile, rassicurante e da una 'connessione' con il professionista. Un'informazione che non abbia tali caratteristiche può esitare in un aumento di ansia e in una perdita di fiducia non solo nei riguardi di chi fornisce l'informazione, ma anche in loro stesse e nelle proprie competenze (*disempowerment*).

Sottotema 2f. Infodemia (eccesso di informazione)

L'impatto di una eccessiva quantità delle informazioni è emerso in 10 studi (Arreciado Marañón *et al.*, 2021; Christiansen *et al.*, 2021; Daigle Millan *et al.*, 2021; Daly *et al.*, 2022; Donelle *et al.*, 2021; Garcia *et al.*, 2021; Gauld *et al.*, 2022; Harrison *et al.*, 2020; McCarthy *et al.*, 2020; Murugesu *et al.*, 2021) che mostrano, con livello di fiducia complessivo elevato, che molte donne sperimentano un sovraccarico di informazioni riguardanti gravidanza, parto e/o post-partum dal quale si sentono sopraffatte, 'bombardate'. L'infodemia percepita, conseguenza di un eccesso di informazioni, spesso generiche e superficiali, qualunque sia la fonte (es. la quantità eccessiva di *brochure*, sia ante- che post-partum, o le informazioni nel web), genera o aumenta l'ansia e la confusione circa le raccomandazioni da seguire e non permette la ritenzione di concetti importanti per la salute materno-fetale. Alcune donne preferiscono affidarsi al proprio istinto per destreggiarsi in questa sovrabbondanza di informazioni; per altre diventa fondamentale il poter verificare accuratezza, provenienza e pertinenza del contenuto con persone o professionisti di fiducia.

Sottotema 2g. Carenza, incompletezza dell'informazione

Un totale di 16 studi (Arreciado Marañón *et al.*, 2021; Christiansen *et al.*, 2021; Coppel *et al.*, 2020; Daigle Millan *et al.*, 2021; Daly *et al.*, 2022; Delaney & Singleton, 2020; Gauld *et al.*, 2022; Grenier *et al.*, 2021; Harrison *et al.*, 2020; Johnsen *et al.*, 2021; Kandasamy *et al.*, 2021; Karafillakis *et al.*, 2021; López-Toribio *et al.*, 2021; Pardell-Dominguez *et al.*, 2021; Stacey *et al.*, 2021; Taylor *et al.*, 2022) ha mostrato, con livello di fiducia complessivo elevato, anche la presenza di esperienze opposte alle precedenti. Molte donne in gravidanza trovano le informazioni insufficienti o assenti, soprattutto in ambiti specifici. La carenza di informazione esita spesso in una disinformazione che può aumentare ansia, frustrazione e paura, facendo sentire parte di loro impreparata all'evento nascita.

Alcune donne in gravidanza percepiscono il non essere informate adeguatamente come risultato di una scelta (consapevole o inconsapevole) del professionista sanitario di omettere informazioni che non rispecchiano le proprie preferenze o valori. La carenza di informazioni non riguarda solo temi specifici, ma anche la disponibilità di strumenti utili (es. App, sistemi di monitoraggio della salute). Alcune donne riferiscono di non ricordare alcune informazioni e che queste carenze di memoria, più che l'assenza di informazione, può essere la causa di lacune informative.

Tema 3. Spazi e tempi dell'informazione

Sottotema 3a. Momenti informativi (quando)

Un totale di 13 studi (Boydell *et al.*, 2020; Donelle *et al.*, 2021; Garcia *et al.*, 2021; Gauld *et al.*, 2022; Grenier *et al.*, 2021; Harrison *et al.*, 2020; Kandasamy *et al.*, 2021; Karafillakis *et al.*, 2021; López-Toribio *et al.*, 2021; McCarthy *et al.*, 2020; Murugesu *et al.*, 2021; Myhre *et al.*, 2021; Taylor *et al.*, 2022; Williams *et al.*, 2022) ha mostrato, con livello di fiducia complessivo moderato, che le donne hanno bisogno di continuità informativa a partire dall'inizio della gravidanza fino al puerperio. Molte donne avrebbero preferito ricevere molte informazioni più precocemente in gravidanza, fin dal primo trimestre, e sottolineano l'importanza della ripetizione o del rinforzo degli stessi messaggi in più momenti del loro percorso (e, in caso di procedure, a ogni passaggio/*step*) e dell'utilità di promemoria (anche in forme diverse, es. su App) per poter comprendere veramente, sentirsi preparate all'evento nascita e poter fare scelte consapevoli. Altre sottolineano come, spesso, la tempistica delle informazioni sia per loro inappropriata, con informazioni fornite in momenti in cui è per loro difficile assimilare i messaggi (in particolare, durante il travaglio di parto).

Sottotema 3b. Durata e spazio per l'informazione

Cinque studi (Daly *et al.*, 2022; Gauld *et al.*, 2022; Karafillakis *et al.*, 2021; McCarthy *et al.*, 2020; Strømmer *et al.*, 2021) hanno fatto emergere, con livello complessivo di fiducia moderato, che le donne in gravidanza hanno bisogno di un colloquio con il professionista sanitario che non sia affrettato, ma di durata appropriata, per permettere la costruzione di un dialogo che permetta di prendere in esame dubbi, avere chiarimenti e porre le proprie domande. Per alcune donne la possibilità di porre domande è ancor più importante della durata in sé dell'interazione comunicativa e della offerta di risposte immediate.

Sottotema 3c. Spazi/contesti dell'informazione

Un totale di 6 studi (Christiansen *et al.*, 2021; Collins *et al.*, 2021; Garcia *et al.*, 2021; López-Toribio *et al.*, 2021; Stacey *et al.*, 2021; Strömmer *et al.*, 2021) ha mostrato, con livello complessivo di fiducia moderato, l'importanza per le donne in gravidanza del contesto e degli spazi in cui avviene la comunicazione.

Sebbene l'ambiente virtuale venga spesso considerato più accessibile, specialmente per le donne al primo trimestre o con figli, la maggior parte delle donne preferisce poter ricevere informazioni di persona, in presenza e all'interno di gruppi di accompagnamento alla nascita. La maggior parte delle donne esprime il bisogno di discutere informazioni in contesti "sicuri", in cui sia possibile la privacy, per potersi sentire libere di dialogare su ogni tema di interesse.

Molte donne preferiscono che il dialogo avvenga all'interno di gruppi piccoli e misti (es. nullipare e primipare), così da avere uno spazio di confronto tra vissuti e background diversi e all'interno dei propri servizi prenatali. Alcune donne straniere in gravidanza preferirebbero luoghi più vicini al territorio e comunità di appartenenza.

La possibilità di raggiungere agevolmente i luoghi anche attraverso mezzi pubblici di trasporto è ritenuto elemento favorente la partecipazione delle donne a appuntamenti informativi.

Tema 4. Contenuti informativi

I risultati della sintesi indicano le aree su cui le donne in gravidanza vorrebbero maggiori informazioni; i dettagli degli argomenti che le donne vorrebbero fossero trattati all'interno di tali aree – estratti dagli studi che hanno contribuito a questo tema – sono riportati nei Materiali supplementari.

Sottotema 4a. Rischi, danni e complicanze

Un totale di 9 studi (Arreciado Marañón *et al.*, 2021; Harrison *et al.*, 2020; Javanmardi *et al.*, 2020; Kandasamy *et al.*, 2021; Karafillakis *et al.*, 2021; López-Toribio *et al.*, 2021; Murugesu *et al.*, 2021; Super & Wagemakers, 2021; Williams *et al.*, 2022) ha mostrato, con livello complessivo di fiducia elevato, che le donne in gravidanza cercano informazioni sui rischi, impatto e complicanze possibili di una condizione, di un intervento/procedura, di un trattamento.

Per alcune donne in gravidanza la conoscenza di possibili esiti negativi funge da stimolo per cercare maggior supporto. Le informazioni sui rischi e possibili danni per il feto/neonato sono generalmente le fonti di maggior ansia e paure per le donne, con impatto consistente sulle loro scelte. Alcune di loro trovano l'informazione ricevuta sui rischi troppo focalizzata sul bambino e poco sulla madre e vorrebbero maggior considerazione.

Molte donne in gravidanza preferirebbero che i rischi fossero presentati in maniera meno standardizzata e che la comunicazione aiutasse a capire il rischio individuale specifico.

Sottotema 4b. Benefici, normalità e fattori salutogenici

Un totale di 11 studi (Arreciado Marañón *et al.*, 2021; Daly *et al.*, 2022; Delaney & Singleton, 2020; Donelle *et al.*, 2021; Grenier *et al.*, 2021; Javanmardi *et al.*, 2020; Jefferson *et al.*, 2021; Kandasamy *et al.*, 2021; Murugesu *et al.*, 2021; Stacey *et al.*, 2021; Volpato *et al.*, 2021) ha mostrato, con livello complessivo di fiducia moderato, che le donne in gravidanza desiderano comprendere

non solo i fattori e le condizioni di rischio, ma anche quelle ottimali, di normalità e di beneficio per la salute. Molte di loro sembrano cercare informazioni riguardanti fattori che sostengono e promuovono la salute sia materna che feto/neonatale sulla base delle proprie risorse (fattori salutogenici).

Molte donne in gravidanza basano su messaggi positivi e vantaggi percepiti (di un certo intervento, modello di cura o condizione) le proprie decisioni in ottica salutogenica ed esprimono perplessità quando la normalità presentata dai professionisti appare riflettere più consuetudini di pratica clinica che processi fisiologici.

Sottotema 4c. Bisogni e contenuti informativi relativi alla gravidanza

Un totale di 19 studi (Arreciado Marañón *et al.*, 2021; Christiansen *et al.*, 2021; Collins *et al.*, 2021; Coppel *et al.*, 2020; Daigle-Millan *et al.*, 2021; Delaney & Singleton, 2020; Donelle *et al.*, 2021; Garcia *et al.*, 2021; Gauld *et al.*, 2022; Grenier *et al.*, 2021; Javanmardi *et al.*, 2020; Jefferson *et al.*, 2021; Kandasamy *et al.*, 2021; Karafillakis *et al.*, 2021; Murugesu *et al.*, 2021; Rayment-Jones *et al.*, 2021; Stacey *et al.*, 2021; Strömmer *et al.*, 2021; Super & Wagemakers, 2021) mostra, con livello di fiducia complessivo moderato, che le donne in gravidanza hanno bisogno di una maggiore/più efficace informazione su numerosi argomenti riguardanti il periodo antenatale. Tra questi emergono temi quali i servizi/modelli assistenziali disponibili per le donne e come accedere a essi, i vaccini raccomandati in gravidanza, nutrizione/alimentazione, supplementazione, uso di alcool e farmaci, attività fisica, stili di vita e altri fattori salutari sia per la madre che per il feto, possibili disturbi in gravidanza e come affrontarli, aspetti dell'evoluzione della gravidanza (sia elementi di normalità che patologie), sviluppo del feto nelle varie fasi, test diagnostici raccomandati e disponibili, temi riguardanti la sfera sessuale. Alcune donne sottolineano come alcuni contenuti possano essere ritenuti tabù in alcune culture (es. la morte endouterina del feto), mentre avrebbero bisogno di comprendere e discutere tali argomenti.

Sottotema 4d. Bisogni e contenuti informativi relativi al periodo intra-partum

Un totale di 9 studi (Daly *et al.*, 2022; Delaney & Singleton, 2020; Donelle *et al.*, 2021; Harrison *et al.*, 2020; Javanmardi *et al.*, 2020; López-Toribio *et al.*, 2021; Murugesu *et al.*, 2021; Myhre *et al.*, 2021; Volpato *et al.*, 2021) ha mostrato, con livello di fiducia complessivo moderato, che le donne vorrebbero maggiori informazioni su vari aspetti del periodo intra-partum per poter essere meglio preparate al momento della nascita e poter fare scelte realmente informate.

Tra i vari temi di cui le donne percepiscono una carenza informativa emergono quelli relativi ai modelli assistenziali/servizi disponibili e al loro accesso e costi (es. parto a domicilio), evoluzione travaglio/parto (inclusi i tempi), procedure/interventi più frequentemente utilizzati, possibili scenari e varie modalità di parto e relativi pro e contro, gestione del dolore, come distinguere cosa è normale da eventuali deviazioni dalla normalità durante travaglio/nascita sia per la madre che per il bambino (es. aspetto, colore del bambino).

Sottotema 4e. Bisogni e contenuti informativi relativi al periodo post partum

Un totale di 11 studi (Boydell *et al.*, 2020; Christiansen *et al.*, 2021; Collins *et al.*, 2021; Coppel *et al.*, 2020; Daly *et al.*, 2022; Harrison *et al.*, 2020; Javanmardi *et al.*, 2020; Jefferson *et al.*, 2021; López-Toribio *et al.*, 2021; Pardell-Dominguez *et al.*, 2021; Taylor *et al.*, 2022) ha mostrato, con livello di fiducia complessivo moderato, che donne in gravidanza e neo-madri esprimono un

bisogno di maggiori e più efficaci informazioni riguardanti aspetti della vita postnatale, con maggiore *focus* sulla donna. Tra i molti temi emersi appare forte il bisogno di poter meglio comprendere elementi di transizione alla genitorialità, di informazioni circa azioni e servizi a sostegno di entrambe le figure genitoriali, di esperienze/vissuti con cui potersi confrontare. Altri argomenti includono la salute mentale nel post-partum, strategie di *coping* di stress e ansia, gestione del dolore post-partum, problemi relativi a specifiche condizioni (es. cure dopo taglio cesareo), allattamento e aspetti nutrizionali per il bambino fino allo svezzamento e aspetti nutrizionali a supporto della salute della madre, fasi dello sviluppo/crescita del neonato, metodi per favorire sonno e riposo, sessualità, contraccezione e intervalli tra gravidanze, salute del pavimento pelvico.

Confronto tra risultati in “Antenatal care” e risultati della sintesi qualitativa

Il raffronto fra i risultati della sintesi tematica e quelli emersi in “Antenatal care” (NICE, 2021) sono riportati in Tabella 8 (Appendice 11).

Raccomandazioni

A tutte le donne in gravidanza deve essere offerta:

1. un’informazione basata su prove di efficacia, coerente e personalizzata che tenga conto della cultura della donna e che, oltre a informazioni sui rischi e sulla prevenzione di patologie, includa anche informazioni sulla fisiologia e sui fattori salutogenici.
2. una continuità informativa lungo l’intero percorso assistenziale, dal primo contatto con la/il professionista al puerperio, anche in caso di coinvolgimento di più figure professionali.
3. un’informazione offerta in una successione di incontri in presenza con professioniste e professionisti, da iniziare quanto più precocemente possibile in gravidanza, con la possibilità di accedere anche a materiale informativo, digitale e/o cartaceo, di verificata attendibilità.
4. un’informazione offerta con approccio comunicativo empatico e simmetrico, linguaggio comprensibile e garanzia di riservatezza; la durata degli incontri informativi, oltre a garantire gli opportuni chiarimenti, deve consentire alle donne di porre domande e assicurare un tempo adeguato per le risposte.
5. un’informazione che promuova la possibilità di confronto fra pari e con membri della comunità più ampia, in forme diverse, inclusi i gruppi di donne/coppie durante gli incontri di accompagnamento alla nascita, e che offra indicazioni sui gruppi di supporto disponibili.

raccomandazioni forti, livello complessivo di fiducia moderata

Le donne in gravidanza hanno bisogno di una continuità informativa (la cui importanza richiama considerazioni simili al bisogno di continuità assistenziale) e di un dialogo costante con i

professionisti sanitari lungo tutto il percorso nascita, dal primo contatto in gravidanza fino al puerperio (*livello di fiducia moderato*).

Le donne in gravidanza hanno bisogno di un dialogo, preferibilmente di persona e faccia a faccia, in cui le proprie opinioni, competenze e scelte vengano considerate e valorizzate e in cui si tenga conto dell'unicità della propria situazione e del proprio *background* culturale. All'interno della relazione comunicativa, le donne vogliono essere trattate come interlocutori alla pari, con approcci empatici, rispettosi e linguaggio comprensibile (*livello di fiducia moderato*).

Le sole informazioni fornite dai professionisti sanitari non soddisfano tutti bisogni delle donne in gravidanza, che hanno la necessità di integrare i messaggi ricevuti con informazioni provenienti da altri fonti, quali membri della propria sfera sociale, risorse tecnologiche e online, forum di mamme moderate da professionisti e non, materiale informativo cartaceo (*livello di fiducia moderato*).

A influenzare le scelte delle donne in gravidanza e la loro aderenza a raccomandazioni cliniche è la fiducia nella persona e/o mezzo informativo, l'accessibilità e la credibilità dei contenuti di loro interesse (livello di fiducia moderato) e la coerenza dei messaggi ricevuti (*livello di fiducia elevato*).

Nonostante una cultura della nascita spesso basata sulla paura e sul rischio, le donne in gravidanza vogliono non solo conoscere e comprendere potenziali rischi, complicanze e/o danni per la salute di una specifica condizione, intervento o trattamento, ma desiderano anche conoscere gli aspetti di beneficio, i vantaggi e i fattori che promuovono e sostengono la salute (sia materna che fetale-neonatale), facendo emergere la necessità di un'ottica salutogenica nel dare informazioni (*livello di fiducia moderato*).

Le donne in gravidanza necessitano di spazi/contesti, tempi e approcci consoni in cui sentirsi libere di trattare qualsiasi argomento e avere la possibilità di porre domande (*livello di fiducia moderato*).

In molte occasioni le donne in gravidanza percepiscono un sovraccarico di informazioni, ma in altre rilevano una carenza di informazioni su molti argomenti ritenuti per loro fondamentali e che vorrebbero fossero trattati e ripetuti in diverse fasi del percorso assistenziale (*livello di fiducia elevato*).

In conclusione, le donne in gravidanza hanno bisogno di informazione e di una forma di comunicazione realmente personalizzate.

Bibliografia

- Ames H, Glenton C, Lewin S. Purposive sampling in a qualitative evidence synthesis: a worked example from a synthesis on parental perceptions of vaccination communication. BMC Med Res Methodol. 2019 Jan 31;19(1):26. doi: 10.1186/s12874-019-0665-4.
- Arreiciado Marañón A, Fernández-Cano MI, Montero-Pons L, Feijoo-Cid M, Reyes-Lacalle A, Cabedo-Ferreiro RM, Manresa-Domínguez JM, Falguera-Puig G. Understanding factors that influence the decision to be vaccinated against influenza and pertussis in pregnancy: A qualitative study. J Clin Nurs. 2022 Jun;31(11-12):1531-1546. doi: 10.1111/jocn.16006.
- Booth A, Noyes J, Flemming K, Gerhardus A, Wahlster P, van der Wilt GJ, Mozygemba K, Refolo P, Sacchini D, Tummers M, Rehfuss E. Structured methodology review identified seven (RETREAT)

- criteria for selecting qualitative evidence synthesis approaches. *J Clin Epidemiol*. 2018 Jul;99:41-52. doi: 10.1016/j.jclinepi.2018.03.003.
- Boydell N, Cooper M, Cameron ST, Glasier A, Coutts S, McGuire F, Harden J. Women's experiences of accessing postpartum intrauterine contraception in a public maternity setting: a qualitative service evaluation. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2020 Dec;25(6):465-473. doi: 10.1080/13625187.2020.1815006.
- Braun V, Clarke V. Using thematic analysis in psychology. *Qualitative Research in Psychology* 2006;3(2):77-101. doi: 10.1191/1478088706qp063oa
- CASP - Critical Appraisal Skills Programme (2023). CASP Qualitative Studies Checklist disponibile all'indirizzo: <https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/> (ultimo accesso 21/11/2023)
- Christiansen PK, Skjøth MM, Lorenzen LE, Draborg E, Vinter CA, Kjær T, Rothmann MJ. Barriers to a healthy postpartum lifestyle and the possibilities of an information technology-based intervention: A qualitative study. *Midwifery*. 2021 Jul;98:102994. doi: 10.1016/j.midw.2021.102994.
- Collins CC, Brown PL, Rice H, Bronson C, Cherney E, Farmer C, DeRigne L. Experiences of Black women during pregnancy: The meaning of perinatal support. *Am J Orthopsychiatry*. 2021;91(5):589-597. doi: 10.1037/ort0000557.
- Coppel KJ, Paterson H, Norton J, Jeffs E, Hay-Smith EJC. Using a citizens' jury approach to determine a good nutrition resource for pregnant women. *Public Health Nutr*. 2020 Aug;23(11):1916-1923. doi: 10.1017/S1368980020000452. ‘
- Daigle Millan K, Poccia S, Fung TT. Information seeking behaviors, attitudes, and beliefs about pregnancy-related nutrition and supplementation: A qualitative study among US women. *Nutr Health*. 2022 Dec;28(4):563-569. doi: 10.1177/02601060211038842.
- Daly D, Moran P, Wuytack F, Hannon S, Hannon K, Martin Y, Peoples M, Begley C, Newnham E. The maternal health-related issues that matter most to women in Ireland as they transition to motherhood - A qualitative study. *Women Birth*. 2022 Feb;35(1):e10-e18. doi: 10.1016/j.wombi.2021.01.013.
- Delaney AL, Singleton G. Information and relationship functions of communication between pregnant women and their health care providers. *Communication Studies* 2020;71:5:800-822. doi:10.1080/10510974.2020.1807376
- Donelle L, Hall J, Hiebert B, Jackson K, Stoyanovich E, LaChance J, Facca D. Investigation of digital technology use in the transition to parenting: qualitative study. *JMIR Pediatr Parent*. 2021 Feb 17;4(1):e25388. doi: 10.2196/25388.
- Garcia T, Duncanson K, Shrewsbury VA, Wolfson JA. A Qualitative study of motivators, strategies, barriers, and learning needs related to healthy cooking during pregnancy. *Nutrients*. 2021 Jul 13;13(7):2395. doi: 10.3390/nu13072395.
- Gauld N, Martin S, Sinclair O, Petousis-Harris H, Dumble F, Grant CC. Influences on pregnant women's and health care professionals' behaviour regarding maternal vaccinations: a qualitative interview study. *Vaccines*. 2022 Jan 4;10(1):76. doi: 10.3390/vaccines10010076.
- Grenier LN, Atkinson SA, Mottola MF, Wahoush O, Thabane L, Xie F, Vickers-Manzin J, Moore C, Hutton EK, Murray-Davis B. Be healthy in pregnancy: exploring factors that impact pregnant women's nutrition and exercise behaviours. *Matern Child Nutr*. 2021 Jan;17(1):e13068. doi: 10.1111/mcn.13068.
- Harrison V, Moore D, Lazard L. Supporting perinatal anxiety in the digital age; a qualitative exploration of stressors and support strategies. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020 Jun 17;20(1):363. doi: 10.1186/s12884-020-02990-0.

- Javanmardi M, Noroozi M, Mostafavi F, Ashrafi-Rizi H. Exploring women's health information needs during pregnancy: a qualitative study. *J Family Reprod Health*. 2020 Dec;14(4):252-258. doi: 10.18502/jfrh.v14i4.5209.
- Jefferson UT, Bloom TL, Lewis KR. Infant feeding exposure and personal experiences of african american mothers. *Breastfeed Med*. 2021 Feb;16(2):124-130. doi: 10.1089/bfm.2020.0073.
- Johnsen H, Christensen U, Juhl M, Villadsen SF. Implementing the MAMA ACT intervention in Danish antenatal care: a qualitative study of non-Western immigrant women's and midwives' attitudes and experiences. *Midwifery*. 2021 Apr;95:102935. doi: 10.1016/j.midw.2021.102935.
- Kandasamy S, Nguyen L, Desai D, Anand SS, Sherifali D, de Souza RJ. Barriers to, and facilitators of, lifestyle changes to prevent gestational diabetes: an interpretive description of South Asian women and health-care providers living and working in Southern Ontario, Canada. *Can J Diabetes*. 2021 Mar;45(2):144-154. doi: 10.1016/j.cjcd.2020.07.001.
- Karafilakis E, Paterson P, Larson HJ. 'My primary purpose is to protect the unborn child': Understanding pregnant women's perceptions of maternal vaccination and vaccine trials in Europe. *Vaccine*. 2021 Sep 15;39(39):5673-5679. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.07.099.
- Lewin S, Booth A, Glenton C, Munthe-Kaas H, Rashidian A, Wainwright M, Bohren MA, Tunçalp Ö, Colvin CJ, Garside R, Carlsen B, Langlois EV, Noyes J. Applying GRADE-CERQual to qualitative evidence synthesis findings: introduction to the series. *Implement Sci*. 2018 Jan 25;13(Suppl 1):2. doi: 10.1186/s13012-017-0688-3.
- López-Toribio M, Bravo P, Lluçà A. Exploring women's experiences of participation in shared decision-making during childbirth: a qualitative study at a reference hospital in Spain. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021 Sep 17;21(1):631. doi: 10.1186/s12884-021-04070-3.
- McCarthy R, Byrne G, Brett A, Choucri L, Ormandy P, Chatwin J. Midwife-moderated social media groups as a validated information source for women during pregnancy. *Midwifery*. 2020 Sep;88:102710. doi: 10.1016/j.midw.2020.102710.
- Murugesu L, Damman OC, Derksen ME, Timmermans DRM, de Jonge A, Smets EMA, Franssen MP. Women's participation in decision-making in maternity care: a qualitative exploration of clients' health literacy skills and needs for support. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jan 27;18(3):1130. doi: 10.3390/ijerph18031130.
- Myhre EL, Lukasse M, Reigstad MM, Holmstedt V, Dahl B. A qualitative study of Norwegian first-time mothers' information needs in pre-admission early labour. *Midwifery*. 2021 Sep;100:103016. doi: 10.1016/j.midw.2021.103016.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
- Pardell-Dominguez L, Palmieri PA, Dominguez-Cancino KA, Camacho-Rodriguez DE, Edwards JE, Watson J, Leyva-Moral JM. The meaning of postpartum sexual health for women living in Spain: a phenomenological inquiry. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021 Jan 28;21(1):92. doi: 10.1186/s12884-021-03578-y.
- Rayment-Jones H, Harris J, Harden A, Silverio SA, Turienzo CF, Sandall J. Project20: interpreter services for pregnant women with social risk factors in England: what works, for whom, in what circumstances, and how? *Int J Equity Health*. 2021 Oct 24;20(1):233. doi: 10.1186/s12939-021-01570-8.

- Stacey T, Haith-Cooper M, Almas N, Kenyon C. An exploration of migrant women's perceptions of public health messages to reduce stillbirth in the UK: a qualitative study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021 May 20;21(1):394. doi: 10.1186/s12884-021-03879-2.
- Strömmer S, Weller S, Morrison L, Soltani H, Stephenson J, Whitworth M, Rundle R, Brewin J, Poston L, Lawrence W, Barker M. Young women's and midwives' perspectives on improving nutritional support in pregnancy: 'The babies, eating, and Lifestyle in adolescence (BELLA)' study. *Soc Sci Med*. 2021 Apr;274:113781. doi: 10.1016/j.socscimed.2021.113781.
- Super S, Wagemakers A. Understanding empowerment for a healthy dietary intake during pregnancy. *Int J Qual Stud Health Well-being*. 2021 Dec;16(1):1857550. doi: 10.1080/17482631.2020.1857550.
- Taylor RAM, Yang JM, Cheney K, Black K. Short interpregnancy interval: circumstance or choice? *BMJ Sex Reprod Health*. 2022 Apr;48(2):110-116. doi: 10.1136/bmj.srh-2021-201269.
- Thomas J, Harden A. Methods for the thematic synthesis of qualitative research in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2008 Jul 10;8:45. doi: 10.1186/1471-2288-8-45.
- Volpato F, Costa R, Brüggemann OM, Monguilhott JJDC, Gomes IEM, Colossi L. Information that (de)motivate women's decision making on Planned Home Birth. *Rev Bras Enferm*. 2021 Jun 4;74(4):e20200404. doi: 10.1590/0034-7167-2020-0404.
- Williams AC, Martinez LI, Garrison A, Frost CJ, Gren LH. Factors leading to satisfaction with counseling for Labor after Cesarean among Latina women in the United States. *Birth*. 2022 Mar;49(1):71-79. doi: 10.1111/birt.12575.

1.2. QUESITO - CONTENUTI E MODALITÀ

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?

La gravidanza rappresenta una finestra temporale durante la quale trasmettere informazioni relative alla promozione della salute e, per questo motivo, risulta prioritario identificare modalità, contenuti e tempi efficaci nel favorire scelte consapevoli in gravidanza, dopo la nascita e in puerperio.

Le informazioni possono essere fornite con differenti modalità: a livello individuale e/o di coppia a ogni incontro prenatale (bilancio di salute ostetrico) o in gruppo, durante gli incontri di accompagnamento alla nascita; in presenza o da remoto; verbalmente o in forma scritta attraverso l'uso di materiale cartaceo (volantini, opuscoli, ecc.) o di strumenti digitali (App, siti Internet, ecc.). Rispetto ai contenuti e ai tempi, le informazioni possono essere personalizzate in relazione alle richieste e desideri della donna/coppia oppure standardizzate e calendarizzate rispetto a schemi predefiniti.

Metodi e interpretazione delle prove

Il quesito 2 della sezione 1 considera modalità, tempi e contenuti dell'informazione. In questa linea guida, la valutazione degli studi per l'elaborazione delle raccomandazioni sulla frequenza delle visite prenatali è affrontata nel quesito specifico "Con quale frequenza e modalità si devono effettuare le visite prenatali?". Allo stesso modo; i contenuti specifici dell'informazione vengono presi in considerazione nei quesiti dedicati, nelle sezioni che riguardano gli stili di vita e la diagnosi prenatale delle trisomie 21 (Sindrome di Down), 18 (Sindrome di Edwards), 13 (Sindrome di Patau) e gli screening delle anomalie fetali strutturali. Queste sezioni saranno incluse nella seconda parte della LG, di pubblicazione successiva al presente documento.

Interpretazione delle prove in "Antenatal care"

Nella linea guida "Antenatal care" di NICE (NICE, 2021) è compresa una revisione sistematica della letteratura che include 8 studi clinici controllati randomizzati (*Randomized Controlled Trials*, RCT), per un totale di 9 pubblicazioni (Andersson *et al.*, 2013; Brixval *et al.*, 2016; Björklund *et al.*, 2013; Chi *et al.*, 2016; de Leeuw *et al.*, 2019; Graham *et al.*, 2000; Koushede *et al.*, 2017; Svensson *et al.*, 2009; Yee *et al.*, 2014). Due pubblicazioni (Brixval *et al.*, 2016; Koushede *et al.*, 2017) riportano esiti differenti di un medesimo RCT.

Gli interventi informativi offerti alle donne in gravidanza, differenti per modalità, contenuti e tempi, vengono descritti in 5 confronti:

- Confronto A – Interventi informativi di gruppo *vs.* interventi informativi individuali;
- Confronto B – Interventi informativi *face to face* supportati da informazioni digitali *vs.* solo interventi informativi *face to face*;

- Confronto C – Materiale (strumenti) informativo sotto forma di opuscoli integrato da informazioni digitali *vs.* solo materiale (strumenti) informativo sotto forma di opuscoli;
- Confronto D – Programma *Having a baby* avanzato (apprendimento di gruppo e discussioni) *vs.* Programma *Having a baby* standard (apprendimento basato su lezioni frontali e utilizzo di video);
- Confronto E – Divulgazione di informazioni in piccoli gruppi *vs.* divulgazione di informazioni in grandi gruppi.

Gli studi hanno considerato esiti diversi, indagati con strumenti diversi: l'aumento del livello di conoscenza del tema per cui si sono ricevute informazioni, il livello di ansia, l'aver fiducia in sé stesse, il sentirsi pronte per il parto e la soddisfazione rispetto alle informazioni ricevute.

Confronto A – Interventi informativi di gruppo *vs.* interventi informativi individuali

Sono stati inclusi due RCT (Andersson *et al.*, 2013; Chi *et al.*, 2016) che hanno rilevato un aumento statisticamente significativo della conoscenza a 1 e 2 mesi dall'intervento informativo nel gruppo di donne in gravidanza che hanno ricevuto un intervento individuale rispetto a quelle che lo hanno ricevuto in gruppo. Un aumento statisticamente significativo del livello di fiducia in sé stesse a due mesi dall'intervento informativo è stato osservato nelle donne che avevano ricevuto un'informazione individuale rispetto a quelle che avevano ricevuto l'informazione in gruppo, senza alcuna differenza ad un mese. Entrambi gli studi non riportano differenze fra i due gruppi rispetto agli altri esiti considerati (soddisfazione rispetto alle informazioni e sentirsi preparate per il parto). Tra gli interventi informativi offerti in gruppo, uno studio ha confrontato l'effetto delle informazioni fornite in un gruppo piccolo *vs.* un gruppo più ampio, non riportando alcuna differenza per ognuno degli esiti indagati (fiducia in sé stesse e livelli di ansia).

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). Uno studio (De Leeuw *et al.*, 2019) ha dimostrato un aumento statisticamente significativo della conoscenza subito dopo l'intervento e a 23 giorni nel gruppo che aveva ricevuto, oltre all'intervento informativo *face to face*, anche il supporto di informazioni digitali; questa differenza non è stata confermata in nessuno degli altri due studi inclusi. Gli studi inclusi non riportano differenze nei due gruppi rispetto agli altri esiti considerati (livello di ansia e soddisfazione rispetto alle informazioni).

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

Nell'unico studio incluso (Graham *et al.*, 2000) non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi per nessuno degli esiti considerati (livello di ansia e livello di conoscenze).

Confronto D – Programmi *Having a baby* avanzato vs. *Having a baby* standard

Uno studio (Svensson *et al.*, 2009) ha confrontato il programma *Having a baby* avanzato, basato sull'apprendimento di gruppo e discussioni, vs. il programma *Having a baby* standard, basato sulla proposta di lezioni frontali e video. È stato osservato un aumento, in misura statisticamente significativa, del livello di fiducia in sé stesse nelle donne del gruppo programma avanzato rispetto alle donne del gruppo programma standard. Lo studio non riporta alcune differenze nei due gruppi rispetto agli altri esiti considerati (livello di ansia e soddisfazione rispetto alle informazioni).

Confronto E – Divulgazione di informazioni in piccoli gruppi vs. divulgazione di informazioni in grandi gruppi

È stato incluso uno studio i cui risultati sono stati presentati in due differenti pubblicazioni (Brixval *et al.*, 2016; Koushede *et al.*, 2017). Gli studi non riportano alcune differenze fra i due gruppi rispetto agli esiti considerati (livello di ansia e livello di fiducia in sé stesse).

La qualità delle prove incluse in “Antenatal care” (NICE, 2021) per valutare l'efficacia di approcci diversi nella divulgazione di informazioni in gravidanza varia da alta a molto bassa, con la maggior parte delle prove definite di qualità moderata o bassa. Le principali criticità derivano dall'imprecisione circa la stima degli effetti in molti degli esiti considerati.

Interpretazione delle prove selezionate per questo aggiornamento

Per aggiornare le conoscenze disponibili in “Antenatal care” (NICE, 2021) è stata condotta una revisione sistematica ristretta agli studi sull'efficacia di diverse modalità comunicative con cui viene offerta l'informazione alle donne in gravidanza, limitata a RCT e revisioni sistematiche di RCT con metanalisi – che rappresentano il disegno di studio adeguato alla valutazione di efficacia – replicando la stringa di ricerca NICE, con limiti temporali 01/01/2020 - 31/12/2022 (Materiali supplementari).

Gli studi inclusi (Figura 1) (Page *et al.*, 2021) sono rappresentati da 6 revisioni sistematiche di RCT con metanalisi (Maleki *et al.*, 2021; Buckland *et al.*, 2021; Ujhelyi Gomez *et al.*, 2021; Parsons *et al.*, 2021; Rhodes *et al.*, 2020; Saragih *et al.*, 2022) e 5 RCT (Coleman *et al.*, 2021; Sandborg *et al.*, 2021; Glanz *et al.*, 2020; Paz Y Mino *et al.*, 2020, Wen *et al.*, 2020) (Materiali supplementari).

Rispetto alla modalità comunicativa, gli studi inclusi sono stati categorizzati in:

- Confronto 1 – Interventi digitali vs. standard care
 - Confronto 1.1 – Interventi digitali, specifico *MiQuit* vs. standard care,
 - Confronto 1.2 – Interventi digitali, specifico *HealthyMoms* App vs. standard care,
 - Confronto 1.3 – Interventi digitali, specifico *Vaccines and Your Baby* (VAYB) vs. Untailored-UT e standard care,
 - Confronto 1.4 – Interventi digitali, specifico SMS vs. standard care;
- Confronto 2 – Interventi educativi-counselling vs. standard care
 - Confronto 2.1 – Intervento di supporto telefonico vs. standard care,
 - Confronto 2.2 – *Counselling* “esteso” vs. standard care.

I risultati del Confronto 1 – Interventi digitali vs. standard care integrano i risultati dei confronti B e C in “Antenatal care” (NICE, 2021). Il Confronto 2, invece, non è compreso in “Antenatal care”.

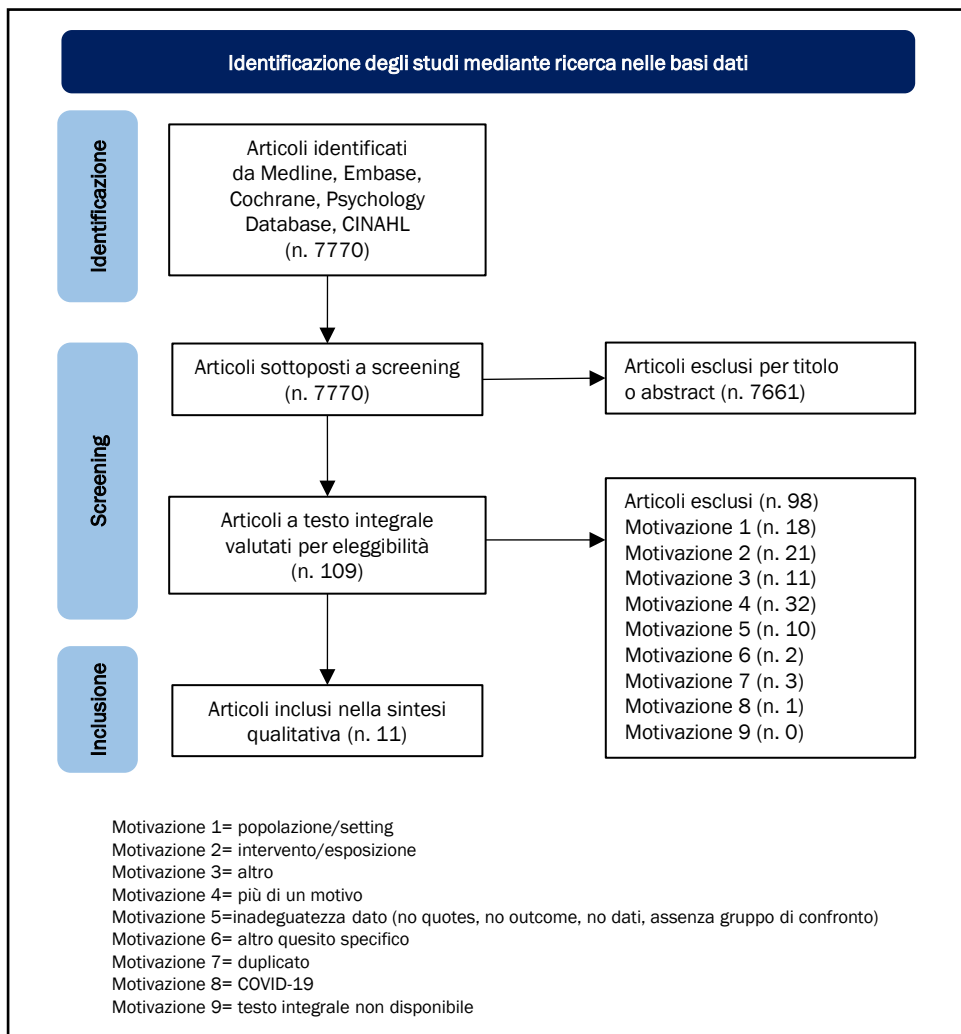


Figura 1. QUESITO 1.2 Contenuti e modalità: diagramma di flusso del processo di selezione degli studi

Confronto 1 - Interventi digitali vs. standard care

Sono stati inclusi 6 studi, rappresentati da due revisioni sistematiche con metanalisi (Parsons *et al.*, 2021; Rhodes *et al.*, 2020) che considerano 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 revisione sistematica con metanalisi di Parsons *et al.*, 2021 valuta l'efficacia di interventi informativi digitali per aumentare i tassi di vaccinazione contro l'influenza in donne in gravidanza e include dieci studi, nove RCT e uno studio osservazionale retrospettivo, condotti in Paesi a reddito elevato. Viene definito 'intervento digitale' qualsiasi intervento erogato direttamente tramite dispositivi digitali o per via digitale, finalizzato a modificare il comportamento vaccinale delle donne in gravidanza. Sono inclusi: messaggi di testo (messaggi di testo, video o audio), interventi via Internet (siti web, *iBook*, App o siti di social media) e altre strategie digitali. La maggior parte degli studi inclusi (n. 6) hanno valutato come "interventi digitali" i messaggi di testo, due studi i video, uno studio i siti internet o social media e uno l'utilizzo di una App specifica. Gli interventi sono stati erogati *face to face* in tre studi, da remoto negli altri sette. La metanalisi non rileva una differenza, in misura statisticamente significativa, del tasso di vaccinazione contro l'influenza nelle donne in gravidanza che hanno ricevuto intervento digitale (gruppo intervento) rispetto a quelle che hanno ricevuto standard care (gruppo controllo). L'effetto è maggiore, ma ancora statisticamente non significativo, se si considera l'analisi di sensibilità condotta sui soli studi considerati a basso rischio di *bias* (n. 5). Dalla metanalisi i messaggi di testo risultano essere meno efficaci delle altre modalità digitali considerate (video, social media e *iBook*).

La revisione sistematica con metanalisi di Rhodes *et al.* (2020) valuta l'efficacia di interventi informativi digitali per ridurre l'aumento ponderale in gravidanza e include undici studi, quattro RCT e sette studi randomizzati pilota o studi di fattibilità, condotti in Paesi a reddito elevato. Gli interventi digitali considerati negli studi inclusi sono: messaggi di testo (n. 4 studi), video (n. 2 studi), App (n. 1 studio) siti internet o social media (n. 1 studio). I contenuti trattati sono relativi a dieta e attività fisica (n. 5 studi), solo attività fisica (n. 4 studi), solo dieta (n. 2 studi). La metanalisi non rileva una differenza, in misura statisticamente significativa, dell'aumento ponderale in gravidanza nelle donne che hanno ricevuto un intervento digitale (gruppo intervento) rispetto a quelle che hanno ricevuto standard care (gruppo controllo).

Confronto 1.1 – Interventi digitali, specifico *MiQuit* vs. standard care

Uno studio (Coleman *et al.*, 2021) valuta l'efficacia di un intervento digitale specifico (*MiQuit*) – in cui vengono fornite informazioni sul fumo in gravidanza – *vs.* standard care per 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 è maggiore all'inizio del programma; il numero di messaggi inviati varia tra le utenti, che possono inviare un feedback per modificare la frequenza di invio. I messaggi includono 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*).

Lo studio non rileva una differenza, in misura statisticamente significativa, dell'astensione dal fumo in gravidanza nelle donne che hanno ricevuto l'intervento *MiQuit* a supporto dell'assistenza di routine (gruppo intervento) rispetto a quelle che hanno ricevuto l'assistenza di routine (gruppo controllo).

Lo studio non riporta alcune differenze nei due gruppi rispetto agli altri esiti considerati (aborto, morte intrauterina fetale, peso alla nascita, epoca gestazionale, ospedalizzazione materna, ricovero del neonato in Terapia Intensiva Neonatale-TIN).

Confronto 1.2 – Interventi digitali, specifico *HealthyMoms App* vs. standard care

Uno studio (Sandborg *et al.*, 2021) valuta l'efficacia di un intervento digitale specifico (*HealthyMoms App*) in cui vengono fornite informazioni relativi 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 compone di 7 funzioni, tra cui temi informativi che cambiano 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 ricevono 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 viene 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.

Lo studio non rileva una differenza, in misura statisticamente significativa, dell'aumento ponderale in gravidanza nelle donne che hanno ricevuto, in aggiunta alla standard care, la App dedicata (*HealthyMoms*) per la promozione di una dieta sana e dell'attività fisica in gravidanza (gruppo intervento) rispetto a quelle che hanno ricevuto l'assistenza di routine (gruppo controllo).

Confronto 1.3 – Interventi digitali, specifico *Vaccines and Your Baby(VAYB)* vs. *Untailored-UT* standard care

Uno studio (Glanz *et al.*, 2020) 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 e i valori della vaccinazione, rispetto all'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 e enfatizzavano l'autonomia per affermare i valori individuali. L'obiettivo dell'intervento è quello di influenzare l'attitudine vaccinale e l'intenzione. I due gruppi di controllo prevedevano: l'utilizzo di una versione non personalizzata del programma (*Untailored-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 controllo 1); una informazione sulle vaccinazioni raccomandate fornita durante i bilanci di salute neonatali a 2, 4, 6 e 12 mesi (gruppo controllo 2).

Lo studio non rileva una differenza, in misura 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) *vs.* a quelle che hanno ricevuto la versione non personalizzata del programma (gruppo di controllo 1) o l'assistenza di routine (gruppo controllo 2).

Lo studio non rileva una differenza, in misura statisticamente significativa, del tasso di neonati vaccinati entro 489 giorni di vita per le vaccinazioni morbillo, parotite, rosolia (MMR) e varicella nelle donne a cui viene offerto, in aggiunta alla standard care, l'utilizzo di un programma personalizzato *web-based* (gruppo intervento) rispetto a quelle che hanno ricevuto la versione non personalizzata del programma (gruppo di controllo 1) o l'assistenza di routine (gruppo controllo 2).

Confronto 1.4 – Interventi digitali, specifico SMS *vs.* standard care

Uno studio (Wen *et al.*, 2020) 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 per promuovere una sana alimentazione neonatale 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.

Lo studio non rileva una differenza, in misura statisticamente significativa, dei tassi di allattamento esclusivo a 6 mesi e di qualsiasi forma di allattamento a 6 e 12 mesi dal parto nel gruppo di donne che hanno ricevuto il programma di invio di SMS abbinato alla standard care (gruppo intervento) rispetto gruppo di donne in cui è stato utilizzato materiale divulgativo e inviata una *newsletter* (gruppo controllo).

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.*, 2021) 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.

Una metanalisi 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). La metanalisi non rileva una differenza, in misura statisticamente significativa, della proporzione di neonati allattati in modo esclusivo a 1, 3, 6 mesi dal parto nelle donne che hanno ricevuto uno degli interventi educativi (gruppo intervento) rispetto a quelle che hanno ricevuto standard care (gruppo controllo).

Una metanalisi 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 il livello di 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 (Maleki *et al.*, 2021). 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).

Una metanalisi di 6 RCT condotti in Europa, Australia e Stati Uniti 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 (Ujhelyi Gomez *et al.*, 2021). 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).

Confronto 2.1 – Intervento di supporto telefonico *vs.* standard care

Uno studio 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 (Wen *et al.*, 2020).

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 in gravidanza inerenti alla corretta alimentazione neonatale, per promuovere una sana alimentazione neonatale 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.

Lo studio non rileva una differenza, in misura statisticamente significativa, della proporzione di neonati allattati in modo esclusivo a 6 mesi e di qualsiasi forma di allattamento a 6 e 12 mesi dal parto nelle donne che hanno ricevuto l'intervento telefonico abbinato alla standard care (gruppo intervento) rispetto a quelle in cui è stato utilizzato materiale divulgativo e inviata una *newsletter* (gruppo controllo).

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

Uno studio valuta l'efficacia del *counselling* "esteso", durante il quale alle donne in gravidanza 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 (Paz Y Mino *et al.*, 2020).

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 (cfDNA), 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. Lo studio rileva un aumento, statisticamente significativo, della propensione a test invasivi nelle donne che hanno ricevuto un *counselling* esteso (gruppo intervento) rispetto a quelle che hanno ricevuto l'informazione fornita di routine (gruppo controllo).

Raccomandazioni

1. Una comunicazione individualizzata che preveda un contatto diretto con il professionista deve essere offerta a tutte le donne in gravidanza
2. Le modalità digitali di comunicazione devono essere considerate come un'efficace integrazione della comunicazione offerta dal professionista a livello individuale a ogni incontro prenatale

raccomandazioni forti, qualità delle prove bassa

Raccomandazioni

3. Il *counselling* da parte dei professionisti e/o il sostegno tra pari devono essere offerti a tutte le donne in gravidanza per favorire scelte consapevoli relative all'alimentazione neonatale e ridurre comportamenti a rischio
4. Informazioni coerenti, dettagliate e basate sulle prove di efficacia relative a danni, benefici e implicazioni di qualsiasi procedura assistenziale devono essere offerte a tutte le donne in gravidanza per favorire scelte consapevoli

raccomandazioni forti, qualità delle prove moderata

Bibliografia

- Andersson E, Christensson K, Hildingsson I. Mothers' satisfaction with group antenatal care versus individual antenatal care—a clinical trial. *Sexual & Reproductive Healthcare* 2013;4(3):113-120.
- Björklund U, Marsk A, Öhman SG. Does an information film about prenatal testing in early pregnancy affect women's anxiety and worries? *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology* 2013;34(1):9-14.
- Brixval, CS, Axelsen SF, Thygesen LC, *et al.* Antenatal education in small classes may increase childbirth self-efficacy: results from a Danish randomised trial. *Sexual & Reproductive Healthcare* 2016;10:32-34.
- Buckland C, Hector D, Kolt GS, *et al.* Interventions to promote exclusive breastfeeding among young mothers: a systematic review and meta-analysis. *International Breastfeeding Journal* 2020;15:1-14.
- Chi YC, Sha F, Yip PS, *et al.* Randomized comparison of group versus individual educational interventions for pregnant women to reduce their secondhand smoke exposure. *Medicine* 2016;95(40).

- Coleman T, Clark M, Welch C, *et al.* 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;117(4):1079-1094.
- de Leeuw RA, van der Horst SFB, de Soet AM, *et al.* Digital vs face-to-face information provision in patient counselling for prenatal screening: A noninferiority randomized controlled trial. *Prenatal Diagnosis* 2019;39(6):456-463.
- Glanz JM, Wagner NM, Narwaney KJ, *et al.* Web-based tailored messaging to increase vaccination: A randomized clinical trial. *Pediatrics* 2020;146(5): e20200669.
- Graham W, Wyatt J, Smith P, *et al.* Randomised controlled trial comparing effectiveness of touch screen system with leaflet for providing women with information on prenatal tests. *Commentary: Evaluating electronic consumer health material.* *BMJ* 2000;320(7228):155-160.
- Koushede V, Brixva CS, Thygesen L C, *et al.* Antenatal small-class education *versus* auditorium-based lectures to promote positive transitioning to parenthood—A randomised trial. *PloS One* 2017;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;5522229. doi: 10.1155/2021/5522229.
- NICE. Antenatal care. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2021. (NG201).
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
- Parson J, Griffiths SE, Thomas N *et al.* How effective are digital interventions in increasing flu vaccination among pregnant women? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Public Health* 2022;44(4):863-876.
- Paz Y Miño F, Martinez-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. doi: 10.3389/fgene.2020.561283.
- 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 and uHealth* 2020;8(7):e18255.
- Sandborg J, Söderström E, Henriksson P, *et al.* Effectiveness of a smartphone app to promote healthy weight gain, diet, and physical activity during pregnancy (HealthyMoms): randomized controlled trial. *JMIR mHealth and uHealth* 2021;9(3):e26091.
- Saragih ID, Dimog EF, Saragih I, *et al.* Adherence to Iron and Folic Acid Supplementation (IFAS) intake among pregnant women: A systematic review meta-analysis. *Midwifery* 2022;104:103185.
- Svensson J, Barclay L, Cooke M. Randomised-controlled trial of two antenatal education programmes. *Midwifery* 2009;25(2):114-125.
- 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. doi: 10.1111/add.15296. Epub 2020 Dec 1

Sezione 2
SCREENING DELLE INFEZIONI IN GRAVIDANZA

ESPERTI E REVISORI ESTERNI

I membri del panel che hanno partecipato al sottogruppo che ha preliminarmente preso in esame i quesiti di questa sezione sono elencati in Tabella 1.

Tabella 1. Membri del sottogruppo di esperti per la sezione 2 Screening delle infezioni in gravidanza

Nome	Profilo	Ruolo e affiliazione
Giovanni Baglio	Epidemiologo	PNE, Rapporti internazionali, Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (Agenas)
Vittorio Basevi	Ginecologo-Ostetrico	Coordinatore CTS Commissione consultiva tecnico-scientifica sul percorso nascita Regione Emilia-Romagna
Serena Donati	Ginecologa-Ostetrica	Responsabile Scientifico e Coordinatore CTS Istituto Superiore di Sanità, Roma
Marina Lisa	Ostetrica	Libera professionista, Torino
Pasquale Martinelli	Ginecologo-Ostetrico	Università degli Studi di Napoli Federico II
Enrica Tamburrini	Infettivologa	Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
Giovanni Vento	Neonatalogo	Società Italiana di Neonatologia - SIN
Maria Vicario	Ostetrica	Consorzio Universitario Humanitas, Roma

Revisori esterni

I revisori esterni, che hanno revisionato la bozza delle raccomandazioni della sezione 2 Screening delle infezioni in gravidanza, sono presentati in Tabella 2 con profilo professionale e affiliazione.

Tabella 2. Revisori esterni della sezione 2 Screening delle infezioni in gravidanza

Nome	Profilo	Istituzione
Giovanna Bestetti	Psicopedagogista	Istituto Ricerca Intervento Salute, IRIS – Milano
Maria Rosaria Di Tommaso	Ginecologa-Ostetrica	Università degli Studi di Firenze
Antonietta Filia	Medico specialista in Igiene e Medicina Preventiva	Istituto Superiore di Sanità
Enrico Ferrazzi	Ginecologo-Ostetrico	Università degli Studi di Milano
Stefania Fieni	Ginecologa-Ostetrica	Azienda Ospedaliera universitaria di Parma
Giancarlo Gargano	Neonatalogo	Azienda USL IRCCS Reggio Emilia
Lorenzo Zammarchi	Infettivologo	Università degli Studi di Firenze

FATTORI DI RISCHIO PER LE INFEZIONI SESSUALMENTE TRASMESSE

Le Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST) sono causate da vari agenti patogeni trasmessi da sangue, sperma, liquidi vaginali o altri liquidi corporei durante il sesso genitale, orale o anale con un partner infetto.

Il counselling mirato alla consapevolezza della prevenzione della trasmissione sessuale dell'agente patogeno, indirizzato alle donne a rischio e, eventualmente, ai loro partner, rappresenta un intervento di prevenzione primaria delle IST.

I principali fattori di rischio comuni per le diverse IST sono elencati in Tabella 3.

Tabella 3. Fattori di rischio per le Infezioni Sessualmente Trasmesse (IST) nelle donne in gravidanza

Parametro	Fattore di rischio
Età	<21-25 anni
Partner sessuale	Avere un nuovo partner sessuale (negli ultimi 3 mesi) Avere un partner sessuale che ha più di un partner sessuale Avere un partner sessuale che ha una IST
Protezione	Non usare protezioni di barriera in modo corretto in una relazione non reciprocamente monogama
IST	Avere avuto una IST in precedenza
Rapporti sessuali	Offrire rapporti sessuali in cambio di denaro o droghe

Una descrizione dettagliata dei fattori di rischio associati a ogni singola IST è disponibile nei Materiali supplementari.

Bibliografia di riferimento

- ACOG. How to Prevent Sexually Transmitted Infections (STIs). Frequently Asked Questions. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2023. Disponibile all'indirizzo: <https://www.acog.org/womens-health/faqs/how-to-prevent-stis> (ultimo accesso 27/10/2023)
- WHO. Guidelines for the management of symptomatic sexually transmitted infections. Geneva: World Health Organization; 2021. Disponibile all'indirizzo: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/342523/9789240024168-eng.pdf> (ultimo accesso 27/10/2023)
- 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. doi: 10.15585/mmwr.rr7004a1.

2.1. BATTERIURIA ASINTOMATICA (ASYMPTOMATIC BACTERIURIA, ASB)

QUESITI

- Alle donne in gravidanza dovrebbe essere offerto lo screening per batteriuria asintomatica?
- Nelle donne in gravidanza asintomatiche lo screening della batteriuria dovrebbe essere eseguito tramite urinocoltura oppure tramite esame delle urine standard?
- Nelle donne in gravidanza lo screening della batteriuria asintomatica tramite urinocoltura dovrebbe essere eseguito su un solo campione oppure su due campioni successivi?
- Nelle donne in gravidanza lo screening della batteriuria asintomatica dovrebbe essere offerto soltanto alla prima visita oppure ripetuto anche nei trimestri successivi?

La batteriuria asintomatica (ASB) è definita come la colonizzazione batterica rilevante del tratto urinario con specie batteriche non commensali, che non dà segni o sintomi tipici di infezione delle vie urinarie inferiori (cistite acuta) o superiori e del rene (Wingert *et al.*, 2019; Henderson *et al.*, 2019). La ASB viene diagnosticata tramite urinocoltura, che viene considerata positiva per una crescita di $\geq 10^5$ Unità Formanti Colonie (UFC) per millilitro di una singola specie batterica (Henderson *et al.*, 2019; UK NSC, 2020).

I patogeni più frequentemente coinvolti sono *Escherichia coli* (63-85%), *Klebsiella pneumoniae* (8-9%), Streptococco di gruppo B (2-10%) e più raramente *Proteus mirabilis* (3%), *Enterococcus faecalis* (2%), *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* (Henderson *et al.*, 2019; Cotton *et al.*, 2022).

Nelle donne non in gravidanza ASB ha un decorso generalmente benigno. Durante la gravidanza, i cambiamenti ormonali e fisiologici che coinvolgono le vie urinarie sono ritenuti responsabili di un aumento del rischio di ASB e di infezioni delle vie urinarie inferiori e superiori, inclusa la pielonefrite acuta, che sono a loro volta associate a un aumentato rischio di parto pretermine e basso peso alla nascita (Owens *et al.*, 2019). I fattori ai quali viene attribuito questo incremento del rischio sono la compressione della vescica, degli ureteri e dei reni da parte dell'utero gravido, la dilatazione ureterale e la stasi urinaria conseguenti al rilassamento della muscolatura liscia determinato dal progesterone e le variazioni di pH dell'urina (Schnarr *et al.*, 2008; UK NSC, 2020).

Per molto tempo si è ritenuto che fino al 20-30% delle donne in gravidanza con ASB non trattata avrebbe potuto sviluppare una pielonefrite acuta (Nicolle *et al.*, 2015). Screening e trattamento di ASB in gravidanza sono diffusamente praticati nei Paesi ad elevato reddito e risulta pertanto difficile disporre di stime attuali della prevalenza di pielonefriti causate da ASB in questi contesti. Uno studio recente – condotto in una popolazione di donne in gravidanza a basso rischio nei Paesi Bassi, dove lo screening non costituisce lo standard – riporta un tasso di pielonefrite successiva a ASB non trattata pari al 2,4% (Kazemier *et al.*, 2015). In tale studio, cinque di 208 donne con ASB (2,4%) non trattate o trattate con placebo hanno sviluppato una pielonefrite

verso 24 di 4035 (0,6%) donne non affette da ASB. In gravidanza le donne affette da pielonefrite presentano un aumentato rischio di complicanze perinatali, tra cui febbre materna, distress respiratorio acuto, insufficienza renale acuta, morte del feto e parto pretermine (Henderson *et al.*, 2019; UK NSC, 2020). Frequentemente, l'ASB in gravidanza si presenta in donne con fattori di rischio (età materna avanzata, basse condizioni socioeconomiche, multiparità, diabete) associati a esiti perinatali negativi (Henderson *et al.*, 2019).

Epidemiologia

La prevalenza di ASB, nella popolazione generale, varia al variare del sesso e dell'età ed è maggiore nelle donne e nell'età più avanzata. È una condizione di riscontro comune nella popolazione femminile sana e in individui con anomalie anatomiche del tratto urinario. Altri fattori di rischio sono diabete, storia di infezioni ricorrenti delle vie urinarie, rene policistico, anemia falciforme (Nicolle *et al.*, 2019) elevata parità, basso livello socio-economico (Wingert *et al.*, 2019).

Gli studi più recenti (tre studi di coorte condotti tra il 2011 e 2018, di cui due nei Paesi Bassi e uno in Canada), citati in una revisione sistematica (UK NSC, 2020), riportano tassi di prevalenza di ASB compresi tra il 2,8% e il 5,0% in donne in gravidanza che ricevono cure prenatali. In Italia non sono disponibili informazioni sulla prevalenza di ASB in gravidanza o nella popolazione generale.

Aspetti regolatori, documenti di indirizzo e sistema di sorveglianza in Italia

La LG “Gravidanza fisiologica” (ISS-SNLG, 2011) raccomanda lo screening per ASB nel primo trimestre; i Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) (Italia, 2017) prevedono una urinocoltura per lo screening di ASB entro 12⁺⁶ settimane di età gestazionale.

Trattamenti di provata efficacia

Il trattamento di ASB in gravidanza avrebbe l'obiettivo di trattare l'infezione in atto e ridurre il rischio di pielonefrite. Il microrganismo urinario responsabile dell'infezione deve essere sensibile all'antibiotico scelto, la durata del trattamento deve essere adeguata, l'aderenza alla terapia deve essere garantita, e il farmaco deve avere parametri farmacocinetici favorevoli. Il trattamento deve essere sicuro in gravidanza, sia per la madre che per il feto in via di sviluppo.

Molti antibiotici sono stati utilizzati per trattare la batteriuria, tra cui sulfamidici o combinazioni contenenti sulfamidici, penicilline, cefalosporine, fosfomicina e nitrofurantoina. Non tutti gli antibiotici valutati negli studi pubblicati sono attualmente disponibili (es. alcuni sulfamidici e la metenamina) o raccomandati durante la gravidanza (es. la tetraciclina). La scelta del regime antibatterico per il trattamento dell'ASB in gravidanza deve essere indirizzata anche dalla sensibilità antibiotica, rilevata in corso di urinocoltura con antibiogramma, ma l'aumento della resistenza batterica dei patogeni urinari può rendere difficoltosa la prescrizione di un regime appropriato (Smaill *et al.*, 2019).

Sia il trattamento continuo di ASB fino al parto che le strategie terapeutiche di breve durata (3-7 giorni) possono essere efficaci nel trattamento della pielonefrite; la terapia di breve durata è una pratica diffusa, ma la durata ottimale del trattamento è sconosciuta (Smaill *et al.*, 2019). *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) indica come preferibile in gravidanza un trattamento

di 4-7 giorni rispetto a terapie più brevi (Nicolle *et al.*, 2019). La nitrofurantoina e gli antimicrobici β -lattamici (ampicillina o cefalessina) sono preferiti per la loro sicurezza in gravidanza, ma sono meno efficaci nel trattamento di breve durata della cistite acuta nelle donne. Una singola dose di fosfomicina è risultata efficace per eliminare i batteri nelle urine, ma la valutazione clinica del suo utilizzo in gravidanza e la sua efficacia sulla riduzione di esiti come pielonefrite e travaglio pretermine sono limitati (Nicolle *et al.*, 2019).

Interpretazione delle prove

Lo screening dell'ASB non è considerato nella linea guida sull'assistenza prenatale di NICE (NICE, 2021). Una revisione sistematica di revisioni sistematiche sull'efficacia dello screening e del trattamento dell'ASB nelle donne in gravidanza ha portato alla identificazione di una revisione sistematica di riferimento (Henderson *et al.*, 2019). Replicando la strategia di ricerca utilizzata in Henderson (2019) (Materiali supplementari), è stata identificata una seconda revisione sistematica (Wingert *et al.*, 2019). Una terza revisione sistematica (UK NSC, 2020), non indicizzata nelle basi dati consultate, è stata identificata tramite la linea guida "Antenatal care" (NICE, 2021), che la indica come documento di riferimento per lo screening di ASB nel Regno Unito. In quest'ultima revisione sistematica (UK NSC, 2020) sono comprese sia le due precedenti (Henderson *et al.*, 2019; Wingert *et al.*, 2019) che una terza revisione sistematica (Angelescu *et al.*, 2016) e non vengono identificati ulteriori studi primari rilevanti. L'analisi delle tre revisioni sistematiche (Henderson *et al.*, 2019; Wingert *et al.*, 2019; UK NSC, 2020) ha condotto a formulare un nuovo quesito: "Alle donne in gravidanza dovrebbe essere offerto lo screening della batteriuria asintomatica?" e la letteratura identificata dalla revisione rapida è stata conseguentemente riconsiderata. Il processo di screening e selezione degli studi (Figura 1) (Page *et al.*, 2021) non ha identificato studi aggiuntivi alla revisione sistematica di Wingert *et al.* (2019).

Efficacia dello screening

La revisione sistematica di UK NSC (2021) ha incluso tre revisioni sistematiche di valutazione dell'efficacia dello screening e del trattamento dell'ASB in gravidanza (Angelescu *et al.*, 2016; Henderson *et al.*, 2019; Wingert *et al.*, 2019). La prima (Angelescu *et al.*, 2016), che ha valutato la letteratura pubblicata entro febbraio 2016, non ha incluso alcuno studio di confronto dello screening della ASB nelle donne in gravidanza *vs.* nessuno screening o di confronto di diverse strategie di screening. Sono stati inclusi 4 RCT sul trattamento della ASB.

La revisione sistematica di Wingert *et al.* (2019), che ha valutato la letteratura pubblicata entro settembre 2017, ha incluso quattro studi di coorte prima-dopo (n. 7.611 donne in gravidanza) che hanno valutato esiti materni e fetali prima e dopo l'introduzione di un programma di screening. Tre di questi studi (n= 5659) – condotti in Francia (1983), in Spagna (1994) e in Turchia (2002) – hanno mostrato una riduzione dell'incidenza della pielonefrite nel gruppo screening e trattamento rispetto al gruppo non-screening. Il quarto studio (n= 1952) – condotto negli Stati Uniti (2007) – ha confrontato lo screening unicamente alla prima visita prenatale *vs.* lo screening in occasione di tutte le visite, senza riportare una differenza statisticamente significativa nell'incidenza di pielonefrite tra i due gruppi. In tutti gli studi, l'urinocoltura ha rappresentato il test di screening. Non sono state osservate differenze tra i gruppi screening e non screening negli esiti mortalità perinatale, aborto spontaneo <28 settimane di età gestazionale e parto pretermine e anomalie fetali.

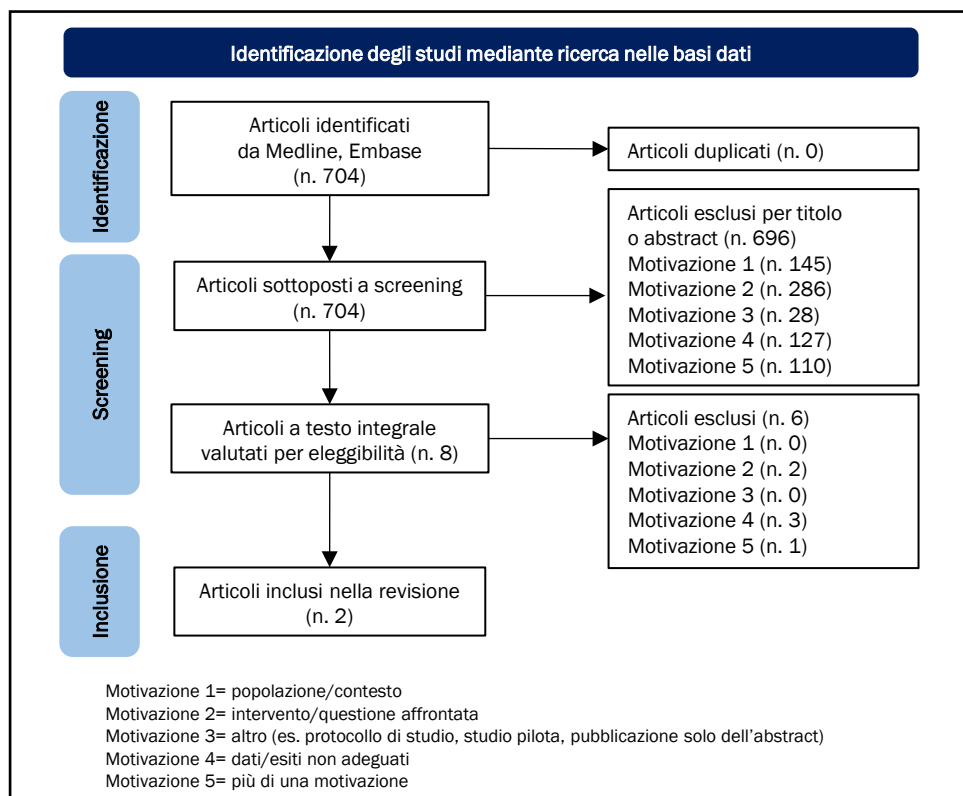


Figura 1. QUESM 2.1 Batteriuria asintomatica: diagramma di flusso del processo di selezione degli studi

La qualità delle prove è stata classificata come molto bassa secondo GRADE per tutte le stime. In nessuno degli studi inclusi sono stati presi in esame gli esiti mortalità materna, sepsi materna, sepsi neonatale o basso peso alla nascita.

La revisione sistematica di Henderson *et al.* (2019) ha preso in considerazione i due studi (n. 5289 donne in gravidanza) condotti in Spagna e Turchia già inclusi in Wingert *et al.* (2019). La differenza nel numero degli studi inclusi nelle tre revisioni è probabilmente spiegata da differenze nei termini utilizzati nelle strategie di ricerca, la più ampia delle quali è stata utilizzata in Wingert *et al.* (2019), che ha compreso il maggior numero (quattro) di studi rilevanti.

Rischi dello screening

Nessuna delle revisioni sistematiche descritte ha incluso studi che abbiano considerato i rischi materni dello screening. Henderson *et al.* (2019) e Wingert *et al.* (2019) hanno entrambi incluso uno studio di coorte (n. 372), di qualità molto bassa secondo GRADE, condotto in Turchia, che ha valutato i potenziali rischi feto-neonatali del programma di screening (come anomalie fetali e morte intrauterina) e non ha osservato effetti dannosi associati all'intervento. Sono stati riportati

due casi di anomalie congenite nel gruppo non screening (2/186) e tre nel gruppo screening (3/186), questi ultimi tutti registrati in neonati da donne che risultavano negative per ASB e che quindi presumibilmente non avevano assunto antibiotici.

Benefici del trattamento

La revisione sistematica UK NSC (2021) ha identificato sette revisioni sistematiche e un singolo RCT che hanno confrontato antibiotico *vs.* placebo o nessun intervento per il trattamento di ASB confermata tramite urinocoltura in donne in gravidanza. I risultati di queste revisioni depongono per un minor rischio di pielonefrite e altri esiti avversi nelle donne trattate rispetto ai controlli. Tutte le revisioni sistematiche incluse sono state giudicate a elevato o non chiaro rischio complessivo di *bias* e comprendevano studi primari di bassa qualità secondo GRADE. La maggior parte degli studi compresi nelle revisioni sistematiche è stata pubblicata negli anni Sessanta, Settanta e Ottanta.

Lo studio RCT (n=248) non compreso nelle revisioni sistematiche (qualità delle prove bassa secondo GRADE), concluso precocemente a causa della bassa incidenza degli esiti primari, non ha rilevato differenze statisticamente significative negli esiti materni (pielonefrite) o neonatali (basso peso alla nascita) tra le donne trattate con antibiotico (nitrofurantoina) e le donne non trattate oppure trattate con placebo (Kazemier *et al.*, 2015). Nelle revisioni sono stati presi in considerazione diversi farmaci e regimi antibiotici e diversa durata delle terapie, generando prove clinicamente eterogenee. Confrontando le prove più remote con le più recenti, gli autori di alcune delle revisioni hanno constatato risultati in direzione opposta, con la tendenza degli studi più datati a favorire gli antibiotici per la prevenzione di diversi esiti (compresa l'incidenza di pielonefrite), mentre l'RCT più recente non ha rilevato alcuna differenza tra le donne trattate rispetto ai controlli in nessuno degli esiti considerati.

Henderson *et al.* (2019) hanno incluso dodici RCT (n=2377), tutti, a eccezione di due, condotti negli anni '60 e '70 e i due più recenti condotti nel 2015 (Paesi Bassi) e 1987 (Irlanda), come descritto nei Materiali supplementari. Wingert *et al.* (2019) hanno incluso dodici studi (n. 2017). Queste due revisioni sistematiche sono comprese in UK NSC (2020). Dal momento che gli studi inclusi in Henderson *et al.* (2019) e Wingert *et al.* (2019) sono in buona parte coincidenti, le metanalisi dei risultati mostrano stime sovrapponibili di una riduzione statisticamente significativa del rischio di pielonefrite e di basso peso alla nascita nelle donne trattate rispetto ai controlli, senza differenze statisticamente significative nell'incidenza di mortalità perinatale, aborto spontaneo, parto pretermine, sepsi neonatale, anomalie fetali.

Rischi del trattamento

Sette studi inclusi nella revisione sistematica di Henderson *et al.* (2019) (in uno dei quali veniva impiegata la tetraciclina, controindicata e non più utilizzata in gravidanza) hanno valutato i potenziali danni conseguenti al trattamento della ASB identificata tramite screening. Di questi, cinque (n=961) hanno valutato la presenza di malformazioni congenite nei neonati delle donne trattate e non trattate, senza rilevare differenze statisticamente significative fra i due gruppi. Due studi hanno indagato l'incidenza di ittero e sindrome da distress respiratorio nel neonato. Uno studio riporta un numero superiore di eventi nel gruppo di intervento (6/126) rispetto al gruppo di controllo (4/144), una differenza statisticamente non significativa; l'altro studio, che ha indagato unicamente la sindrome da distress respiratorio, non ha riportato casi in nessuno dei due gruppi (intervento/controllo). Non sono state riscontrate differenze statisticamente

significative nell'incidenza di complicanze della gravidanza e del parto, come emorragie del terzo trimestre, rottura prematura delle membrane, inizio non spontaneo del travaglio di parto e taglio cesareo.

Wingert *et al.* (2019) hanno preso in considerazione 821 donne in gravidanza, incluse in quattro studi di qualità molto bassa secondo GRADE, non riscontrando differenze statisticamente significative nell'incidenza di anomalie fetali tra donne trattate con antibiotici e non trattate/trattate con placebo.

Screening della batteriuria asintomatica tramite urinocoltura vs. esame delle urine standard

La revisione sistematica di UK NSC (2020) include una revisione sistematica (Rogozinska *et al.*, 2016) condotta per stimare l'accuratezza dei test *in loco* per rilevare la ASB nelle donne in gravidanza e uno studio primario aggiuntivo (McIsaac *et al.*, 2005); la revisione sistematica di Henderson *et al.* (2019) include solo la revisione di Rogozinska *et al.* (2016).

La revisione sistematica (Rogozinska *et al.*, 2016) – ad alto rischio complessivo di *bias* e di bassa qualità secondo GRADE – comprende 27 studi (n. 13.641 donne in gravidanza) con una ricerca della letteratura aggiornata a giugno 2016. Gli studi inclusi hanno valutato nove diversi test *in loco* (es. strisce reattive o vetrini per immersione) utilizzando l'urinocoltura come standard di riferimento, con una coltura definita positiva in presenza della crescita di un singolo microrganismo con una conta delle colonie $\geq 10^5$ UFC per millilitro. Sette degli studi inclusi sono stati condotti negli Stati Uniti, sette in India, tre in Nigeria e uno ciascuno in Etiopia, Germania, Sudafrica, Turchia, Pakistan, Thailandia, Argentina, Spagna, Venezuela e Regno Unito. La specificità è risultata elevata nella maggior parte dei test (92% o superiore); la sensibilità è risultata variabile (15-100%). Idealmente un test di screening dovrebbe massimizzare la sensibilità; i risultati combinati degli studi indicano che i metodi di analisi *in loco* potrebbero non identificare un numero statisticamente significativo di donne con ASB. La mancanza di sensibilità e specificità dei test di screening rapido nelle donne in gravidanza non consente di raccomandarli per lo screening di ASB.

Lo studio di coorte primario (McIsaac *et al.*, 2005) compreso in UK NSC (2020) è stato condotto in Canada. Lo studio, giudicato ad alto rischio complessivo di *bias*, ha confrontato quattro strategie per lo screening dell'ASB in gravidanza: 1) esame delle urine ad ogni visita prenatale utilizzando una striscia reattiva (*dipstick*) leucocito-esterasi-nitrito (LEN) seguito da un'urinocoltura se positivo; 2) una singola urinocoltura prima di 20 settimane di età gestazionale; 3) due urinocolture, una prima delle 20 settimane e l'altra a 28 settimane di età gestazionale; 4) tre urinocolture, una prima delle 20 settimane, una a 28 settimane e la terza a 36 settimane di età gestazionale. Come standard di riferimento è stata utilizzata una singola urinocoltura positiva, definita come la crescita di un singolo microrganismo con una conta di colonie $\geq 10^6$ UFC/litro o di due microrganismi con una conta di colonie $\geq 10^8$ UFC/litro. In termini di sensibilità, su un totale di 49/1050 (4,7%) casi positivi di ASB confermati dall'urinocoltura, il test LEN è risultato il meno sensibile (7/49; 14,3%). Tra le quattro strategie di analisi, una singola urinocoltura eseguita <20 settimane di gestazione ha rilevato 20/49 (40,8%) dei casi positivi di ASB, due urinocolture 31/49 (63,3%) e la strategia di tre urinocolture si è rivelata la più sensibile (43/49; 87,8%), con un rapporto costo-efficacia da definire.

Poiché le prestazioni dei test rapidi di screening delle urine in gravidanza sono scarse, la coltura quantitativa dell'urina rimane il l'esame elettivo per la diagnosi di ASB (Smaill *et al.*, 2019).

Screening della batteriuria asintomatica soltanto alla prima visita vs. ripetuto nei trimestri successivi

La revisione sistematica di Wingert *et al.* (2019) comprende uno studio prima-dopo (n. 1952) condotto negli Stati Uniti (Rhode *et al.*, 2007), che ha comparato lo screening per ASB durante tutte le visite prenatali con quello effettuato esclusivamente durante la prima visita prenatale. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative per l'esito pielonefrite. Un numero maggiore di parti pretermine è stato registrato nel gruppo con screening ripetuto. Una differenza nei profili di rischio tra i due gruppi, in particolare una maggiore frequenza di donne affette da diabete gestazionale nel gruppo di screening ripetuto rispetto al gruppo screening solo alla prima visita prenatale (9% contro 4%), potrebbe spiegare questa differenza. Lo studio non ha riportato dati su mortalità materna, sepsi materna, sepsi neonatale o basso peso alla nascita. La qualità delle prove è stata valutata come molto bassa secondo GRADE per tutte le stime.

Lo studio di McIsaac *et al.* (2005), già citato, ha osservato che una singola urinocoltura <20 settimane di età gestazionale può non rilevare oltre la metà dei casi positivi di ASB e che la strategia di tre urinocolture (una <20 settimane, una a 28 settimane e la terza a 36 settimane di età gestazionale) è la più sensibile, anche rispetto a quella di due urinocolture, eseguite una <20 settimane e l'altra a 28 settimane di età gestazionale.

Nella maggior parte degli studi condotti prima del 1980, i tassi di pielonefrite nelle donne in gravidanza con ASB non trattata erano almeno 10 volte superiori a quelli osservati attualmente. Nei due studi più recenti inclusi in Henderson *et al.* (2019) sono stati riportati tassi del 2,2% e del 2,5%, mentre in otto degli studi condotti in precedenza i tassi erano superiori al 20% e in due degli studi più datati superavano il 30%. L'incidenza molto più bassa della pielonefrite osservata negli studi più recenti può essere dovuta a fattori diversi, quali le caratteristiche delle popolazioni arruolate nelle diverse epoche (es. diverso stato di salute), i criteri diagnostici attualmente più rigorosi e il migliore riconoscimento e trattamento delle infezioni del tratto urinario inferiore, cambiamenti nei comportamenti in materia di salute e differenze nei microrganismi infettivi circolanti nella popolazione (Henderson *et al.*, 2019).

Indipendentemente dalle possibili ragioni, alla minore incidenza di pielonefrite corrispondono differenze assolute di rischio inferiori e un numero più elevato di trattamenti necessari (NNT) per prevenire un caso di pielonefrite. Assumendo un'incidenza del 2,5%, 25 donne in gravidanza su 1.000 con ASB svilupperebbero una pielonefrite in assenza di trattamento; applicando l'RR di 0,24 stimato in Henderson *et al.* (2019) 19 donne su 1.000 trattate con antibiotici in gravidanza per ASB eviterebbero una pielonefrite (NNT 53; IC95% 45-67) (Henderson *et al.*, 2019).

La resistenza agli antibiotici nei batteri isolati dalle infezioni delle vie urinarie si è evoluta negli anni 2000 in modo sostanziale e le Enterobacteriaceae produttrici di β -lattamasi a spettro esteso e di carbapenemi vengono isolate frequentemente dalle infezioni delle vie urinarie (Nicolle *et al.*, 2019). Uno studio condotto in 18.938 campioni di urine ha osservato, nel 2019, una resistenza di isolati di *Escherichia coli* all'amoxicillina, al trimetoprim e alla gentamicina pari rispettivamente al 56,8%, 25,3% e 4,7%, con un modello crescente di resistenza al trimetoprim e alla gentamicina dal 2014 al 2019 (Cotton *et al.*, 2022). In Europa, nel 2021, fra i patogeni più frequentemente coinvolti nello sviluppo di ASB, il 53,1%, 34,0% e 18,7% di tutti gli isolati di *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa* presentava, rispettivamente, resistenza ad almeno un gruppo antimicrobico (ECDC, 2022). In Italia, nel 2020, 33,1% degli isolati di *Klebsiella pneumoniae* e 10,0% degli isolati di *Escherichia coli* sono risultati multi-resistenti (resistenti a cefalosporine di III generazione, aminoglicosidi e fluorochinoloni); per *Pseudomonas aeruginosa* la percentuale di

resistenza a tre o più antibiotici tra piperacillina-tazobactam, ceftazidime, carbapenemi, aminoglicosidi e fluorochinoloni è risultata pari a 12,5% (Bellino *et al.*, 2021).

Il contenimento dell'utilizzo di antibiotici è l'intervento principale per prevenire l'insorgere e la diffusione della resistenza agli antibiotici che in Europa e, in misura ancora maggiore, in Italia, è direttamente collegata all'uso eccessivo e improprio di antibiotici (Ministero della Salute, 2023). I programmi di gestione responsabile (*stewardship*) dell'uso degli antibiotici hanno identificato il trattamento di ASB come un importante contributo all'uso inappropriato di questa categoria di farmaci, responsabile di resistenza agli antimicrobici nella comunità, oltre che nell'individuo trattato. Un'urinocoltura positiva spesso incoraggia l'uso di antimicrobici, indipendentemente dai sintomi e, conseguentemente, l'ottenimento di urinocolture, anche per lo screening di routine, favorisce l'uso inappropriato di antibiotici (Nicolle *et al.*, 2019).

La Tabella 1 riporta le raccomandazioni per lo screening in gravidanza della batteriuria asintomatica di agenzie di salute pubblica o società scientifiche estere.

Tabella 1. Batteriuria asintomatica: raccomandazioni per lo screening in gravidanza di agenzie di salute pubblica o società scientifiche estere per anno e Paese

Paese/Organizzazione (rif.)	Raccomandazione
Canada ▪ Task Force on Preventive Health Care, (Moore <i>et al.</i> , 2018)	Screening a tutte le donne in gravidanza una volta durante il primo trimestre
Regno Unito ▪ UK NSC (UK NSC, 2020)	Screening universale della ASB non raccomandato in gravidanza
USA ▪ ACOG (ACOG, 2023)	Screening a tutte le donne in gravidanza alla prima visita prenatale
USA ▪ USPSTF (US Preventive Services Task-Force, 2019)	Screening universale della ASB raccomandato in gravidanza

Raccomandazione

1. Lo screening della batteriuria asintomatica non dovrebbe essere offerto a tutte le donne in gravidanza

raccomandazione condizionata, qualità delle prove bassa o molto bassa

La Raccomandazione 1 si fonda sulle prove di qualità molto bassa degli studi inclusi su efficacia dello screening e trattamento di ASB in gravidanza. Gli eventi sono pochi, le stime degli effetti sono molto imprecise e il rapporto beneficio/danno dello screening risulta incerto. Le prove che indicano che il trattamento antibiotico in donne diagnosticate con ASB dallo screening riduce modestamente l'incidenza di pielonefrite e il numero di neonati di basso peso alla nascita sono

di bassa qualità e sono state prodotte prevalentemente oltre 30 anni fa, in setting con pratiche diagnostico-assistenziali molto diverse da quelle attuali.

La Raccomandazione 1 considera i benefici derivanti dal contenimento dell'utilizzo inappropriato di antibiotici, che rappresenta l'intervento principale per prevenire l'insorgere e la diffusione della resistenza.

Bibliografia

- Angelescu K, Nussbaumer-Streit B, Sieben W, Scheibler F, Gartlehner G. Benefits and harms of screening for and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016 Nov 2;16(1):336. doi: 10.1186/s12884-016-1128-0.
- Bellino S, Iacchini S, Monaco M, *et al.* 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, Umrani S, *et al.* Prevalence of asymptomatic bacteriuria among pregnant women and changes in antibiotic resistance: a 6-year retrospective study. *Journal of Clinical Urology* 2022. <https://doi.org/10.1177/20514158221095672>
- ECDC. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2021. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2022.
- Henderson JT, Webber EM, Bean SI. Screening for Asymptomatic bacteriuria in adults: an updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2019.
- ISS-SNLG. Gravidanza fisiologica. Aggiornamento 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (Linea Guida 20). Disponibile all'indirizzo: https://www.epicentro.iss.it/itoss/pdf/gravidanza%20fisiologica_allegato.pdf (ultimo accesso 4/12/2023)
- 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. *Gazzetta Ufficiale Serie generale* 7 n. 65 Supplemento ordinario n. 15, 18 marzo 2017.
- Kazemier BM, Koningsstein FN, Schneeberger C, *et al.* 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;15(11):1324–1333.
- McIsaac W, Carroll JC, Biringier A, *et al.* Screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 2005;27(1):20-24.
- Ministero della Salute. FAQ - Antibiotico-resistenza. Roma: Ministero della Salute; 2023. Disponibile all'indirizzo: https://www.salute.gov.it/portale/p5_1_2.jsp?id=219&lingua=italiano (ultimo accesso 10/12/2023).
- Moore A, Doull M, Grad R, *et al.* Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *CMAJ* 2018;190(27):E823.
- NICE. Antenatal care. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2021. (NG201).
- Nicoll 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):e83-e110. doi: 10.1093/cid/ciy1121.

- Nicolle LE. Management of asymptomatic bacteriuria in pregnant women. *Lancet Infect Dis*. 2015 Nov;15(11):1252-4. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00145-0.
- Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, Doubeni CA, Epling JW Jr, Kubik M, Landefeld CS, Mangione CM, Pbert L, Silverstein M, Simon MA, Tseng CW, Wong JB. Screening for Asymptomatic Bacteriuria in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2019 Sep 24;322(12):1188-1194. doi: 10.1001/jama.2019.13069.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
- 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.
- Rogozńska 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. doi: 10.1097/AOG.0000000000001597.
- Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. *Eur J Clin Invest*. 2008 Oct;38 Suppl 2:50-7. doi: 10.1111/j.1365-2362.2008.02009.x.
- Smaill FM, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Nov 25;2019(11):CD000490. doi: 10.1002/14651858.CD000490.pub4.
- UK NSC. Antenatal screening programme - Asymptomatic bacteriuria. London: UK National Screening Committee; 2020. Disponibile all'indirizzo: <https://view-health-screening-recommendations.service.gov.uk/asymptomatic-bacteriuria/> (ultimo accesso 27/09/2023)
- US Preventive Services Task Force; Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, Doubeni CA, Epling JW Jr, Kubik M, Landefeld CS, Mangione CM, Pbert L, Silverstein M, Simon MA, Tseng CW, Wong JB. Screening for Asymptomatic Bacteriuria in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2019 Sep 24;322(12):1188-1194. doi: 10.1001/jama.2019.13069.
- 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. doi: 10.1136/bmjopen-2017-021347.

2.2. 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?

I fattori di rischio associati più frequentemente alle infezioni sessualmente trasmesse (IST) nelle donne in gravidanza sono elencati all'inizio della Sezione 2 "Screening delle infezioni in gravidanza" (Tabella 3).

La *Chlamydia trachomatis* (CT) è un batterio che si trasmette sessualmente per contatto diretto delle mucose del tratto genitale. Nella maggior parte dei casi l'infezione decorre in forma asintomatica (CDC, 2022). L'infezione da CT, se non trattata, può avere conseguenze anche gravi come la malattia infiammatoria pelvica (*Pelvic Inflammatory Disease*, PID), che aumenta il rischio di gravidanza ectopica e infertilità (Workowski *et al.*, 2021) e complicanze in gravidanza come parto pre-termine, rottura prematura delle membrane amniocoriali e basso peso alla nascita (ECDC, 2022). La CT può essere trasmessa dalla madre al neonato durante il parto – con un rischio di trasmissione verticale che varia dal 25% al 50% (Tzialla *et al.*, 2022) – e causare nei neonati patologie oculari (*ophthalmia neonatorum*) (nel 30-50% dei casi), e polmonite (nel 10-20% dei casi) (Cantor *et al.*, 2021; Tzialla *et al.*, 2022). L'*ophthalmia neonatorum* può portare a sequele visive permanenti.

Epidemiologia

L'“Annual Epidemiological Report” dello *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC, 2022), utilizzando i dati raccolti nel 2019 dal sistema di sorveglianza europeo *The European Surveillance System* (TESS) attivo in 23 Paesi dell'UE/EEA, e i dati dei sistemi di sorveglianza sentinella di ulteriori tre Paesi, ha riportato 434.184 casi confermati di infezione da CT. L'incidenza osservata corrisponde a 157 casi ogni 100.000 abitanti nei 23 Paesi UE/EEA. I maggiori tassi di infezioni da CT sono stati osservati nei Paesi del nord Europa (Danimarca, Islanda, Norvegia, Svezia e Regno Unito) che, complessivamente, hanno riportato l'83% dei casi di CT registrati nel 2019. Il numero totale di diagnosi nell'UE/EEA è aumentato del 24% dal 2010 al 2019. La variabilità dei tassi di notifica tra i Paesi è probabilmente dovuta a differenze nelle strategie di ricerca e segnalazione dei casi, piuttosto che essere indicativo di differenze effettive nella distribuzione dell'infezione. Le giovani donne sessualmente attive di età compresa tra 15 e 24 anni rappresentano la popolazione a maggior rischio, benché – dal 2015 al 2019 – il numero di diagnosi di infezione da CT sia aumentato sia nelle donne che negli uomini, rispettivamente del 9% e del 19%. Nello stesso periodo, il numero di diagnosi di infezioni da CT tra Maschi che fanno Sesso con Maschi (MSM) e HIV-negativi è raddoppiato nei Paesi che

riportavano in modo continuativo dati sulla categoria di trasmissione e sullo stato di positività all'HIV. In Italia sono stati accertati 1.109 casi nel 2019 (ECDC, 2022). Il report del sistema dell'ISS per la sorveglianza sentinella delle IST – basato su laboratori di microbiologia clinica dislocati sul territorio nazionale – ha registrato un incremento dei casi di CT di quasi quattro volte tra il 2008 e il 2019 e una diminuzione del 36% del numero di persone che hanno effettuato un test per CT nel 2020 rispetto al 2019, flessione verosimilmente collegata alle limitazioni alla mobilità determinate dalla prima ondata dell'infezione da SARS-CoV-2. Nel periodo 2009-2020 sono stati testate per CT 121.656 persone (il 72,4% del totale dei campioni registrati dal sistema di sorveglianza) con una età mediana di 35 anni (IQR 29-41 anni). La prevalenza dell'infezione da CT tra i soggetti testati è risultata pari a 3,2% (n. 3.938 casi), 6,8% tra gli uomini e 2,4% tra le donne (Salfa *et al.*, 2022). Tra i soggetti testati, 19.999 erano donne in gravidanza con una prevalenza di infezione da CT pari a 1,1%.

La giovane età rappresenta un fattore di rischio per infezione da CT. Negli Stati Uniti, nel 2019, sono stati registrati circa 700 casi ogni 100.000 donne, con circa 3.300 casi per 100.000 tra quelle di età compresa tra i 15 e i 19 anni e circa 4.000 casi per 100.000 nella fascia di età 20-24 anni (Cantor *et al.*, 2021).

In Italia, dal 1° gennaio 1991 al 31 dicembre 2020, il sistema dell'ISS per la sorveglianza sentinella delle IST basato su centri clinici, ha segnalato un totale di 10.492 nuovi casi di CT. Il 69,5% (n. 7.292) dei casi di CT è stato diagnosticato in uomini e il 30,5% (n. 3.200) in donne. L'età mediana dei soggetti segnalati con infezione da CT è stata di 29 anni (IQR 24-36). I giovani tra i 15 e i 24 anni hanno mostrato una prevalenza di infezione da CT quadrupla rispetto ai soggetti di età superiore. Nel 2020 la prevalenza di infezione tra le donne testate è diminuita del 35% rispetto al 2019 (Salfa *et al.*, 2022).

Altri fattori di rischio sono l'uso non corretto e incostante di contraccettivi di barriera, l'avere un nuovo partner o più partner e l'anamnesi propria, o del partner, positiva per IST (Cantor *et al.*, 2021; Salfa *et al.*, 2022).

Interventi di prevenzione

La prevenzione primaria dell'infezione da CT, analogamente alle altre IST, avviene grazie all'adozione di adeguate precauzioni, come l'uso di preservativi maschili o femminili a ogni rapporto sessuale vaginale o l'uso di preservativi maschili durante i rapporti anali; l'uso di preservativi per coprire il pene o di un tessuto in lattice o plastica (*dental dam*) per coprire i genitali femminili in caso di rapporto sessuale orale; la non condivisione di giocattoli sessuali o il loro accurato lavaggio dopo l'uso e la loro copertura con un nuovo preservativo prima che un altro individuo li utilizzi (NHS, 2021). Ulteriori strategie per la riduzione del rischio di infezione sono l'implementazione dell'informazione e della prevenzione mirate alle IST al fine di educare alla salute sessuale, attraverso la riduzione del numero dei partner, il consumo consapevole di alcool e l'astensione dall'uso di sostanze stupefacenti (Salfa *et al.*, 2022).

Per la prevenzione secondaria, i *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) raccomandano lo screening annuale da offrire a tutte le donne sessualmente attive sotto i 25 anni e a quelle di età ≥ 25 anni con fattori di rischio. Analogamente, lo screening viene raccomandato alle donne in gravidanza di età < 25 anni e a quelle di età ≥ 25 anni con fattori di rischio, tramite l'offerta alla prima visita ostetrica del primo trimestre e, nuovamente, durante il terzo trimestre. In caso di positività, il test dovrebbe essere ripetuto a tre mesi dalla conclusione della terapia. Il test, inoltre,

è raccomandato al momento del parto alle donne non testate durante la gravidanza se minori di 25 anni, con fattori di rischio o nel caso non abbiano ricevuto assistenza prenatale (Workowski *et al.*, 2021). Similmente, l'*American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) raccomanda lo screening per CT alla prima visita prenatale per le donne più giovani di 25 anni o con età ≥ 25 anni in presenza di fattori di rischio (ACOG, 2021).

In Italia lo screening per CT è raccomandato unicamente alle donne in gravidanza con fattori di rischio riconosciuti alla prima visita prenatale e nel terzo trimestre di gravidanza qualora permangano i fattori di rischio (ISS-SNLG, 2011).

Il *gold standard* per l'esecuzione dello screening consiste nella raccolta di campioni di urine o mediante tampone endocervicale (effettuato da una/un professionista sanitario o dalla donna stessa), oppure mediante tampone orofaringeo o rettale in caso di infezione extra genitale. Il test di amplificazione degli acidi nucleici (*Nucleic Acid Amplification Test*, NAAT) risulta il test diagnostico più sensibile e specifico per l'identificazione di CT, approvato da CDC, U.S. *Preventive Services Task Force* (USPSTF) e *Food and Drug Administration* (FDA) (Cantor *et al.*, 2021).

Aspetti regolatori e documenti di indirizzo e sistema di sorveglianza in Italia

L'infezione da CT è soggetta a notifica obbligatoria. Con Decreto Ministeriale 7 marzo 2022 "Revisione del sistema di segnalazione delle malattie infettive (PREMAL)" (Ministero della Salute, 2022) è stata ridefinita la modalità di notifica dei casi di diverse malattie infettive tra cui l'infezione da CT, in linea con la Decisione di Esecuzione 2018/945 della Commissione Europea del 22 giugno 2018, relativa alle malattie trasmissibili e ai problemi sanitari speciali connessi da incorporare nella sorveglianza epidemiologica, nonché alle pertinenti definizioni di caso. I due sistemi di sorveglianza sentinella delle IST basati rispettivamente su una rete di centri clinici e su una rete di laboratori di microbiologia clinica – regolamentati dal Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 3 marzo 2017 e coordinato dal Centro Operativo AIDS (COA) dell'ISS – forniscono, in assenza di un flusso nazionale, una stima della diffusione e della prevalenza dei casi di infezione da CT (Salfa *et al.*, 2022).

Il test di screening, eseguito all'inizio della gravidanza, possibilmente entro 13⁺⁶ settimane, in presenza di fattori di rischio riconosciuti, è compreso nelle prestazioni specialistiche per il controllo della gravidanza fisiologica escluse dalla partecipazione al costo (DPCM 12 gennaio 2017 all.to 10b) (Italia, 2017).

Interpretazione delle prove

Screening

Lo screening dell'infezione da CT non è stato considerato nella linea guida sull'assistenza prenatale d NICE (NICE, 2021). È stata quindi condotta una revisione sistematica di revisioni sistematiche sullo screening di CT ed è stata selezionata, quale documento di riferimento, la revisione sistematica di *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) (Cantor *et al.*, 2021). Successivamente, è stata condotta una revisione rapida della letteratura (Materiali supplementari), che non ha identificato alcuno studio in grado di soddisfare i criteri di ricerca e pubblicato successivamente agli studi già inclusi nella revisione sistematica di AHRQ (Cantor *et al.*, 2021). Il processo di screening e selezione degli studi è descritto in Figura 1 (Page *et al.*, 2021).

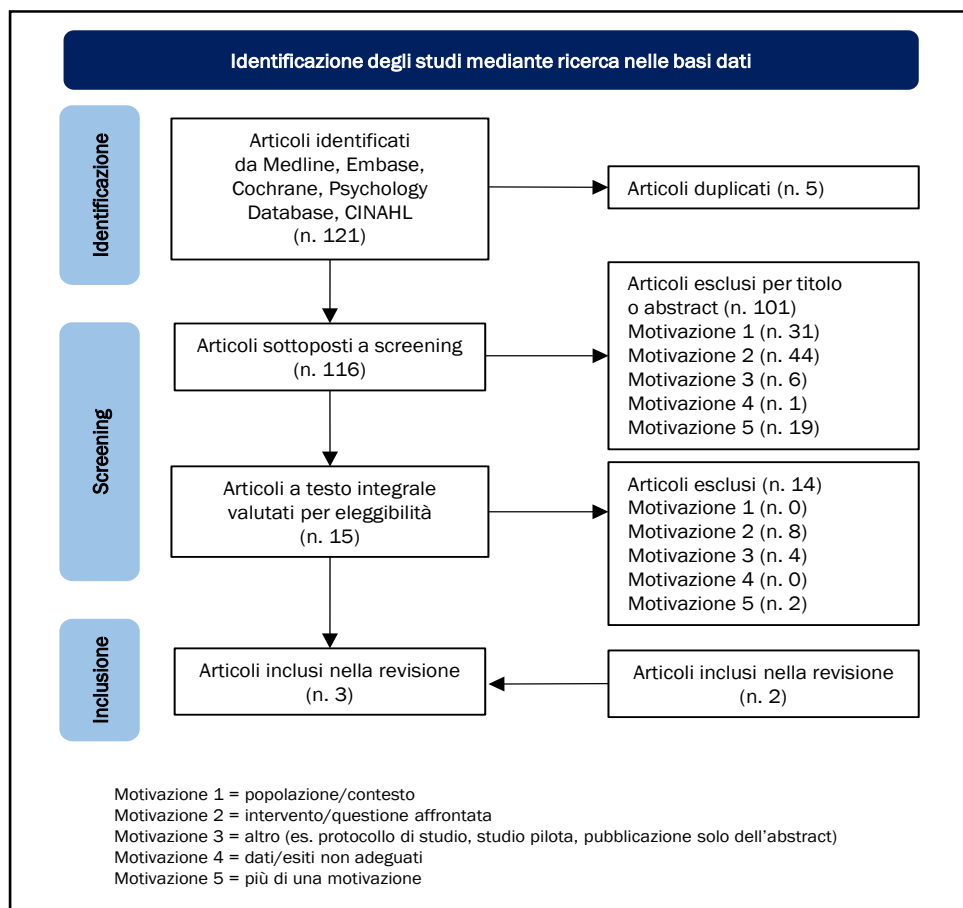


Figura 1. QUESITI 2.2 Infezione da *Chlamydia trachomatis*: diagramma di flusso del processo di selezione degli studi

Le prove disponibili sull'efficacia dello screening nella prevenzione della PID sono riconducibili a due studi, condotti in una popolazione costituita solo in parte da donne in gravidanza e vanno, quindi, considerate prove indirette. Uno studio condotto in Australia, di bassa qualità nel periodo tra dicembre 2010 e settembre 2015, secondo metodo GRADE, ha osservato in una popolazione di 63.338 giovani donne e uomini (età 16-29 anni) un'associazione, ai limiti della significatività statistica, tra screening per CT e riduzione dei casi di PID diagnosticati in ospedale, senza differenze nell'esito diagnosticato in struttura ambulatoriale (Hocking *et al.*, 2018). Il secondo studio, di qualità molto bassa secondo metodo GRADE, condotto negli USA, in 2.607 giovani donne non in gravidanza, ha osservato tra settembre 1990 e maggio 1992, una riduzione statisticamente significativa dei casi di PID, dopo un anno di follow-up, nella popolazione che aveva eseguito lo screening per CT rispetto a quella che non lo aveva eseguito (Scholes *et al.*, 1996).

Non sono disponibili studi clinici controllati randomizzati sull'efficacia dello screening della CT nel ridurre gli esiti avversi in gravidanza e nei neonati (congiuntivite, polmonite, mortalità neonatale).

Criteri predittivi del rischio diversi dall'età hanno dimostrato un'accuratezza limitata.

I test per le infezioni asintomatiche da CT eseguiti con tecnica molecolare mediante tampone sono risultati altamente accurati nella maggior parte dei siti anatomici (vagina, endocervice, urine) anche quando i campioni sono auto-raccolti (Cantor *et al.*, 2021).

I potenziali danni di uno screening universale comprendono risultati falsi positivi e negativi, lo stigma e l'ansia in caso di risultato positivo e cambiamenti nei comportamenti a rischio o nella percezione del rischio. La revisione sistematica di AHRQ include sei studi che hanno riportato i danni, limitatamente alla frequenza di falsi positivi e negativi, conseguenti allo screening per CT nelle donne. I tassi di falsi positivi dei campioni ottenuti da differenti sedi anatomiche sono compresi tra 0% e 2% nei sei studi considerati. I tassi di falsi negativi sono compresi tra 0% e 28% in cinque dei sei studi considerati. Uno studio ha riportato un più alto tasso di falsi negativi, compreso tra 44% e 56% (Cantor *et al.*, 2021).

Uno studio ha riportato una più bassa sensibilità del test in tutte le sedi anatomiche e un più alto tasso di falsi negativi, compreso tra 44% e 56% (Cantor *et al.*, 2021). I tassi di falsi positivi in studi che confrontano campioni vaginali prelevati autonomamente dalla donna e dal clinico sono simili nei due gruppi e compresi tra 0% e 1,2%.

Né la revisione di AHRQ, né la successiva revisione rapida condotta per questa LG hanno identificato studi che valutassero i danni psicologici, come l'ansia, conseguenti allo screening o gli effetti dello screening sul cambiamento dei comportamenti a rischio o sulla percezione del rischio.

Trattamento antibiotico

Il trattamento dell'infezione da CT non è stato considerato nella linea guida sull'assistenza prenatale di NICE 2021. È stata quindi condotta una revisione sistematica di revisioni sistematiche sul trattamento antibiotico di CT ed è stata selezionata, quale documento di riferimento, la linea guida "Sexually transmitted infections treatment guidelines" prodotta da CDC (Workowski *et al.*, 2021). Successivamente, è stata condotta una revisione rapida della letteratura (Materiali supplementari). La revisione rapida della letteratura non ha identificato alcuno studio in grado di soddisfare i criteri di ricerca e pubblicato successivamente agli studi già inclusi nella linea guida di CDC (Workowski *et al.*, 2021) (*vedi* Figura 1).

Il trattamento antibiotico della infezione da CT nelle donne in gravidanza riduce il rischio di trasmissione dell'infezione al neonato durante il parto (Workowski *et al.*, 2021).

L'azitromicina (1 g per via orale in singola dose), dimostratasi efficace e sicura in gravidanza (Cantor *et al.*, 2021), costituisce la terapia di elezione per la maggiore adesione al trattamento attribuita alla somministrazione singola (WHO, 2016).

L'amoxicillina è risultata altrettanto sicura ed efficace nell'ottenere la negatività microbiologica del test a seguito della terapia (Jacobson *et al.*, 2001; Kacmar *et al.*, 2001), ma rappresenta una seconda scelta poiché studi in animali e in vitro hanno mostrato una persistenza dell'infezione da CT dopo esposizione agli antibiotici della classe delle penicilline (Phillips Campbell *et al.*, 2012; Wyrick, 2010).

L'eritromicina, attualmente non disponibile in Italia, non è raccomandata per la sua associazione con esiti avversi materni (sintomi gastrointestinali) e feto-neonatali (danni neurologici, malformazioni maggiori) (Workowski *et al.*, 2021).

Doxiciclina e levofloxacin – farmaci raccomandati per il trattamento dell'infezione da CT – risultano controindicati nelle donne in gravidanza. Doxiciclina è controindicata durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza a causa del rischio di discromie dentali. Levofloxacin presenta un basso rischio di danno per il feto durante la gravidanza, ma è potenzialmente tossica durante l'allattamento; studi in animali indicano la possibilità di danni alle cartilagini neonatali (Workowski *et al.*, 2021).

In caso di trattamento in gravidanza è indicata la ripetizione del test diagnostico 4 settimane dopo il termine della terapia, al fine di documentare la guarigione e per evitare il rischio di gravi conseguenze su madre e feto in caso di infezione persistente. Inoltre, tutte le donne in gravidanza dovrebbero ripetere il test diagnostico 3 mesi dopo il termine del trattamento (Workowski *et al.*, 2021). Le donne in gravidanza devono essere informate sul rischio di reinfezione (ACOG, 2021).

I partner sessuali nei 60 giorni precedenti la diagnosi e il trattamento per CT dovrebbero essere trattati ed effettuare un test di controllo 3 mesi dopo il termine della terapia, al fine di prevenire la reinfezione e l'infezione di altre persone (Workowski *et al.*, 2021).

Profilassi oculare

In una indagine condotta in Italia dalla SIN – che ha raccolto i dati di 1.041.384 nati, pari all'82,3% dei nati in Italia nel triennio 2018-2020, tutti trattati con profilassi oculare con antibiotici nelle prime ore di vita – sono stati segnalati 12 casi di infezione congiuntivale da CT (0,001% dei neonati) e nessun caso di congiuntivite da *Neisseria gonorrhoeae* (NG).

Considerando, da un lato, la bassa incidenza di congiuntiviti da CT e da NG osservate nei neonati inclusi nell'indagine nazionale e, dall'altro, l'assenza di una normativa specifica sulla obbligatorietà della profilassi oculare nel neonato, SIN, SIGO e Società Italiana di Medicina Perinatale (SIMP), al fine di uniformare la procedura di prevenzione e limitare la somministrazione di antibiotici, in base alle prove disponibili raccomandano, congiuntamente, di non eseguire la profilassi oftalmica a tutti i neonati alla nascita, neppure se nati da madre positiva allo screening per CT, eseguendo invece un follow-up clinico di questi ultimi per riconoscere precocemente eventuali segni di congiuntivite. La raccomandazione riserva il trattamento ai soli neonati sintomatici e la profilassi oftalmica dopo la nascita ai soli nati da donna che non ha ricevuto assistenza in gravidanza, condizione alla quale viene attribuita un'alta probabilità di assenza di ogni intervento di prevenzione primaria delle IST (SIN-SIGO-SIMP, 2022).

Raccomandazioni

1. Lo screening della *Chlamydia trachomatis*, effettuato con tecnica molecolare mediante tampone (endocervicale o vaginale o uretrale) o sulle urine, deve essere offerto alle donne in gravidanza con fattori di rischio riconosciuti, alla prima visita prenatale e durante il terzo trimestre
2. Alle donne in gravidanza con infezione da *Chlamydia trachomatis* deve essere offerto il trattamento antibiotico

raccomandazioni forti, qualità delle prove molto bassa

Bibliografia

- ACOG. FAQs. Chlamydia, gonorrhea, and syphilis. Washington, DC: College of Obstetricians and Gynecologists; 2021. Disponibile all'indirizzo: <https://www.acog.org/womens-health/faqs/chlamydia-gonorrhea-and-syphilis> (ultimo accesso 07/12/2022)
- 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. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2021 Sep. (Evidence Synthesis, No. 206).
- CDC. Chlamydia Trachomatis Infection 2022. Case Definition. Centers for Disease Control Prevention; 2022. Disponibile all'indirizzo: <https://ndc.services.cdc.gov/case-definitions/chlamydia-trachomatis-infection-2022> (ultimo accesso 31/01/2024)
- ECDC. Chlamydia infection. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2019. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2022.
- Hocking JS, Temple-Smith M, Guy R, Donovan B, Braat S, Law M, *et al.* 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). Disponibile all'indirizzo: https://www.epicentro.iss.it/itos/pdf/gravidanza%20fisiologica_allegato.pdf (ultimo accesso 04/12/2023)
- 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. *Gazzetta Ufficiale Serie generale* 7 n. 65 Supplemento ordinario n. 15, 18 marzo 2017.
- 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. doi: 10.1067/mob.2001.115050.
- Kacmar J, Cheh E, Montagno A, Peipert JF. A randomized trial of azithromycin versus amoxicillin for the treatment of Chlamydia trachomatis in pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2001;9(4):197-202. doi: 10.1155/S1064744901000321.
- Ministero della Salute. Decreto 7 marzo 2022. Revisione del sistema di segnalazione delle malattie infettive (PREMAL). *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n.82 del 7-4-2022.
- NHS. Health A to Z. Overview: Chlamydia. National Health Service; 2021. Disponibile all'indirizzo: <https://www.nhs.uk/conditions/chlamydia/> (ultimo accesso 18/12/2023)
- NICE. Antenatal care. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2021. (NG201).
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
- 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. doi: 10.1016/j.micinf.2012.07.017.
- 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. doi: 10.1097/01.olq.0000187226.32145.ca.

- Salfa MC, Ferri M, Suligoï 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. doi: 10.1056/NEJM199605233342103.
- SIN-SIGO-SIMP. Raccomandazioni sulla procedura della profilassi della *Ophthalmia neonatorum* in Italia: documento congiunto SIN-SIGO-SIMP. Milano: Società Italiana di Neonatologia; 2022. Disponibile all'indirizzo: <https://www.sin-neonatologia.it/wp-content/uploads/2022/11/Profilassi-della-Ophthalmia-neonatorum.pdf> (ultimo accesso 07/12/2022)
- Tzialla C, Pedicino R, Stolfi I (Ed.). *Manuale di Infettivologia Neonatale*, 3^a ed. Roma: Antonio Delfino Editore; 2022.
- WHO. Guidelines for the treatment of Chlamydia trachomatis. 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. doi: 10.15585/mmwr.rr7004a1.
- Wyrick PB. Chlamydia trachomatis persistence in vitro: an overview. *J Infect Dis.* 2010 Jun 15;201 Suppl 2(Suppl 2):S88-95. doi: 10.1086/652394.

2.3. INFEZIONE DA *CYTOMEGALOVIRUS* (CMV)

QUESITO

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

Il *Cytomegalovirus* (CMV) è un virus a DNA appartenente alla famiglia degli Herpesvirus, estremamente diffuso a livello globale. La malattia è specie-specifica, in quanto l'uomo ne rappresenta l'unico serbatoio (Britt, 2011; Kurath *et al.*, 2010; Mercorelli *et al.*, 2011).

Le fonti di infezione includono: secrezioni oro-faringee, urina, secrezioni cervicali e vaginali, sperma, latte materno, lacrime, feci, sangue. La trasmissione può avvenire per via orizzontale, per contatto diretto o indiretto da persona a persona, o per via verticale, in gravidanza, al parto, o durante l'allattamento (Britt, 2011; Plosa *et al.*, 2012; Boucoiran *et al.*, 2021).

L'infezione da CMV può essere contratta a qualsiasi età, ma nella maggior parte delle regioni del mondo l'infezione primaria viene acquisita in età pediatrica. Una volta avvenuta l'infezione primaria, il virus si diffonde per via ematogena e i principali siti secondari di replicazione sono la milza e il fegato. La diffusione cellulo-mediata del virus inizia dopo una prima fase di replicazione e le principali cellule ospiti infettate sono i monociti, i macrofagi e le cellule endoteliali. La diffusione e replicazione non sono completamente controllati dall'immunità dell'ospite e dopo l'infezione primaria, il CMV rimane latente, principalmente nei monociti, per tutta la vita dell'individuo. In caso di indebolimento del sistema immunitario, il CMV può riattivarsi determinando un'infezione non primaria. Quest'ultima può essere anche conseguente a una reinfezione da parte di un ceppo virale differente (Kenneson & Cannon, 2007; Cannon *et al.*, 2010; Davis *et al.*, 2017; Leruez-Ville *et al.*, 2020).

L'infezione da CMV, sia primaria che non primaria, è generalmente asintomatica e autolimitante in bambini e adulti immunocompetenti; talvolta può essere paucisintomatica con sintomi lievi e aspecifici, come malessere, febbre, astenia, linfadenopatia (sindrome simil-mononucleosica). Molto raramente, possono insorgere epatite indifferenziata, sindrome di Guillain-Barré o miocardite. Proprio per il decorso generalmente asintomatico o paucisintomatico dell'infezione, la maggior parte degli individui infettati non è consapevole di aver contratto il virus, contribuendo così alla sua diffusione attraverso la conduzione di una normale vita di relazione (Marshall & Adler, 2009). Tuttavia, negli individui immunocompromessi o immunodepressi e nei feti, il CMV è responsabile di significativa morbidità e mortalità (Mercorelli *et al.*, 2011; Canfield *et al.*, 2023; Boucoiran *et al.*, 2021).

L'infezione acquisita dal feto in utero, a seguito dell'infezione materna primaria o non primaria e del passaggio transplacentare delle cellule infettate dal virus, è nota come CMV congenito ed è la più frequente infezione congenita nei Paesi ad avanzato sviluppo economico, con un'incidenza compresa tra 0,2% e 2,5% di tutti i nati vivi. In Italia l'incidenza è variabile tra 0,57% e 1% dei nati vivi (Kenneson & Cannon, 2007; Rawlinson *et al.*, 2017; Barbi *et al.*, 1998; Puhakka *et al.*, 2019). L'incidenza di CMV congenito è direttamente proporzionale alla sieroprevalenza, cioè maggiore in Paesi ad alta sieroprevalenza dove la quota prevalente di infezioni congenite è

ascrivibile a infezioni materne non primarie. La probabilità di trasmissione transplacentare dipende dalla tipologia di infezione materna essendo cumulativamente pari al 32,4% *vs.* 0,2-1,5% nell'infezione non primaria (Dollard *et al.*, 2007; Mussi-Pinhata *et al.*, 2009; Kenneson & Cannon, 2007; Fowler *et al.*, 1992; Chatzakis *et al.*, 2020; Papaevangelou *et al.*, 2019; Mussi-Pinhata *et al.*, 2018; Lilleri *et al.*, 2023; Puhakka *et al.*, 2019; Leruez-Ville *et al.*, 2020).

L'incidenza di sieroconversione in gravidanza per infezione primaria risulta in letteratura pari a 0,4-2% (Adler & Marshal, 2007; Collinet *et al.*, 2004; De Paschale *et al.*, 2009; Dalmartello *et al.*, 2019). Le persone che per professione si occupano della cura dei bambini in comunità, specie se di età inferiore ai 3 anni (nidi, asili, ecc.), e i genitori degli stessi bambini rappresentano le popolazioni a maggior rischio di infezione, con un tasso di sieroconversione annuale del 10-20% (Adler, 1988; Adler *et al.*, 1996; Adler & Marshall, 2007; Pass *et al.*, 1986; Murph *et al.*, 1991). La più comune fonte di infezione nelle donne in gravidanza sono la saliva e le urine dei bambini di età inferiore ai 3 anni.

Il CMV congenito è la causa principale di sordità neurosensoriale non genetica nei bambini e una causa sostanziale di anomalie dello sviluppo neurologico e psicomotorio (Bartlett *et al.*, 2017; Manicklal *et al.*, 2013). Dei neonati infettati congenitamente solo il 10-15% circa viene alla luce con sintomatologia evidente, come porpora o petecchie, basso peso alla nascita, epatosplenomegalia, microcefalia, convulsioni, retinite. In questi pazienti la mortalità perinatale è del 10% e importanti sequele neurologiche si osservano in circa il 70-80% di quanti sopravvivono. Tali sequele includono difetti dello sviluppo cognitivo e motorio, coriorretinite, sordità neurosensoriale ed epilessia. Il restante 85-90%, invece, pur essendo infetto, non presenta alla nascita alcuna sintomatologia. Dal 6 al 23% di questi neonati infetti asintomatici svilupperà però sequele tardive dell'infezione congenita, in particolare sordità neurosensoriale (Boppa *et al.*, 1992; Lazzarotto *et al.*, 2020; Hughes & Gyamfi-Bannerman, 2016; Fowler & Boppa, 2006; Korndewal *et al.*, 2017). Tra i neonati infetti asintomatici seguiti sino a 5 anni di età, lo sviluppo di sequele si è manifestato fino a 48 mesi di vita (Boucoiran *et al.*, 2021; Plosa *et al.*, 2012; Hughes & Gyamfi-Bannerman, 2016; Fowler & Boppa, 2018).

L'entità dei danni feto-neonatali nel CMV congenito, in particolare la grave compromissione neurologica, appare correlabile prevalentemente all'epoca gestazionale in cui si verifica la trasmissione verticale, con un rischio prevalentemente limitato alle infezioni acquisite nel periodo periconcezionale e nel primo trimestre di gravidanza (Faure-Bardon *et al.*, 2019); il rischio di sequele neurologiche lievi e di sordità neurosensoriale sembra invece persistere anche per infezioni acquisite nel secondo e terzo trimestre di gravidanza (Pass *et al.*, 2006; Lipitz *et al.*, 2013; Bilavsky *et al.*, 2016; Chatzakis *et al.*, 2020; Foulon *et al.*, 2019). Seppur caratterizzate da un tasso di trasmissione verticale inferiore, le infezioni materne non primarie presentano un rischio di sequele feto-neonatali simile alle infezioni primarie (Maltezou *et al.*, 2020). Inoltre, si stima che la maggior parte dei casi di ipoacusia CMV-correlata sia da attribuirsi a infezioni materne non primarie (De Vries *et al.*, 2013).

In genere, la trasmissione perinatale o postnatale del CMV non è associata alla comparsa di un'infezione di tipo sintomatico o di sequele neurologiche se non in rare eccezioni, come ad esempio nei bambini prematuri o con basso peso alla nascita (Britt, 2011).

Epidemiologia

Il CMV presenta a livello mondiale una prevalenza variabile, a seconda delle regioni geografiche e dello stato socioeconomico, con una stima complessiva di sieroprevalenza dell'83% (Sartori *et al.*, 2023).

L'infezione da CMV è relativamente comune tra le donne in età riproduttiva, con una sieroprevalenza che varia dal 45% al 100%, maggiore in Sud America, Africa e Asia e minore in Europa Occidentale e Stati Uniti. Globalmente, la sieroprevalenza tra i non bianchi risulta di 20-30 punti percentuali superiore a quella dei bianchi (rapporto di prevalenza complessivo, RP: 1,59; IC95% 1,57-1,61), con prevalenza superiore nelle femmine rispetto ai maschi (RP: 1,13; IC95% 1,11-1,14) e nelle persone di bassa condizione socioeconomica (RP: 1,33; IC95% 1,32-1,35) (Cannon *et al.*, 2010). In Italia, la sieroprevalenza è di circa il 70%, simile a quella di altri paesi europei e superiore rispetto all'America del Nord (40-54%) (Barbi *et al.*, 2006; Zuhair *et al.*, 2019; Ssentongo *et al.*, 2021; Boucoiran *et al.*, 2021; Puhakka *et al.*, 2019; Leruez-Ville *et al.*, 2020).

Uno studio condotto nella Provincia Autonoma di Trento sulle gestanti che hanno partorito tra il 2007 e il 2014 ha riportato un valore pari al 64,2% di sieroprevalenza per CMV con una copertura di screening sierologico del 75,4% (Dalmartello *et al.*, 2019). Dati aggiornati relativi al periodo compreso tra il 2015 e il 2019 hanno mostrato una stabilità temporale, con una sieroprevalenza del 69,5% (IC95% 68,8-70,2) (Piffer *et al.*, 2022).

In un'analisi condotta nel periodo maggio 2011-aprile 2012 nei 15 punti nascita della Regione Marche si è osservato un tasso di screening sierologico per CMV del 79,4%, con una prevalenza complessiva di sieropositività del 72,3% (IC95% 71,3-73,3), che saliva al 91,9% (IC95% 88-95) nelle donne straniere. La sieroconversione in gravidanza è stata diagnosticata nell'1% dei casi (23/2288; IC95% 0,64-1,5) (Ruffini *et al.*, 2014).

Dati simili di sieropositività per CMV in donne in gravidanza sono stati riportati in uno studio condotto presso l'ospedale di Legnano (Lombardia) tra il 2005 e il 2007 (68,3%; IC95% 66,6-70) (De Paschale *et al.*, 2009) e in un ulteriore lavoro condotto a Palermo nel 2012 (65,8%; IC95% 62,5-69,1) (Puccio *et al.*, 2014).

Interventi di prevenzione

Un vaccino per prevenire l'infezione congenita da CMV non è ancora disponibile, sebbene numerosi candidati siano in fase di sviluppo preclinico o di valutazione clinica iniziale (Plotkin *et al.*, 2020; Plotkin, 2023). Pertanto, in assenza di un vaccino efficace, il modo migliore per limitare il rischio di infezione durante la gravidanza e, quindi, il CMV congenito, si basa sull'educazione delle donne in merito al CMV e alle norme igieniche per la sua prevenzione. In particolare, possono essere messi in atto comportamenti che sono in grado di ridurre il rischio di acquisizione dell'infezione (Pesch *et al.*, 2021), come evitare di baciare i bambini sulle labbra e lavarsi adeguatamente le mani con acqua calda e sapone prima di mangiare e di preparare e servire il cibo, dopo aver cambiato il pannolino dei bambini e dopo ogni tipo di contatto con fluidi corporei, in particolare di bambini piccoli. È opportuno, inoltre, evitare di scambiarsi posate o altri utensili e condividere il cibo durante i pasti, soprattutto con bambini piccoli (Hughes & Gyamfi-Bannerman, 2016; Hughes *et al.*, 2021; Boucoiran *et al.*, 2021). Più in generale, la pulizia della casa e soprattutto delle superfici contaminate da fluidi corporei, come saliva (es. giocattoli), urina, feci, liquidi seminali e sangue, facilita la prevenzione del contagio (ISS-Epicentro, 2020).

Diversi studi hanno riportato l'efficacia dell'educazione relativa alle misure igieniche sulla prevenzione dell'acquisizione dell'infezione da CMV in donne in gravidanza (Adler *et al.*, 1996; Rawlinson *et al.*, 2017; Revello *et al.*, 2015; Vauloup-Fellous *et al.*, 2009). Poiché questi interventi educativi sono poco costosi, semplici e non dannosi, 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 <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 sanitari che si prendono cura delle donne in gravidanza, così come quella delle stesse donne, è limitata, 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; Mazzitelli *et al.*, 2017; Wizman *et al.*, 2016).

Aspetti regolatori, documenti di indirizzo e sistema di sorveglianza in Italia

La precedente edizione della linea guida “Gravidanza fisiologica” (ISS-SNLG, 2011) raccomandava di non eseguire lo screening sierologico dell'infezione da CMV nelle donne in gravidanza. La raccomandazione attribuiva valore all'assenza di trattamenti antenatali di provata efficacia e sicurezza per la prevenzione della trasmissione transplacentare e per la riduzione delle conseguenze di un'infezione congenita.

Lo screening sierologico dell'infezione da CMV alle donne in gravidanza non è incluso tra le prestazioni specialistiche per il controllo della gravidanza fisiologica escluse dalla partecipazione al costo (DPCM 12 gennaio 2017 all.to 10b) (Italia, 2017).

Diagnostica e trattamenti di provata efficacia

Diagnosi di infezione materna

La sierologia per CMV non è di facile interpretazione e non sempre è possibile identificare il tipo di infezione materna (primaria o non primaria) o il momento in cui tale infezione è avvenuta durante la gravidanza (periodo periconcezionale, primo trimestre, ecc.) (Boucoiran *et al.*, 2021; Sarasini *et al.*, 2021).

La diagnosi di infezione materna primaria da CMV in gravidanza dovrebbe essere basata sulla comparsa di IgG virus-specifiche nel siero di una donna precedentemente 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). 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 & Lapé-Nixon, 2014; Lagrou *et al.*, 2009; Hughes & Gyamfi-Bannerman, 2016; Gruppo multidisciplinare “Malattie Infettive in ostetricia-ginecologia e neonatologia”, 2012). Anche la ricerca del DNA del CMV su sangue intero materno mediante *Polymerase Chain Reaction* (PCR) può aiutare nel definire il momento presunto dell'infezione materna primaria (Gruppo multidisciplinare “Malattie Infettive in ostetricia-ginecologia e neonatologia”, 2012; Revello *et al.*, 2014a).

La diagnosi di infezione materna non primaria dovrebbe essere basata su un aumento significativo – di circa quattro volte – del titolo anticorpale 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 (Gruppo multidisciplinare “Malattie Infettive in ostetricia-ginecologia e neonatologia”, 2012; Boucoiran *et al.*, 2021).

Diagnosi di infezione fetale e prognosi

L'infezione fetale da CMV può determinare alterazioni visibili all'ecografia ostetrica, come ventricolomegalia, calcificazioni intracerebrali, cisti periventricolari, epatosplenomegalia, iperecogenicità intestinale, placentomegalia (Hughes & Gyamfi-Bannerman, 2016). Questi segni ecografici non sono specifici di CMV congenito (Guerra *et al.*, 2008).

La diagnosi prenatale di infezione fetale da CMV dovrebbe essere basata sull'amniocentesi, tramite l'identificazione di CMV DNA mediante 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 (Enders *et al.*, 2017).

La letteratura non risulta concorde sul possibile ruolo predittivo di infezione sintomatica alla nascita della carica virale nel liquido amniotico (Lazzarotto *et al.*, 2000; Goegebuer *et al.*, 2009; Fabbri *et al.*, 2011; Bilavsky *et al.*, 2016; Leruez-Ville *et al.*, 2016a) e delle anomalie del Sistema Nervoso Centrale (SNC) fetale identificate mediante neurosonografia fetale e Risonanza Magnetica (RM) in utero (Lipitz *et al.*, 2010; Faure-Bardon *et al.*, 2019; Buca *et al.*, 2021). Parametri laboratoristici del sangue fetale ottenuto mediante cordocentesi, come il valore di piastrine e la carica virale, possono aiutare nella definizione della prognosi (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

I trattamenti valutati per la prevenzione della trasmissione transplacentare del CMV includono le immunoglobuline iperimmuni e il farmaco antivirale valaciclovir. Entrambi i trattamenti sono stati valutati in studi clinici randomizzati che hanno reclutato donne in gravidanza con diagnosi di infezione primaria da CMV.

Due studi clinici randomizzati multicentrici, in doppio cieco e controllati con placebo, hanno analizzato le immunoglobuline iperimmuni, riportando entrambi risultati negativi (Revello *et al.*, 2014b; Hughes *et al.*, 2021). 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, riportando una riduzione del 71% del tasso di esito primario, infezione fetale da CMV valutata mediante amniocentesi, nel gruppo valaciclovir rispetto al gruppo placebo (Shahar-Nissan *et al.*, 2020). Lo

studio non aveva potenza sufficiente per trarre conclusioni sull'effetto del valaciclovir sugli esiti neonatali. Risultati simili di efficacia del valaciclovir nel prevenire l'infezione fetale sono stati riportati in studi caso-controllo retrospettivi (Faure-Bardon *et al.*, 2021; 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; Blázquez-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, ma la qualità degli studi da cui deriva tale evidenza risulta molto bassa, come recentemente riportato in una revisione sistematica (Fitzpatrick *et al.*, 2022).

Una revisione sistematica con metanalisi è stata condotta con lo scopo di valutare la sicurezza e l'efficacia della terapia antenatale con valaciclovir in donne in gravidanza con infezione da CMV e con feti con infezione da CMV (D'Antonio *et al.*, 2023). Le donne trattate con valaciclovir hanno mostrato un minore rischio di infezione fetale da CMV e di infezione fetale da CMV sintomatica, mentre non sono state rilevate differenze per l'identificazione di anomalie all'*imaging* dopo la nascita e di sintomi CMV-relati nel neonato alla nascita. Un'ulteriore revisione sistematica con metanalisi su dati individuali ha valutato l'efficacia della terapia antenatale con valaciclovir in donne in gravidanza con infezione primaria da CMV (Chatzakis *et al.*, 2023). Le donne trattate hanno mostrato un ridotto tasso di infezione fetale, di interruzione di gravidanza per evidenza ecografica di anomalie fetali CMV-relate, e di infezione neonatale.

Nel dicembre 2020, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha approvato l'introduzione 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 uno studio osservazionale multicentrico condotto in Italia (Zammarchi *et al.*, 2023) gli esiti delle donne trattate con valaciclovir e dei loro feti o neonati sono stati confrontati con quelli di una coorte retrospettiva che tra il 2010 e il 2020 non aveva ricevuto il trattamento antivirale. Il criterio di inclusione era la diagnosi di infezione primaria da CMV verificatasi nel periodo periconcezionale o fino a 24 settimane di età gestazionale. Il trattamento con valaciclovir è risultato associato a una riduzione della diagnosi di infezione congenita da CMV al momento dell'amniocentesi (*Odds Ratio* ponderata, ORp 0,39; Intervallo di Confidenza al 90%, IC90%, 0,22-0,68), dell'interruzione di gravidanza (ORp 0,36; IC90% 0,17-0,75), dell'infezione sintomatica da CMV congenita alla nascita (ORp 0,17; IC90% 0,06-0,49), senza differenze statisticamente significative sul tasso di diagnosi di infezione congenita da CMV alla nascita (ORp 0,85; IC90% 0,57-1,26).

Interpretazione delle prove

Lo screening sierologico dell'infezione da CMV non è considerato nella linea guida sull'assistenza prenatale del NICE (NICE, 2021). È stata quindi condotta una revisione sistematica di revisioni sistematiche su screening sierologico dell'infezione da CMV, che non ha identificato alcun documento che potesse essere considerato di riferimento per l'aggiornamento della presente linea guida. È stata quindi condotta una revisione sistematica di RCT, di revisioni sistematiche

di RCT con metanalisi e di revisioni sistematiche di studi osservazionali, con limiti temporali 01/01/2012 – 31/12/2023 (Materiali supplementari). Tale revisione sistematica non ha identificato studi comparativi sul beneficio dello screening sierologico per CMV *vs.* nessuno screening in gravidanza. Il processo di screening e selezione degli studi è descritto in Figura 1 (Page *et al.*, 2021).

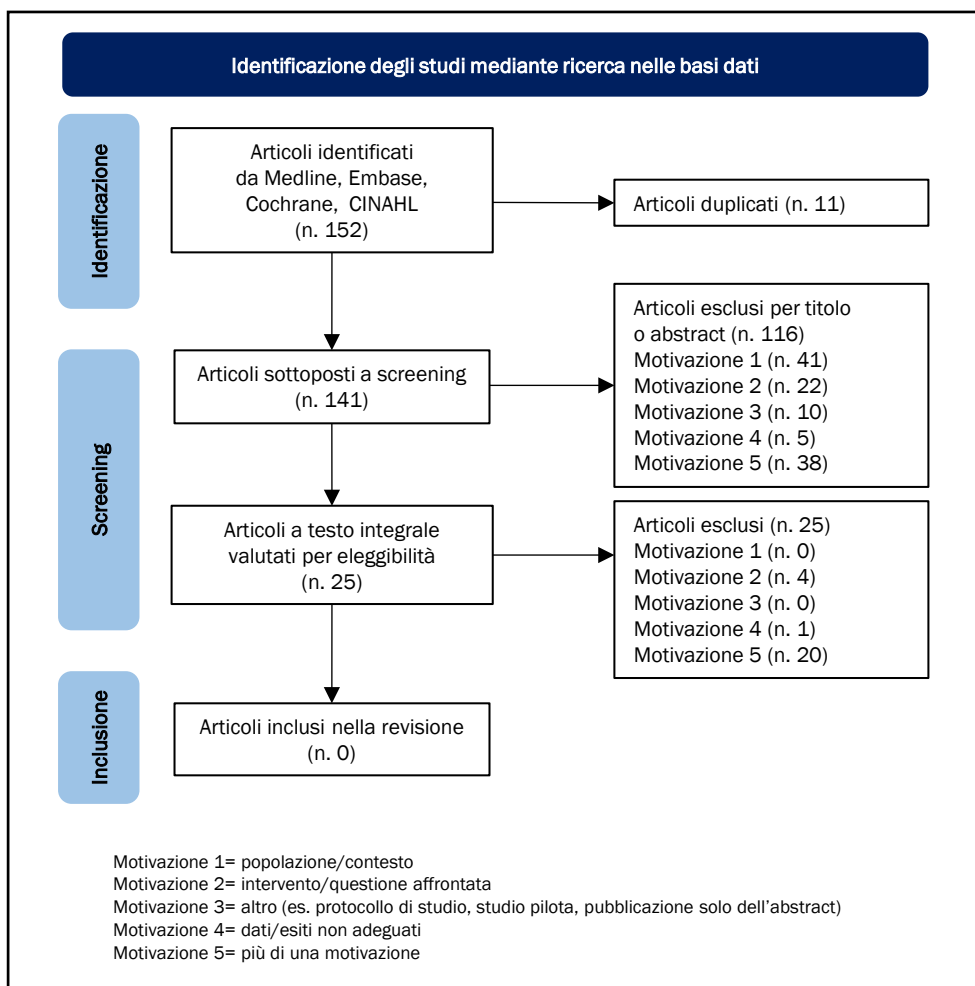


Figura 1. QUESITO 2.3 Infezione da *Cytomegalovirus*: diagramma di flusso del processo di selezione degli studi

L'infezione da CMV può essere primaria o non primaria; quest'ultima, può essere a sua volta conseguente a una reinfezione da parte di un ceppo virale differente oppure a una riattivazione del ceppo virale endogeno, diventato latente nell'individuo a seguito dell'infezione primaria (Kenneson & Cannon, 2007; Cannon *et al.*, 2010; Davis *et al.*, 2017; Leruez-Ville *et al.*, 2020).

La trasmissione transplacentare del CMV con conseguente infezione fetale può avvenire sia nel caso di infezione primaria che non primaria in gravidanza, anche se con una frequenza differente: 32,4% (tasso cumulativo) *vs.* 0,2-1,5%, rispettivamente. L'incidenza di CMV congenito è inoltre influenzata dalla sieroprevalenza per CMV con tassi maggiori osservati nelle aree geografiche ad alta sieroprevalenza (CMV congenito da infezione materna non primaria) (Dollard *et al.*, 2007; Mussi-Pinhata *et al.*, 2009; Kenneson & Cannon, 2007; Fowler *et al.*, 1992; Chatzakis *et al.*, 2020; Papaevangelou *et al.*, 2019; Mussi-Pinhata *et al.*, 2018; Lilleri *et al.*, 2023; Puhakka *et al.*, 2019; Leruez-Ville *et al.*, 2020). La sieroprevalenza nelle donne in gravidanza in Italia si attesta 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).

Il rischio di acquisire un'infezione primaria da CMV in donne sieronegative in gravidanza è pari a 0,4-2% (Adler & Marshall, 2007; Collinet *et al.*, 2004; De Paschale *et al.*, 2009; Dalmartello *et al.*, 2019). Le persone che per professione si occupano della cura dei bambini in comunità, specie se di età inferiore ai 3 anni (nidi, asili, ecc.), e i genitori degli stessi bambini rappresentano le popolazioni a maggior rischio di infezione, con un tasso di sieroconversione annuale del 10-20% (Adler, 1988; Adler *et al.*, 1996; Adler & Marshall, 2007; Pass *et al.*, 1986; Murph *et al.*, 1991).

Non esiste ad oggi un vaccino sicuro ed efficace per la prevenzione dell'infezione congenita da CMV (Plotkin *et al.*, 2020). Diversi studi hanno dimostrato l'efficacia dell'educazione relativa alle misure igieniche sulla prevenzione dell'acquisizione dell'infezione da CMV in donne in gravidanza (Adler *et al.*, 1996; Rawlinson *et al.*, 2017; Revello *et al.*, 2015; Vauloup-Fellous *et al.*, 2009). Questi interventi educativi sono poco costosi, semplici, e non dannosi (Boucoiran *et al.*, 2021; Balegamire *et al.*, 2022). La scarsa conoscenza del problema del CMV da parte delle donne in gravidanza e degli operatori sanitari che se ne prendono cura, limita significativamente l'efficacia di tali misure igieniche preventive nella pratica clinica (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).

L'incidenza di CMV congenito in Italia è variabile tra lo 0,57% e l'1% (Kenneson & Cannon, 2007; Rawlinson *et al.*, 2017; Barbi *et al.*, 1998). Circa il 10-15% dei neonati con infezione acquisita in utero presenta sintomi di malattia CMV-relata alla nascita. In questi pazienti la mortalità perinatale è del 10% e gravi sequele neurologiche, come anomalie dello sviluppo cognitivo e motorio, epilessia e sordità neurosensoriale, si osservano in circa il 70-80% di quanti sopravvivono. Circa il 6-23% dei neonati con infezione congenita asintomatica alla nascita svilupperà sequele tardive, possibili fino a 48 mesi di vita, in particolare sordità neurosensoriale (Boppana *et al.*, 1992; Lazzarotto *et al.*, 2020; Hughes & Gyamfi-Bannerman, 2016; Boucoiran *et al.*, 2021; Plosa *et al.*, 2012; Fowler & Boppana, 2018; Fowler & Boppana, 2006; Korndewal *et al.*, 2017). L'infezione feto-neonatale sintomatica grave appare essere prevalentemente limitata alle infezioni materne del periodo periconcezionale e del primo trimestre di gravidanza (Faure-Bardon *et al.*, 2019); il rischio di sequele neurologiche lievi e di sordità neurosensoriale sembra persistere anche per infezioni acquisite nei trimestri successivi al primo (Pass *et al.*, 2006; Lipitz *et al.*, 2013; Bilavsky *et al.*, 2016; Foulon *et al.*, 2019; Miller *et al.*, 2021). Il rischio di sequele feto-neonatali è simile tra infezioni materne primarie e non primarie (Maltezou *et al.*, 2020), seppure caratterizzate da differente tasso di trasmissione virale transplacentare.

La sierologia per CMV non è di facile interpretazione e non sempre è possibile identificare il tipo di infezione materna (primaria o non primaria) o il momento in cui tale infezione è avvenuta durante la gravidanza (periodo periconcezionale, primo trimestre, ecc.) (Boucoiran *et al.*, 2021; Sarasini *et al.*, 2021). I risultati dei test sierologici devono essere interpretati con cautela,

considerando possibili variazioni individuali e virus-specifiche della risposta anticorpale e limitazioni tecniche delle metodiche laboratoristiche più comunemente utilizzate (Gruppo multidisciplinare “Malattie Infettive in ostetricia-ginecologia e neonatologia”, 2012; Sarasini *et al.*, 2021; Revello & Gerna, 2002; Revello *et al.*, 1991; De Paschale *et al.*, 2010; Leruez-Ville *et al.*, 2020; Prince & Lape-Nixon, 2014; Lagrou *et al.*, 2009; Hughes & Gyamfi-Bannerman, 2016; Berth *et al.*, 2014; Sellier *et al.*, 2015; Khalil *et al.*, 2018).

La letteratura non risulta concorde sul possibile ruolo predittivo di infezione sintomatica alla nascita della carica virale nel liquido amniotico prelevato mediante amniocentesi (Lazzarotto *et al.*, 2000; Goegebuuer *et al.*, 2009; Fabbri *et al.*, 2011; Bilavsky *et al.*, 2016; Leruez-Ville *et al.*, 2016a) e delle anomalie dell'SNC fetale identificate mediante neurosonografia fetale e RM in utero (Lipitz *et al.*, 2010; Faure-Bardon *et al.*, 2019; Buca *et al.*, 2021).

L'efficacia del valaciclovir nella prevenzione della trasmissione del CMV transplacentare in caso di infezione materna primaria entro il primo trimestre di gravidanza è stata dimostrata da un unico studio clinico randomizzato controllato che ha incluso 90 donne (Shahar-Nissan *et al.*, 2020). Una revisione sistematica con metanalisi di studi di diverso disegno (8 studi, n. 618 donne) ha valutato la sicurezza e l'efficacia della terapia antenatale con valaciclovir in donne in gravidanza con infezione primaria da CMV (D'Antonio *et al.*, 2023), riportando un minore rischio di infezione fetale da CMV (3 studi, n. 325 feti; OR cumulativo 0,37; IC95% 0,21-0,64; I²=0%; $p<0,001$) e una maggiore probabilità di infezione asintomatica da CMV (2 studi, 132 feti; OR cumulativo 2,98; IC95% 1,18-7,55; I²=0%; $p=0,021$) nelle donne trattate con il farmaco antivirale rispetto quelle non trattate. Non sono invece 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. Un'ulteriore revisione sistematica con metanalisi su dati individuali (3 studi di diverso disegno, n. 527 donne) ha valutato l'efficacia della terapia antenatale con valaciclovir in donne in gravidanza con infezione primaria da CMV (Chatzakis *et al.*, 2023). Le donne trattate hanno mostrato un ridotto tasso di infezione fetale da CMV (aOR 0,34; IC95% 0,18-0,61), di interruzione volontaria di gravidanza per evidenza ecografica di anomalie fetali CMV-correlate (aOR 0,23; IC95% 0,22-0,24), e di infezione neonatale (aOR 0,30; IC95% 0,19-0,47). Gli studi inclusi sono stati giudicati a basso rischio di *bias*.

La costo-efficacia di differenti strategie di screening sierologico per CMV in donne in gravidanza non è ancora stata valutata in Italia.

Nessuna linea guida di agenzia di salute pubblica o società scientifica estera pubblicata prima dello studio di Shahar-Nissan *et al.* (2020) raccomanda lo screening universale per il CMV in gravidanza. Dal momento che il test di rilevazione di anticorpi IgG a bassa avidità non è omogeneamente disponibile in tutto il territorio canadese, SOGC (Boucoiran *et al.*, 2021) afferma che lo screening sierologico per CMV può essere offerto alle donne in gravidanza, in particolare a quelle ad alto rischio di infezione (contatto stretto con bambini di età < 3 anni), nel primo trimestre di gravidanza (Tabella 1).

Tabella 1. Infezione da *Cytomegalovirus*: raccomandazioni per lo screening in gravidanza di agenzie di salute pubblica o società scientifiche estere per anno e Paese

Paese/Organizzazione (rif.)	Raccomandazione
Australia Department of Health and Aged Care, (Department of Health and Aged Care, 2019)	Tutte le donne in gravidanza devono essere informate circa le misure di prevenzione dell'acquisizione dell'infezione da CMV. Screening sierologico per CMV offerto alle donne in gravidanza con contatto stretto con bambini di età < 3 anni e in presenza di sintomi o segni ecografici fetali suggestivi di infezione da CMV materna e fetale, rispettivamente
Canada SOGC (Boucoiran <i>et al.</i>, 2021)	Tutte le donne in gravidanza, quelle che stanno pianificando una gravidanza e i loro familiari devono essere informati circa le misure di prevenzione dell'acquisizione dell'infezione da CMV. Screening sierologico per CMV può essere offerto a tutte le donne in gravidanza, in particolare a quelle ad alto rischio di infezione (contatto stretto con bambini di età <3 anni), nel primo trimestre di gravidanza
Francia HCSP e CNGOF (Favre <i>et al.</i>, 2018)	Screening sierologico universale per CMV nelle donne in gravidanza non raccomandato.
Regno Unito UK NSC (UK NSC, 2012)	Screening sierologico universale per CMV nelle donne in gravidanza non raccomandato. Screening sierologico per CMV offerto alle donne in gravidanza che presentano sintomi o segni ecografici fetali suggestivi di infezione da CMV materna e fetale, rispettivamente
USA ACOG (ACOG, 2015)	Screening sierologico universale per CMV nelle donne in gravidanza non raccomandato.
USA SMFM (Hughes <i>et al.</i>, 2016)	Screening sierologico universale per CMV nelle donne in gravidanza non raccomandato.

Il *Department of Health and Aged Care* australiano (2019) raccomanda che lo screening sierologico per CMV sia offerto alle donne in gravidanza con contatto stretto con bambini di età <3 anni e alle donne che presentano sintomi o segni ecografici fetali suggestivi di infezione da CMV materna e fetale, rispettivamente.

Entrambe le linee guida (Boucoiran *et al.*, 2021; Department of Health and Aged Care, 2019) sottolineano l'importanza di informare adeguatamente in merito al problema del CMV e alle norme igieniche per la riduzione del rischio di acquisizione dell'infezione da CMV tutte le donne in gravidanza, quelle che stanno pianificando una gravidanza e i loro familiari.

Raccomandazioni

1. Lo screening sierologico dell'infezione da CMV deve essere offerto a tutte le donne in gravidanza con stato sierologico non noto o negativo (anticorpi IgG e IgM negativi) alla prima visita e comunque entro il primo trimestre e ripetuto ogni 4-6 settimane, se il primo esame risulta negativo (anticorpi IgG e IgM negativi) sino a 24 settimane di gravidanza.
2. Lo screening sierologico dell'infezione da CMV deve essere offerto in presenza di segni suggestivi di infezione fetale all'ecografia ostetrica e/o di sintomi materni suggestivi di infezione sintomatica da CMV, come sindrome simil-mononucleosica, malattia simil-influenzale oppure epatite indifferenziata.
3. Informazioni sull'infezione da CMV e sulle misure igieniche e i comportamenti in grado di ridurre il rischio di acquisizione dell'infezione devono essere offerte a tutte le donne in gravidanza, a quelle che intendono pianificarla e alle persone di loro fiducia, indipendentemente dallo stato sierologico e rischio di esposizione

raccomandazioni forti, qualità delle prove moderata-forte

Le Raccomandazioni 1-3 assegnano valore alla nuova disponibilità di un RCT sull'efficacia del valaciclovir nella prevenzione del passaggio transplacentare del CMV e quindi dell'infezione congenita in nati da donne con infezione primaria in gravidanza; alla determina AIFA che introduce il 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 e all'efficacia delle norme igieniche e comportamentali nella riduzione del rischio di acquisire l'infezione da CMV.

Raccomandazione di ricerca

- Quale è il rapporto beneficio/danno del valaciclovir per la prevenzione della trasmissione transplacentare del CMV nelle donne con infezione primaria in gravidanza? (esiti: esiti neonatali alla nascita e a lungo termine; disegno dello studio: RCT)
- Quale è il rapporto costo-efficacia dello screening sierologico universale per CMV nelle donne in gravidanza in Italia? (valutazione: costo/efficacia dello screening CMV; disegno dello studio: costo/efficacia)

Bibliografia

- 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):1510-25. doi: 10.1097/01.AOG.0000466430.19823.53.
- 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. doi: 10.1097/00006454-199603000-00013.
- Adler SP, Marshall B. Cytomegalovirus infections. *Pediatr Rev.* 2007 Mar;28(3):92-100. doi: 10.1542/pir.28-3-92.
- 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. doi: 10.1016/s0022-3476(88)80314-7.
- 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)
- Australian Government, Department of Health and Aged Care. Clinical Practice Guidelines "Pregnancy Care". 2020 Edition. Part G: Targeted maternal health tests. Cytomegalovirus. Ultimo aggiornamento 29 maggio 2019. Disponibile all'indirizzo: <https://www.health.gov.au/resources/pregnancy-care-guidelines/part-g-targeted-maternal-health-tests/cytomegalovirus> (ultimo accesso 15/07/2023)
- Balegamire SJ, McClymont E, Croteau A, *et al.* Prevalence, incidence, and risk factors associated with cytomegalovirus infection in healthcare and childcare worker: a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews* 2022;11(1):131.
- 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. doi: 10.1097/01.inf.0000199261.98769.29.
- 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. doi: 10.1023/a:1007554726449.
- 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.
- 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. doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.01714.x.
- 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. doi: 10.1007/s10096-014-2109-8.
- 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. doi: 10.1093/cid/ciw237.
- Blázquez-Gamero D, Galindo Izquierdo A, Del Rosal T, Baquero-Artigao F, Izquierdo Méndez N, Soriano-Ramos M, *et al.* 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. doi: 10.1080/14767058.2017.1387890.
- 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. doi: 10.1097/00006454-199202000-00007.
- Boucoiran I, Yudin M, Poliquin V, Caddy S, Gantt S, Castillo E. Guideline No. 420: cytomegalovirus infection in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2021 Jul;43(7):893-908. doi: 10.1016/j.jogc.2021.05.015.
- 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, *et al.* 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. doi: 10.1002/uog.23143.
- Canfield D, Gabby L, Vaziri Fard E, Gyamfi-Bannerman C. Cytomegalovirus in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2023 Jun;50(2):263-277. doi: 10.1016/j.ogc.2023.02.002.
- 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. doi: 10.1002/rmv.655.
- Chatzakis C, Shahar-Nissan K, Faure-Bardon V, Picone O, Hadar E, Amir J, *et al.* The effect of valacyclovir on secondary prevention of congenital cytomegalovirus infection, following primary maternal infection acquired periconceptionally or in the first trimester of pregnancy. An individual patient data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2023 Jul 18:S0002-9378(23)00470-2. doi: 10.1016/j.ajog.2023.07.022.
- 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. doi: 10.1016/j.ajog.2020.05.038.
- Collinet P, Subtil D, Houfflin-Debarge 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. doi: 10.1016/j.ejogrb.2003.09.016.
- 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. doi: 10.1016/j.jcv.2012.06.022.
- 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. doi: 10.1002/uog.26136.
- 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. doi: 10.1080/14767058.2018.1424822.
- Davis NL, King CC, Kourtis AP. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Birth Defects Res.* 2017 Mar 15;109(5):336-346. doi: 10.1002/bdra.23601.
- 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. doi: 10.1155/2009/206505.
- 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. doi: 10.1002/rmv.1744.

- Department of Health and Aged Care. Pregnancy Care Guidelines. Cytomegalovirus. Canberra: Australian Government Department of Health; 2019. <https://www.health.gov.au/resources/pregnancy-care-guidelines/part-g-targeted-maternal-health-tests/cytomegalovirus>
- 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. doi: 10.1002/rmv.544.
- Donner C, Liesnard C, Brancart F, Rodesch F. Accuracy of amniotic fluid testing before 21 weeks' gestation in prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn.* 1994 Nov;14(11):1055-9. doi: 10.1002/pd.1970141108.
- Egloff C, Sibiude J, Vauloup-Fellous C, Benachi A, Bouthry E, Biquard F, *et al*. New data on efficacy of valacyclovir in secondary prevention of maternal-fetal transmission of cytomegalovirus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023 Jan;61(1):59-66. doi: 10.1002/uog.26039.
- 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. doi: 10.1002/pd.5107.
- Fabbri E, Revello MG, Furione M, Zavattoni M, Lilleri D, Tassis B, Quarenghi A, Rustico M, Nicolini U, Ferrazzi E, Gerna G. Prognostic markers of symptomatic congenital human cytomegalovirus infection in fetal blood. *BJOG.* 2011 Mar;118(4):448-56. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02822.x. Epub 2010 Dec 24. PMID: 21199291.
- 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):576-81. doi: 10.1002/uog.23685.
- Faure-Bardon V, Magny JF, Parodi M, Couderc S, Garcia P, Maillotte AM, *et al*. Sequelae of congenital cytomegalovirus following maternal primary infections are limited to those acquired in the first trimester of pregnancy. *Clin Infect Dis.* 2019 Oct 15;69(9):1526-32. doi: 10.1093/cid/ciy1128.
- Favre R, Picone PO, Benachi PA, *et al*. Haut Conseil de la santé publique e Collège national des gynécologues et obstétriciens de France. AVIS relative à la prévention de l'infection à cytomegalovirus chez la femme enceinte et chez le nouveau-né. 18 maggio 2018. Disponibile all'indirizzo: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=703> (ultimo accesso 15/07/2023).
- 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. doi: 10.1093/cid/ciac297.
- Foulon I, De Brucker Y, Buyl R, Lichtert E, Verbruggen K, Piérard D, Camfferman FA, Gucciardo L, Gordts F. Hearing loss with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics.* 2019 Aug;144(2):e20183095. doi: 10.1542/peds.2018-3095.
- Fowler KB, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection and hearing deficit. *J Clin Virol.* 2006 Feb;35(2):226-31. doi: 10.1016/j.jcv.2005.09.016.
- Fowler KB, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus infection. *Semin Perinatol.* 2018 Apr;42(3):149-154. doi: 10.1053/j.semperi.2018.02.002.
- 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. doi: 10.1056/NEJM199203053261003.
- Gruppo multidisciplinare "Malattie Infettive in ostetricia-ginecologia e neonatologia". Percorsi diagnostico-assistenziali in Ostetricia-Ginecologia e Neonatologia. Cytomegalovirus AMCLI, SIGO, SIMaST, SIMIT, SIN, SIP; 2012.

- Goegebuer T, Van Meensel B, Beuselinck K, Cossey V, Van Ranst M, Hanssens M, Lagrou K. Clinical predictive value of real-time PCR quantification of human cytomegalovirus DNA in amniotic fluid samples. *J Clin Microbiol.* 2009 Mar;47(3):660-5. doi: 10.1128/JCM.01576-08. Epub 2008 Dec 24.
- Guerra B, Simonazzi G, Puccetti C, Lanari M, Farina A, Lazzarotto T, Rizzo N. Ultrasound prediction of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Apr;198(4):380.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2007.09.052. Epub 2008 Jan 14.
- Hughes BL, Clifton RG, Rouse DJ, Saade GR, Dinsmoor MJ, Reddy UM, *et al.*; 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):436-44. doi: 10.1056/NEJMoa1913569.
- Hughes BL, Gyamfi-Bannerman C; Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Jun;214(6):B5-B11. doi: 10.1016/j.ajog.2016.02.042.
- ISS-EpiCentro. Citomegalovirus. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. Disponibile all'indirizzo: <https://www.epicentro.iss.it/citomegalovirus/> (ultimo accesso 15/12/23)
- ISS-SNLG. Gravidanza fisiologica. Aggiornamento 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (Linea Guida 20). Disponibile all'indirizzo: https://www.epicentro.iss.it/itoss/pdf/gravidanza%20fisiologica_allegato.pdf (ultimo accesso 04/12/2023).
- 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.*
- 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. doi: 10.1002/rmv.535.
- 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 Treatment. *BJOG* 2018;125:e1-e11
- Korndewal MJ, Oudesluis-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):1261-68. doi: 10.1111/dmcn.13556.
- 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. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03140.x.
- Lagrou K, Bodeus M, Van Ranst M, Goubau P. Evaluation of the new architect cytomegalovirus immunoglobulin M (IgM), IgG, and IgG avidity assays. *J Clin Microbiol.* 2009 Jun;47(6):1695-9. doi: 10.1128/JCM.02172-08. Epub 2009 Apr 1
- 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. doi: 10.1111/ajo.12978.
- Lazzarotto T, Varani S, Guerra B, Nicolosi A, Lanari M, Landini MP. Prenatal indicators of congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr.* 2000 Jul;137(1):90-5. doi: 10.1067/mpd.2000.107110.
- 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. doi: 10.3389/fped.2020.00013.

- 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. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.018.
- 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*. 2016b Oct;215(4):462.e1-462.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2016.04.003.
- 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*. 2016a Sep;215(3):342.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2016.03.052.
- Lilleri D, Tassis B, Pugni L, Ronchi A, Pietrasanta C, Spinillo A, *et al*; 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. doi: 10.1093/cid/ciac482.
- 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. doi: 10.1002/uog.7657.
- Lipitz S, Yinon Y, Malinger 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. doi: 10.1002/uog.12377.
- Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D, Henneke P, Schuster K, Butler K, Capretti MG, Cilleruelo MJ, Curtis N, Garofoli F, Heath P, Iosifidis E, Klein N, Lombardi G, Lyall H, Nieminen T, Pajkrt D, Papaevangelou V, Posfay-Barbe K, Puhakka L, Roilides E, Rojo P, Saavedra-Lozano J, Shah T, Sharland M, Saxen H, Vossen ACTM; ESPID Congenital CMV Group Meeting, Leipzig 2015. Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Dec;36(12):1205-1213. doi: 10.1097/INF.0000000000001763.
- Maltezou PG, Kourlaba G, Kourkouni E, Luck S, Blázquez-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. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104518.
- 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. doi: 10.1128/CMR.00062-12.
- 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. doi: 10.1016/j.ajog.2008.08.037.
- Mazzitelli M, Micieli 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. doi: 10.1155/2017/5495927.
- 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. doi: 10.1016/j.pharmthera.2011.04.007.
- Miller TE, Weisz B, Yinon Y, *et al*. Congenital Cytomegalovirus infection following second and third trimester maternal infection is associated with mild childhood adverse outcome not predicted by prenatal imaging. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society* 2021;10(5):562–568.

- Minsart AF, Smiljkovic M, Renaud C, Gagné 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. doi: 10.1016/j.jogc.2018.03.013.
- 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, 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. doi: 10.1093/infdis/jiy321.
- 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. doi: 10.1086/600882.
- 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. doi: 10.1056/NEJMoa043337.
- Nigro G, La Torre R, Pentimalli H, Taverna P, Lituanica 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. doi: 10.1002/pd.2013. P
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
- 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):1901-4. doi: 10.1080/14767058.2017.1416605.
- 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. doi: 10.1016/j.jcv.2005.09.015.
- 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. doi: 10.1056/NEJM198605293142204.
- 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. doi: 10.1186/1471-2393-13-98.
- 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. doi: 10.1111/jmwh.13228.
- 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; quiz 163. doi: 10.1542/pir.33-4-156.

- 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. doi: 10.1093/infdis/jiz447.
- Plotkin SA (2023). Can we prevent congenital infection by Cytomegalovirus? *Clinical Infectious Disease*,76(10), 1705-1707.
- Prince HE, Lapé-Nixon M. Role of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity testing in diagnosing primary CMV infection during pregnancy. *Clin Vaccine Immunol.* 2014 Oct;21(10):1377-84. doi: 10.1128/CVI.00487-14. Epub 2014 Aug 27.
- 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. doi: 10.1186/1824-7288-40-23.
- 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 20000 infants in Finland. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2019 Jul 1;8(3):205-212. doi: 10.1093/jpids/piy027.
- Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T, Alain S, *et al.* Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis.* 2017 Jun;17(6):e177-e188. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30143-3.
- Revello MG, Furione M, Rognoni V, Arossa A, Gerna G. Cytomegalovirus DNAemia in pregnant women. *J Clin Virol.* 2014a Dec;61(4):590-2. doi: 10.1016/j.jcv.2014.10.002.
- Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, Spinillo A, Ferrazzi E, Kustermann A, *et al.*; CHIP Study Group. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *N Engl J Med.* 2014b Apr 3;370(14):1316-26. doi: 10.1056/NEJMoa1310214.
- 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. doi: 10.1086/526499.
- 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. doi: 10.1128/CMR.15.4.680-715.2002.
- 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. doi: 10.1016/0166-0934(91)90073-9.
- Revello MG, Tibaldi C, Masuelli G, Frisina V, Sacchi A, Furione M, *et al.*; CCPE Study Group. Prevention of primary cytomegalovirus infection in pregnancy. *EBioMedicine.* 2015 Aug 6;2(9):1205-10. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.08.003.
- Ruffini E, Compagnoni L, Tubaldi L, Infriccioli G, Vianelli P, Genga R, *et al.* Le infezioni congenite e perinatali nella regione Marche (Italia). Studio epidemiologico e differenze tra gruppi etnici. *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.* 2021 Feb 26;11(3):396. doi: 10.3390/diagnostics11030396.
- 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. doi: 10.3390/v15040819.

- 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. doi: 10.1016/j.jcv.2015.08.018.
- 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. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31868-7.
- 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. doi: 10.1080/14767058.2017.1344968.
- Ssentongo P, Hehnly C, Birungi P, Roach MA, Spady J, Fronterre C, *et al.* 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. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.20736.
- United Kingdom National Screening Committee (UK NSC). Antenatal screening programme. Cytomegalovirus. 2012. Disponibile all'indirizzo: <https://view-health-screening-recommendations.service.gov.uk/cytomegalovirus/> (ultimo accesso 15/07/2023)
- 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. doi: 10.1016/j.jcv.2009.09.003.
- 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. doi: 10.3390/ijerph121214982.
- 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. doi: 10.1186/s12884-016-0844-9.
- Zammarchi L, Tomasoni LR, Liuzzi G, Simonazzi G, Dionisi C, Mazzarelli LL, *et al.*; MEGAL-ITALI Working Group. Treatment with valacyclovir during pregnancy for prevention of congenital cytomegalovirus infection: a real-life multicenter Italian observational study. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2023 Oct;5(10):101101. doi: 10.1016/j.ajogmf.2023.101101.
- Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, Jabbar F, Smith C, Devleeschauwer B, Griffiths P. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2019 May;29(3):e2034. doi: 10.1002/rmv.2034.

2.4. EPATITE B (HBV)

QUESITI

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

I fattori di rischio associati più frequentemente alle infezioni sessualmente trasmesse (IST) nelle donne in gravidanza sono elencati all'inizio della Sezione 2 "Screening delle infezioni in gravidanza" (Tabella 3).

Il virus dell'epatite B (*Hepatitis B Virus*, HBV) è un virus a DNA della famiglia *Hepadnaviridae* che si trasmette attraverso trasfusioni di sangue o emoderivati contaminati dal virus o per tagli/punture con aghi/strumenti infetti, oltre che per via sessuale e verticale (ISS-Epicentro). L'infezione da HBV, asintomatica nella maggior parte dei casi, evolve in malattia presentando talvolta sintomi come nausea e vomito e segni come ittero accompagnato da leggera febbre (ISS-EpiCentro). Il rischio di cronicizzazione aumenta al diminuire dell'età in cui viene acquisita l'infezione e – nei neonati contagiati poco dopo la nascita – si verifica circa 9 volte su 10. Nell'adulto, la malattia cronicizza in 5%-10% dei casi. In 20% dei casi l'epatite cronica può progredire in cirrosi epatica nell'arco di circa 5 anni. L'epatocarcinoma è un'altra complicanza frequente dell'epatite cronica, soprattutto nei pazienti con cirrosi (ISS-EpiCentro).

La trasmissione al feto da madre infetta può avvenire in utero o, più frequentemente, durante il parto a seguito della contaminazione del neonato con sangue o liquidi vaginali (Henderson *et al.*, 2019). Non è stata rilevata una associazione statisticamente significativa tra infezione da HBV e parto pretermine (Cao *et al.*, 2024).

La vaccinazione neonatale, associata alla profilassi con immunoglobuline alla nascita, riduce dal 30% all'1% circa il rischio di trasmissione dalla madre infetta al neonato (Schillie *et al.*, 2018). Nelle donne con elevata carica virale il rischio di trasmissione aumenta sostanzialmente, superando il 20% nonostante vaccinazione e profilassi neonatali (WHO, 2020).

Epidemiologia

Nel 2015, a livello globale, è stata stimata una prevalenza di HBV nella popolazione generale pari a 3,5%, con circa 65 milioni di donne in età riproduttiva positive al virus (Henderson *et al.*, 2019). Nello stesso anno, la WHO ha stimato in circa 257 milioni il numero di persone che nel mondo convivono con un'epatite B cronica e in circa 900.000 le morti a causa dell'infezione da HBV (WHO, 2020). Circa il 25% delle persone che sviluppano un'infezione cronica durante l'infanzia e il 15% di quelle che la sviluppano in età adulta va incontro a decesso a causa di cirrosi o cancro epatici (Schillie *et al.*, 2018).

L'“Annual Epidemiological Report” di ECDC riporta, nel 2021, 15.380 casi di infezione da HBV in 30 Paesi EU/EEA, con un tasso grezzo di 4,7 casi ogni 100.000 abitanti. Per l'Italia, il *Report* mostra un trend in diminuzione, da 0,7/100.000 (437 casi) nel 2017 a 0,2/100.000 (144 casi) nel 2021 (ECDC, 2022), in accordo con quanto rilevato dal Sistema Epidemiologico Integrato delle Epatiti Virali Acute (SEIEVA) dell'ISS (SEIEVA-ISS, 2023). Nei Paesi EU/EEA l'infezione risulta più frequente negli individui con età compresa tra 25 e 44 anni e nella popolazione maschile (5,5/100.000 *vs.* 3,8/100.000 nella popolazione femminile) (ECDC, 2022). Uno studio ecologico – condotto utilizzando i dati di *Global burden of disease study* – ha osservato in Italia una riduzione della prevalenza di HBV tra il 1990 (12,4/1.000) e il 2019 (5,3/1.000) nelle persone di età compresa tra 15 e 49 anni (Cao *et al.*, 2024). Una revisione sistematica stima la prevalenza dell'HBV in gravidanza in EU/EEA tra lo 0,1% in Norvegia e Spagna e lo 0,8% in Francia e in Italia (Hofstraat *et al.*, 2017).

In Italia, nel 1991, è stata introdotta la vaccinazione obbligatoria contro HBV per i nuovi nati nel primo anno di vita e per i bambini di 12 anni (solo per i primi 12 anni della campagna vaccinale). Nel 2004 si è chiuso il programma vaccinale degli adolescenti di 12 anni, mentre è stato mantenuto il programma per i neonati. Conseguentemente, quasi tutti i soggetti di età inferiore ai 45 anni sono vaccinati contro l'HBV (Stroffolini *et al.*, 2022). La vaccinazione degli adolescenti è stata introdotta per offrire protezione prima dell'inizio di comportamenti a rischio come l'attività sessuale e l'uso di droghe.

I fattori di rischio più comuni per l'epatite B sono quelli legati ai comportamenti sessuali, come l'uso non corretto e incostante di contraccettivi di barriera, avere o aver avuto partner sessuali multipli, praticare rapporti anali, ma anche un'anamnesi positiva per una o più IST (Schillie *et al.*, 2018). In Italia, nel periodo 1° gennaio - 30 giugno 2023, sono stati segnalati al sistema di sorveglianza SEIEVA 71 casi di epatite B. I trattamenti estetici (rasatura dal barbiere e manicure/pedicure) e le pratiche quali piercing e tatuaggi sono stati i fattori di rischio riportati più frequentemente (34,3% dei casi), seguiti dalle cure odontoiatriche (30,0%). Il 33,8% dei casi ≥16 anni riporta un'esposizione sessuale, intesa come partner sessuali multipli o mancato uso del profilattico in corso di rapporti occasionali. Nel 15,7% delle segnalazioni è riportata un'esposizione nosocomiale (ISS, 2023).

Interventi di prevenzione

La prevenzione primaria dell'infezione da HBV è rappresentata dalla vaccinazione (Schillie *et al.*, 2018). Il vaccino attualmente in uso (tre dosi da somministrare nell'arco di sei mesi) è un vaccino ricombinante, prodotto con tecniche di ingegneria genetica, che si è dimostrato sicuro (Schillie *et al.*, 2018; (ISS-EpiCentro), efficace nel ridurre il rischio di infezione (Chou *et al.*, 2014) e in grado di fornire un'immunità di lunga durata (Bruce *et al.*, 2016). Revisioni sistematiche e trial clinici hanno dimostrato l'elevato livello di sieroprotezione tra i bambini e gli adulti sani che hanno ricevuto il ciclo completo di vaccinazione (Henderson *et al.*, 2019). In Italia, la vaccinazione è obbligatoria per tutti i nuovi nati ed è fortemente raccomandata per i gruppi di popolazione a maggior rischio d'infezione (es. tossicodipendenti, conviventi di portatori cronici, personale sanitario) (ISS-EpiCentro). Nel nostro Paese, mentre nel periodo 2002-2013 l'adesione alla vaccinazione è risultata superiore al valore raccomandato da WHO (95%), negli anni successivi si è osservato un tasso di vaccinati inferiore (94%) (ISS-EpiCentro, 2023). Il vaccino può essere somministrato singolarmente (ENGERIX-B) o combinato con quello per l'epatite A (Twinrix). Negli Stati Uniti, *Advisory Committee on Immunization Practices* propone l'uso in gravidanza di due vaccini ricombinanti,

ENGERIX-B, somministrato singolarmente, oppure di Twinrix, combinato con quello per l'epatite A (Weng *et al.*, 2022). Sebbene non esistano studi controllati sull'utilizzo di ENGERIX-B in gravidanza né un registro per la segnalazione degli eventi avversi, le informazioni disponibili non rilevano un rischio aumentato di abortività o malformazioni gravi (FDA, 2021). Tra le 26 donne che hanno ricevuto inavvertitamente il vaccino durante il primo o secondo trimestre di gravidanza si sono verificati 3 (11,5%) aborti spontanei e nessuna malformazione, tassi non diversi da quelli osservati in donne in gravidanza non vaccinate (tasso di abortività 15-20%, tasso di malformazioni gravi 2-4%). Per Twinrix, che contiene le medesime componenti e quantità di antigene di ENGERIX-B, dal 2001 al 2015 è stato attivo un registro di segnalazioni in gravidanza in cui sono state raccolte informazioni su 87 donne che hanno ricevuto il vaccino durante il primo o secondo trimestre di gravidanza o da 28 giorni prima del concepimento (FDA, 2021). Si sono verificati 8 aborti (9,6%) e 3 malformazioni gravi (3,8%), tassi analoghi a quelli osservati nella popolazione di donne in gravidanza non vaccinate.

La circolare emanata dal Ministero della Salute nel 2019 sulle vaccinazioni raccomandate per le donne in gravidanza comprende la vaccinazione contro l'epatite B nei casi in cui “i benefici superino i rischi” (Ministero della Salute, 2019). Un documento congiunto di società scientifiche, professionali e associazioni di pazienti raccomanda la vaccinazione in gravidanza contro l'epatite B in presenza di fattori di rischio quali il rischio occupazionale, malattie croniche, post-esposizione o viaggi in aree endemiche (SIGO *et al.*, 2019).

La prevenzione primaria comprende il *counselling* finalizzato alla sensibilizzazione sui comportamenti a rischio connessi all'infezione e alla trasmissione del virus, da offrire alla donna in gravidanza e al proprio partner (Ministero della Salute, 2023). La trasmissione del virus può essere prevenuta:

- utilizzando in modo appropriato i contraccettivi di barriera;
- evitando lo scambio di siringhe usate;
- evitando lo scambio di oggetti quali spazzolino da denti, forbicina, rasoio, taglia-unghie;
- accertandosi delle condizioni igieniche dei locali in cui vengono eseguiti tatuaggi, fori alle orecchie o in altre parti del corpo (piercing);
- tra i professionisti e operatori sanitari, evitando il contatto con sangue e liquidi biologici infetti.

La prevenzione secondaria si realizza attraverso lo screening per la ricerca degli antigeni HBsAg in tutte le donne in gravidanza (Schillie *et al.*, 2018). Il razionale dello screening universale considera che il test è molto accurato, con sensibilità e specificità superiori al 98%, i fattori di rischio identificabili sono presenti soltanto in 35-65% delle donne in gravidanza HBV-positive e vaccinazione e terapia con immunoglobuline specifiche nei bambini nati da madri positive sono efficaci nel prevenire la trasmissione perinatale del virus (Henderson *et al.*, 2019).

Uno studio di modellazione condotto negli Stati Uniti ha concluso che lo screening universale dell'infezione cronica da HBV attraverso la ricerca degli antigeni HBsAg negli individui di età 18-69 anni è costo-efficace rispetto alla pratica usuale (screening in gravidanza e nelle persone a elevato rischio di epatite cronica di tipo B) in contesti con una prevalenza di casi di epatite B cronica non diagnosticati di 0,24% (Toy *et al.*, 2022). In questo studio, lo screening universale avrebbe consentito di evitare 10 casi di cirrosi, 5 casi di carcinoma epatocellulare, 2 trapianti di fegato e 10 morti su 100.000 associate a HBV in più rispetto alla pratica usuale, con un risparmio di 263.000 dollari per 100.000 persone testate.

Aspetti regolatori, documenti di indirizzo e sistema di sorveglianza in Italia

In Italia, la Legge n. 165 del 1991 ha introdotto lo screening in gravidanza e l'obbligo vaccinale anti HBV per tutti i nuovi nati nel primo anno di vita. Due successivi decreti del Ministero della Salute (DM 20/11/2000 e DM 10/12/2000) stabiliscono che lo screening per HBsAg delle partorienti, qualora non effettuato nel corso del terzo trimestre di gravidanza, debba essere eseguito in regime d'urgenza durante il ricovero per il parto e comunque non oltre le 48 ore dalla nascita. L'esame è compreso (come HBV-*reflex*) nelle prestazioni specialistiche per il controllo della gravidanza fisiologica escluse dalla partecipazione al costo (DPCM 12 gennaio 2017 all.to 10b) (Italia, 2017).

Trattamenti di provata efficacia

CDC, WHO, ACOG e *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) raccomandano il trattamento antivirale con tenofovir nelle donne con carica virale >200.000 UI/mL, da somministrare a partire da 28-32 settimane di gravidanza fino al parto (Terrault *et al.*, 2016; Schillie *et al.*, 2018; WHO, 2020; ACOG, 2023; Conners *et al.*, 2023). Una carica virale elevata nella madre si associa infatti a un rischio aumentato di trasmissione al feto-neonato (compreso fra 20% in Asia e 32% in Africa), nonostante la vaccinazione e la somministrazione di immunoglobuline alla nascita (WHO, 2020). La terapia si è dimostrata efficace nel ridurre il rischio di trasmissione perinatale del virus (Terrault *et al.*, 2016; Schillie *et al.*, 2018; WHO, 2020; ACOG, 2023; Conners *et al.*, 2023). Il tenofovir è ritenuto sicuro in gravidanza – sebbene alcuni studi descrivano una riduzione della concentrazione di minerali nella matrice ossea del neonato – e viene controindicato dal produttore in allattamento (Schillie *et al.*, 2018). La profilassi antivirale materna deve essere considerata come aggiuntiva a profilassi antivirale e vaccinazione neonatali (WHO, 2020).

Interpretazione delle prove

Il *timing* dello screening sierologico dell'infezione da HBV non è considerato nella linea guida sull'assistenza prenatale di NICE (NICE, 2021). È stata quindi condotta una revisione sistematica di revisioni sistematiche su screening sierologico dell'infezione da HBV ed è stata selezionata, quale documento di riferimento, la revisione sistematica di AHRQ (Henderson *et al.*, 2019). Successivamente, una revisione rapida della letteratura (Materiali supplementari) non ha identificato alcuna altra prova di efficacia sull'utilizzo dei test di screening sierologico per l'infezione da HBV in gravidanza o nella popolazione generale. Il processo di screening e selezione degli studi è descritto in Figura 1 (Page *et al.*, 2021).

Nonostante la diffusione dell'HBV in Italia mostri un trend decrescente (ECDC, 2022), l'elevato rischio di cronicizzazione dell'infezione nei neonati (Henderson *et al.*, 2019; ISS-EpiCentro) e l'elevata sensibilità e specificità del test di screening (Henderson *et al.*, 2019) depongono a favore del test in tutte le donne. Lo screening, identificando le donne HBsAg positive, permette di riconoscere i neonati che devono essere sottoposti a vaccinazione e alla terapia con immunoglobuline, entro 24 ore dal parto, per ridurre la trasmissione materno-fetale (WHO, 2020).

L'efficacia della profilassi antivirale nel prevenire la trasmissione materno-fetale dell'HBV è stata valutata in una revisione sistematica e metanalisi che ha incluso 129 studi (WHO, 2020). La metanalisi descrive un effetto protettivo della terapia antivirale, indipendentemente dal farmaco utilizzato (tenofovir 300 mg, lamivudina 100 mg, telbivudina 600 mg). Considerato 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.

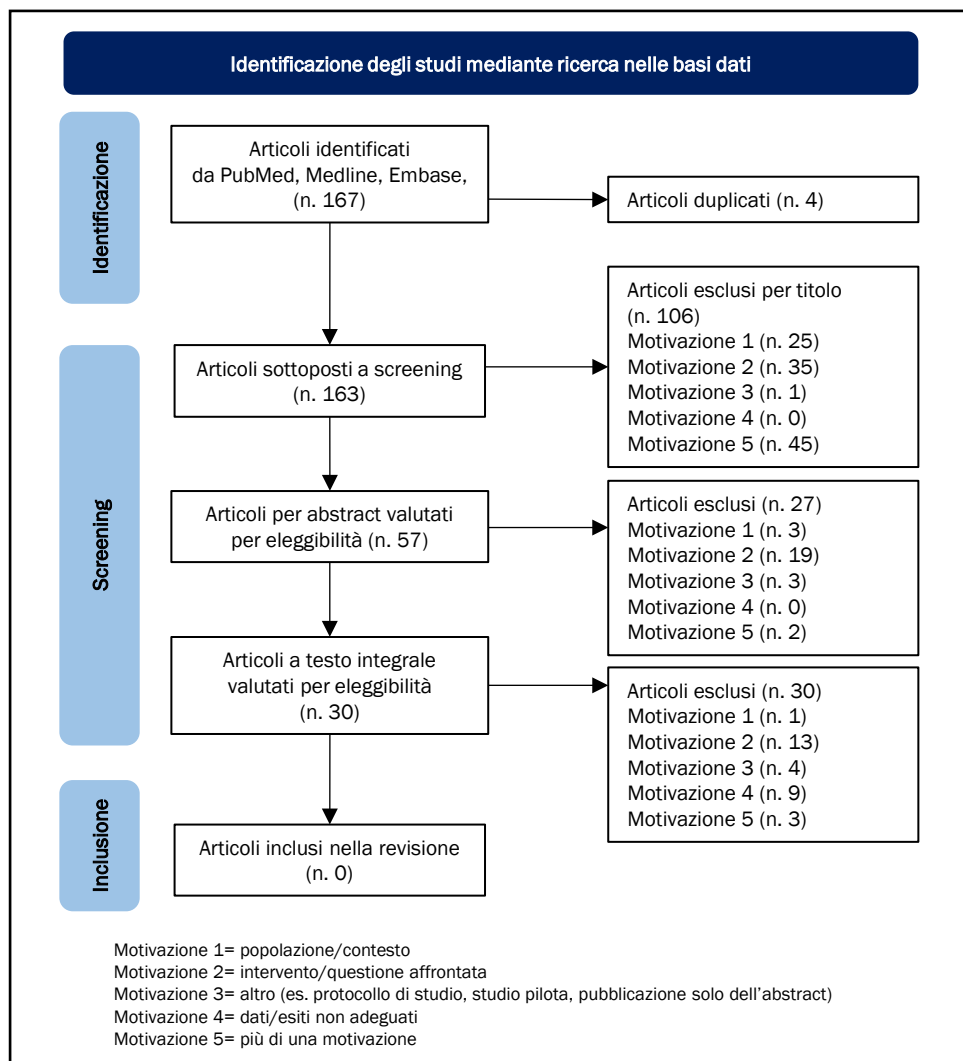


Figura 1. QUESITI 2.4 Epatite B: diagramma di flusso del processo di selezione degli studi

Nella maggior parte degli studi che hanno valutato la sicurezza e l'efficacia della terapia antivirale i farmaci sono stati somministrati tra 28 e 32 settimane di età gestazionale (Brown *et al.*, 2016). Non disponendo di informazioni sulla farmacocinetica nelle prime settimane di gravidanza, la maggior parte delle agenzie di salute pubblica e delle società scientifiche raccomanda l'uso della terapia antivirale a partire dal secondo trimestre (Tabella 1).

Tabella 1. Epatite B: raccomandazioni in gravidanza di agenzie di salute pubblica o società scientifiche estere per anno e Paese

Paese/Organizzazione (rif.)	Raccomandazione
Canada ▪ SOCG, (Castillo <i>et al.</i>, 2017) ▪ Public Health Agency, (Andonov <i>et al.</i>, 2014)	▪ Alle donne in gravidanza dovrebbe essere offerto lo screening per l'infezione da HBV all'inizio della gravidanza attraverso la determinazione di HBsAg ▪ Qualora non si disponga di un risultato della determinazione di HbsAg materno al momento del ricovero, il test deve essere eseguito immediatamente per definire l'appropriata gestione del neonato ▪ In caso di negatività dell'HbsAg, ma persistenza del rischio di infezione (es. provenienza da Paesi in cui l'HBV è endemica, uso illecito di droghe, partner sessuali multipli, trasfusioni multiple, immunosoppressione, partner HBV-positivo, operatori sanitari, incarcerazione, valore delle transaminasi alterato) lo screening deve essere ripetuto alla fine della gravidanza ▪ Alle donne HBsAg-negative a rischio infezione e che non sono state vaccinate deve essere offerto un <i>counselling</i> sui rischi associati all'infezione in gravidanza ▪ La gravidanza non rappresenta una controindicazione alla vaccinazione per HBV. Questa deve essere offerta a tutte le donne a rischio infezione ▪ È consigliata la terapia antivirale da iniziare tra 28 e 32 settimane gestazionali, quando la carica virale supera le 200.000 UI/mL
Regno Unito Health Security Agency (UK Health Security Agency, 2022)	▪ Nelle donne non testate in gravidanza, eseguire un test HBsAg urgente al ricovero per parto così da garantire la vaccinazione del neonato entro 24 ore dalla nascita. ▪ La vaccinazione in gravidanza non è controindicata in donne a rischio. Non esistono prove di rischi in gravidanza legati alla somministrazione di vaccini inattivati. Nel feto-neonato, i rischi della vaccinazione materna sono trascurabili
USA ▪ CDC (Connors <i>et al.</i>, 2023) ▪ ACOG (ACOG, 2023)	▪ Tutte le donne in gravidanza devono eseguire il test per HBsAg, anti-HBsAg e anti-HBcAg durante la prima visita in gravidanza (es. nel primo trimestre), anche se vaccinate o già testate precedentemente ▪ Nelle donne in gravidanza con pregressa esecuzione del test per HBsAg, anti-HBsAg e anti-HBcAg e senza successivo rischio di esposizione all'HBV eseguire solo lo screening dell'HBsAg ▪ Le donne che non hanno eseguito il test durante la gravidanza, quelle con segni clinici di epatite e quelle con comportamenti a rischio di infezioni da HBV devono essere testate al momento del ricovero del parto ▪ La vaccinazione anti-HBV è raccomandata in tutte le donne non precedentemente vaccinate. I vaccini consigliati sono di tipo ricombinante e possono essere somministrati singolarmente (ENGERIX-B) o combinati al vaccino per l'epatite A (Twinrix) ▪ Il test per l'HBV DNA è raccomandato nelle donne in gravidanza HBsAg positive, per cui è consigliata la terapia antivirale quando la carica virale supera le 200.000 UI/mL. La terapia antivirale deve essere iniziata tra 28 e 32 settimane gestazionali

Paese/Organizzazione (rif.)	Raccomandazione
WHO (WHO, 2020)	- Le donne identificate a rischio di infezione da HBV durante la gravidanza (es. quelle che hanno avuto più di un partner sessuale nei 6 mesi precedenti, che sono state testate o trattate per IST, che fanno o hanno fatto uso di droghe per via parenterale o che hanno avuto un partner HBsAg-positivo, affette da infezioni epatiche croniche, HIV-positive, che hanno viaggiato in determinate aree endemiche per HBV) devono essere vaccinate - Alle donne in gravidanza a rischio di infezione da HBV durante la gravidanza deve essere offerto un <i>counselling</i> in merito a ulteriori metodi per la prevenzione della trasmissione dell'HBV - Nei bambini nati da madri HBV-positive si raccomanda la somministrazione del vaccino e la terapia con immunoglobuline entro 12 ore dal parto - La vaccinazione è raccomandata in tutti i bambini entro 12 ore dal parto - Il taglio cesareo nelle donne HBV-positive deve essere espletato solo in presenza di indicazioni ostetriche - Tutte le donne HBV-positive devono essere incoraggiate ad allattare in assenza di controindicazioni
	- Tutte le donne devono essere testate per HBsAg almeno una volta e prima possibile in gravidanza - Alle donne con concentrazione di HBV DNA >200.000 UI/mL deve essere offerta la terapia antivirale con tenofovir a partire dalla 28ª settimana gestazionale fino al parto

Le prove disponibili sul rischio di riduzione della mineralizzazione ossea a 1 anno di vita nei feti esposti a terapia antivirale materna con tenofovir sono limitate e discordi: uno studio osservazionale (n. 74 feti esposti *vs.* n. 39 feti non esposti) ha osservato una riduzione del 12% (Siberry *et al.*, 2015); al contrario un RCT (n. 62 feti esposti *vs.* n. 53 feti non esposti) non ha rilevato alcuna differenza di mineralizzazione ossea della colonna lombare tra i due gruppi (WHO, 2020).

La vaccinazione anti HBV in gravidanza non è considerata nella linea guida NICE (NICE, 2021). La revisione rapida di revisioni sistematiche su vaccinazione anti HBV in gravidanza non ha prodotto alcun risultato. È stata quindi condotta una 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 successivamente a 01.01.2015. Nessuno degli studi identificati è stato incluso.

UK Health Security Agency e SOGC raccomandano la vaccinazione in gravidanza con vaccino ricombinante a donne non immuni e a rischio di contrarre l'HBV (UK Health Security Agency, 2022; Castillo *et al.*, 2017). CDC and ACOG raccomandano la vaccinazione in tutte le donne in gravidanza non precedentemente vaccinate (Conners *et al.*, 2023; ACOG, 2023). I sistemi di sorveglianza statunitensi *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS) e *Vaccine Safety Datalink* (VSD), basati su segnalazione spontanea, non hanno evidenziato un rischio aumentato di esiti avversi nella popolazione generale (Haber *et al.*, 2018) né nelle donne in gravidanza (Moro *et al.*, 2018; Groom *et al.*, 2018). Una revisione sistematica di RCT sugli esiti avversi del vaccino anti-HBV in gravidanza e sull'efficacia nel prevenire l'infezione neonatale non ha identificato alcuno

studio RCT che confrontasse la vaccinazione durante la gravidanza contro placebo o nessun trattamento per prevenire l'infezione nell'infanzia (Sangkomkamhang *et al.*, 2014). Uno studio di coorte retrospettivo non ha osservato un rischio aumentato di esiti avversi (ipertensione gestazionale, diabete gestazionale, taglio cesareo, parto pretermine, restrizione di crescita fetale e basso peso alla nascita) nelle donne in gravidanza vaccinate e nei loro neonati (Groom *et al.*, 2018). Altri studi non hanno osservato una frequenza superiore di esiti avversi (es. aborto spontaneo, parto pretermine, natimortalità) nelle donne vaccinate rispetto alle donne in gravidanza che non avevano ricevuto il vaccino (Gupta *et al.*, 2003; Sheffield *et al.*, 2011; Makris *et al.*, 2012).

Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM, 2016), CDC statunitensi (Schillie *et al.* 2018), ACOG (2023) e SOGC (Castillo *et al.*, 2017) non raccomandano l'esecuzione del taglio cesareo in donne positive al virus con la sola indicazione di prevenire la trasmissione perinatale. Le prove disponibili risultano essere tra loro discordi: una metanalisi (n. 789 donne), che ha valutato di bassa qualità gli studi inclusi, riporta una riduzione del rischio di trasmissione (RR=0,41; IC95% 0,28-0,60) (Wang *et al.*, 2002); uno studio cinese (n. 301 parti), di bassa qualità, non ha rilevato una differenza statisticamente significativa nella trasmissione materno fetale di HBV in funzione della modalità di espletamento del parto (8,1% nei parti vaginali, 7,7% nei parti operativi, 9,7% nei TC) (Yang *et al.*, 2008).

Il virus dell'HBV è stato ritrovato nel latte materno, ma non appare in grado di trasmettere l'infezione; l'allattamento non è quindi controindicato (de Martino *et al.*, 1985; Hill *et al.*, 2002) e deve essere sostenuto, in considerazione del beneficio di trasmettere passivamente al neonato gli anticorpi materni (ACOG, 2023; SMFM, 2016; Schillie *et al.*, 2018).

Raccomandazione

1. Lo screening sierologico dell'epatite B mediante HBsAg + Ac anti-HBsAg + Ac anti-HBcAg o esame HBV-*reflex**, ove disponibile, deve essere offerto al primo contatto in gravidanza e nel terzo trimestre a tutte le donne non vaccinate contro HBV.

raccomandazione forte, qualità delle prove bassa

* Nei Livelli Essenziali di Assistenza (DPCM 12 gennaio 2017, Allegato 10 B), HBV-*reflex* viene definito come: Antigene HBsAg + Anticorpi anti-HBsAg + Anticorpi anti-HBcAg, includendo:

- Anticorpi anti-HBcAg IgM, se HBsAg e anti-HBcAg positivi
- Antigene HBeAg, se HBsAg positivo
- Anticorpi anti-HBeAg, se HBeAg negativo

La Raccomandazione 1 è sostenuta dalla elevata copertura vaccinale nella popolazione italiana e dalla disponibilità di trattamenti con un favorevole rapporto beneficio/danno nella riduzione del rischio di trasmissione fetoneonatale, rappresentati dalla terapia antivirale materna nel terzo trimestre e dalla vaccinazione e profilassi con immunoglobuline nel neonato da iniziare entro 12-24 ore dal parto.

Raccomandazione

2. La vaccinazione anti-HBV dovrebbe essere offerta alle donne in gravidanza non vaccinate in precedenza con *marker* di infezione da HBV negativi (HBsAg, Ac anti-HBsAg, Ac anti-HBcAg) e con fattori di rischio e/o conviventi con persona positiva a HBV.

raccomandazione condizionata, qualità delle prove molto bassa

Raccomandazione

3. La vaccinazione anti-HBV deve essere offerta dopo il parto a tutte le donne non vaccinate in precedenza con *marker* di infezione da HBV negativi (HBsAg, Ac anti-HBsAg, Ac anti-HBcAg).

raccomandazione forte, qualità delle prove bassa

Le Raccomandazioni 2 e 3 sono sostenute:

- dalla limitata disponibilità di conoscenze sulla vaccinazione anti-HBV in gravidanza; in presenza di incertezza sul rapporto beneficio/danno del vaccino in gravidanza, l'intervento dovrebbe essere offerto dopo *counselling* alle donne con fattori di rischio e/o conviventi con persona positiva a HBV;
- dal favorevole rapporto beneficio/danno della vaccinazione anti-HBV al di fuori della gravidanza.

Raccomandazioni

4. Un *counselling* sui comportamenti che aumentano il rischio di infezione e trasmissione del virus del HBV deve essere offerto in gravidanza a tutte le donne a rischio, al loro partner e alle persone conviventi.
5. In caso di positività al test di screening, la donna in gravidanza deve essere indirizzata a un centro specialistico per l'esatta definizione dello stadio di infezione e per la presa in carico.

raccomandazioni di buona pratica clinica

La Raccomandazione 4 è sostenuta dall'esperienza dei membri del panel ed è coerente con raccomandazioni prodotte da altre agenzie di salute pubblica (Andonov *et al.*, 2014; ACOG, 2023). La Raccomandazione 5 è sostenuta dall'esperienza dei membri del panel.

Bibliografia

- ACOG. Viral Hepatitis in Pregnancy – Clinical Practice Guideline. Number 6. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2023. Disponibile all'indirizzo: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/clinical-practice-guideline/articles/2023/09/viral-hepatitis-in-pregnancy> (ultimo accesso 10/10/2023).
- Andonov A, Butler G, Ling R, *et al.* Primary Care Management of Hepatitis B – Quick Reference (HBV-QR). Ottawa, ON: Public Health Agency of Canada; 2014. Disponibile all'indirizzo: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/reports-publications/primary-care-management-hepatitis-b-quick-reference.html> (ultimo accesso 10/10/2023).
- 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. doi: 10.1002/hep.28302.
- Bruce MG, Bruden D, Hurlburt D, Zanis C, Thompson G, Rea L, *et al.* 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. doi: 10.1093/infdis/jiv748.
- 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. *Int J Gynaecol Obstet*. 2024 Jan;164(1):115-123. doi: 10.1002/ijgo.14957. Epub 2023 Jun 26.
- Castillo E, Murphy K, van Schalkwyk J. No. 342-Hepatitis B and Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2017 Mar;39(3):181-190. doi: 10.1016/j.jogc.2016.11.001.
- 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. doi: 10.7326/M13-2837.
- 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. doi: 10.15585/mmwr.r7201a1.
- de Martino M, Appendino C, Resti M, Rossi ME, Muccioli AT, Vierucci A. Should hepatitis B surface antigen positive mothers breast feed? *Arch Dis Child*. 1985 Oct;60(10):972-4. doi: 10.1136/ad.60.10.972.
- ECDC. Hepatitis B. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2021. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2022.
- FDA. ENGERIX-B prescribing information. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration; 2021. Disponibile all'indirizzo: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=2ec65f7e-4aa2-4b41-b578-885ea59d6e9d&type=display> (ultimo accesso 10/10/2023).
- Groom HC, Irving SA, Koppolu P, Smith N, Vazquez-Benitez G, Kharbanda EO, *et al.* Uptake and safety of Hepatitis B vaccination during pregnancy: A Vaccine Safety Datalink study. *Vaccine*. 2018 Oct 1;36(41):6111-6116. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.08.074.
- 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. doi: 10.1046/j.1341-8076.2002.00076.x.
- 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. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.11.079.

- 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. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2019. (Evidence Synthesis, No. 179.)
- 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. doi: 10.1016/s0029-7844(02)02000-8.
- Hofstraat SHI, Falla AM, Duffell EF, Hahné SJM, Amato-Gauci AJ, Veldhuijzen IK, Tavoschi 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. doi: 10.1017/S0950268817001947.
- ISS-EpiCentro. Epatite B. Roma: Istituto Superiore di Sanità; senza data. Disponibile all'indirizzo: <https://www.epicentro.iss.it/epatite/epatite-b> (ultimo accesso 22/02/2024).
- ISS-EpiCentro. Le vaccinazioni in Italia. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2023. Disponibile all'indirizzo: https://www.epicentro.iss.it/vaccini/dati_Ita#epb (ultimo accesso 22/02/2024).
- 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.
- 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. doi: 10.2165/11595670-000000000-00000.
- Ministero della Salute. Epatite B – Prevenzione. Roma: Ministero della Salute; 2023. Disponibile all'indirizzo: <https://www.salute.gov.it/portale/malattieInfettive/dettaglioSchedeMalattieInfettive.jsp?lingua=italiano&cid=8&area=Malattie%20infettive&menu=indiceAZ&tab=7> (ultimo accesso 10/10/2023).
- Ministero della Salute. Vaccinazioni raccomandate per le donne in età fertile e in gravidanza - Aggiornamento novembre 2019. Roma: Ministero della Salute; 2019. Disponibile all'indirizzo: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2019&codLeg=71540&parte=1%20&serie=null> (ultimo accesso 10/10/2023).
- 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. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.11.039.
- NICE. Antenatal care. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2021. (NG201).
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
- 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. doi: 10.1002/14651858.CD007879.pub3.
- 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. doi: 10.15585/mmwr.rr6701a1.

- SEIEVA-ISS. Aggiornamento 1° semestre 2023. Bollettino SEIEVA 2023;13. Disponibile all'indirizzo: <https://www.epicentro.iss.it/epatite/bollettino/Bollettino-n-13-novembre-2023.pdf> (ultimo accesso 30.12.2023).
- 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. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182148efe.
- Siberry GK, Jacobson DL, Kalkwarf HJ, Wu JW, DiMeglio LA, Yogev R, *et al*; 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. doi: 10.1093/cid/civ437.
- SIGO, SIMP, AOGOI, AGUI, SITI, SIN, FNOPO, RIMMI, Vivere Onlus, Cittadinanzattiva. Vaccinazioni in gravidanza - proteggila per proteggerli. 2019. Disponibile all'indirizzo: https://www.sigo.it/wp-content/uploads/2019/03/Vaccinazioni_in_Gravidanza_14-03-19.pdf (ultimo accesso 10/10/2023).
- SMFM (Society for Maternal-Fetal Medicine); 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. doi: 10.1016/j.ajog.2015.09.100.
- 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. doi: 10.3390/v14020245.
- 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. doi: 10.1002/hep.28156.
- Toy M, Hutton D, Harris AM, *et al.* (2022). Cost-Effectiveness of 1-Time Universal Screening for Chronic Hepatitis B Infection in Adults in the United States. *Clinical Infectious Diseases*, 74(2), 210-217.
- UK Health Security Agency. Chapter 18 Hepatitis B. Last updated 4 February 2022. In: Immunisation against infectious disease - The Green Book on Immunisation. London: Crown; 2021. Disponibile all'indirizzo: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1052889/Greenbook-chapter-18-4Feb22.pdf (ultimo accesso 10/10/2023).
- 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. doi: 10.15585/mmwr.mm7113a1.
- WHO. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy. Geneva: World Health Organization; 2020.

2.5. 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?

I fattori di rischio associati più frequentemente alle infezioni sessualmente trasmesse (IST) nelle donne in gravidanza sono elencati all'inizio della Sezione 2 "Screening delle infezioni in gravidanza" (Tabella 3).

Il virus dell'epatite C (*Hepatitis C Virus*, HCV) è un *Hepacivirus*, appartenente alla famiglia dei *Flaviviridae*, di cui sono stati identificati sei diversi genotipi e oltre 90 sottotipi. Il periodo di incubazione – da 2 settimane a 6 mesi – per lo più è compreso fra 6 e 9 settimane (WHO, 2022a). L'infezione acuta iniziale da HCV è nella maggior parte dei casi asintomatica e anitterica. Nel 75-85% dei casi l'infezione cronicizza, comportando un rischio di evoluzione verso la cirrosi varia dal 15% al 30% dopo circa 20 anni (WHO, 2022a). Il rischio cumulativo di evoluzione verso l'epatocarcinoma nella fascia di età compresa tra 40 e 74 anni è pari a 21,6% tra gli uomini e pari a 8,7% tra le donne (Salari *et al.*, 2022). La trasmissione del virus avviene per via parenterale. Il virus è comunemente trasmesso attraverso il riutilizzo o la sterilizzazione inadeguata di attrezzature mediche, in particolare siringhe e aghi in ambito sanitario, trasfusione di sangue e/o derivati ematici non testati, consumo di droghe per via endovenosa attraverso la condivisione di attrezzature per l'iniezione. Meno frequentemente, l'HCV può essere trasmesso per via verticale da madre a figlio, attraverso tatuaggi e piercing e attraverso i rapporti sessuali, soprattutto in MSM (WHO, 2022a). L'infezione da HCV in gravidanza è associata ad aumentato rischio di parto pretermine (OR 1,62; IC95% 1,48-1,76) (Terrault *et al.*, 2021; Cao *et al.*, 2024), di colestasi gravidica intraepatica (OR 20,40; IC95% 9,39-44,33) (Wijarnpreecha *et al.*, 2017), di restrizione di crescita intrauterina (OR 1,53; IC95% 1,40-1,68) (Huang *et al.*, 2016) e di basso peso alla nascita (OR 1,97; IC95% 1,43-2,71) (Huang *et al.*, 2016).

Epidemiologia

Secondo il rapporto "Prevention of hepatitis B and C in the EU/EEA 2022" di ECDC si stima che circa 3,9 milioni di persone siano cronicamente infette da HCV nei paesi dell'Unione Europea (UE) UE/SEE, Spazio Economico Europeo (SEE), con stime nazionali di prevalenza nella popolazione generale che vanno dallo 0,1% al 5,9%. In EU/EEA, la trasmissione nosocomiale è poco frequente e la via principale di trasmissione tra i casi di nuova diagnosi è lo scambio di siringhe infette. L'epatite C è stata segnalata più comunemente tra gli uomini che tra le donne, con un rapporto maschi/femmine di 2:1. Le fasce d'età più colpite sono risultate quella dei maschi tra i 35 e i 44 anni e quella delle femmine tra i 25 e i 34 anni. La via di trasmissione è stata riportata solo nel 32% dei casi. Il rapporto rileva inoltre come i dati di sorveglianza disponibili siano incompleti e molti Paesi, tra cui l'Italia, non dispongano di stime di incidenza e di prevalenza aggiornate e affidabili. ECDC ha stimato, mediante un metodo di sintesi delle prove multi-parametrico, un intervallo di

prevalenza di HCV-RNA compreso fra $\leq 0,1\%$ e $2,3\%$ (ECDC, 2022). Il rapporto del Sistema Epidemiologico Integrato delle Epatiti Virali Acute (SEIEVA) riporta che, nel corso del 2022, sono stati notificati 55 nuovi casi di epatite C acuta, rispetto ai 24 dell'anno precedente, con un'incidenza di 0,11 casi per 100.000 abitanti. Il documento riporta una maggiore prevalenza di casi tra gli uomini (58%). Il 92,7% dei casi (51/55) ha una età superiore ai 34 anni e 16 casi hanno una età ≥ 65 anni (SEIEVA-ISS, 2023). Uno studio coordinato dall'ECDC ha stimato la prevalenza dell'infezione attiva da HCV, riferita al 2019, in 29 Paesi dell'Unione Europea (EU) e dell'Area Economica Europea (EEA), utilizzando un metodo probabilistico basato su un approccio bayesiano. In Italia, tali stime riportano 459.000 (IC95%: 379.172-549.698) persone con infezione da HCV attiva, valore corrispondente a un tasso di prevalenza per infezione da HCV attiva pari a $0,96\%$ (IC95%: $0,80\%$ - $1,15\%$), di cui il 16,68% è costituito da individui con una storia passata o attuale di uso di droghe per via iniettiva (Thomadakis *et al.*, 2023). Stime in campioni relativamente ridotti di migranti mostrano una prevalenza di anticorpi anti-HCV massima tra gli immigrati dall'Africa sub-Sahariana ($2,2\%$) e inferiore a 1% nelle altre minoranze etniche di rifugiati in Italia (Gruppo multidisciplinare sui farmaci per l'epatite C cronica, 2020).

Interventi di prevenzione

Non esiste un vaccino efficace contro l'HCV e quindi le strategie per prevenire la trasmissione tra gli adulti si concentrano su interventi di riduzione del rischio di esposizione al virus nelle strutture sanitarie e nelle popolazioni a rischio più elevato, incluse le persone che si iniettano droghe e MSM, in particolare quelli infetti da HIV (WHO, 2022a).

Aspetti regolatori, documenti di indirizzo e sistema di sorveglianza in Italia

In Italia, le epatiti virali sono malattie soggette a notifica obbligatoria in Classe II (DM 15.12.1990 "Sistema informativo delle malattie infettive e diffusive - SIMID") (Ministero della Sanità, 1990). Si affianca al SIMID, dal 1985, il sistema specifico di sorveglianza SEIEVA, istituito presso l'ISS (DPCM 3 marzo 2017) (Italia, 2017). Il Decreto-legge 162/2019 (convertito con Legge 8/2020) (Italia, 2020), con scadenza successivamente prorogata al 31 dicembre 2023, prevede l'attivazione dello screening nazionale gratuito per l'eliminazione del virus HCV finalizzato all'emersione dell'infezione cronica da HVC. Lo screening è destinato ai nati tra il 1968 e il 1989, compresi gli stranieri temporaneamente presenti, i pazienti in carico ai servizi per le dipendenze e le persone detenute, in linea con l'*Action plan for the health sector response to viral hepatitis in the WHO European Region*, che si prefigge di eliminare l'epatite C entro il 2030 (WHO/Europe, 2017).

Trattamenti di provata efficacia

L'introduzione nel 2011 dei nuovi agenti antivirali ad azione diretta (*Direct-Acting Antivirals*, DAA) ha profondamente modificato il trattamento dell'epatite da HCV. I nuovi regimi antivirali garantiscono eccellenti tassi di guarigione (risposta virologica sostenuta o SVR pari a $97-100\%$) in pazienti infettati da qualsiasi genotipo virale, indipendentemente dalla maggior parte delle caratteristiche di virus e ospite (Chou *et al.*, 2020). Non sono disponibili informazioni sulla sicurezza dei nuovi regimi con DAA durante la gravidanza e l'allattamento e, in queste condizioni, il trattamento non è raccomandato (Chou *et al.*, 2020). La WHO raccomanda il trattamento con DAA per tutti gli adulti, adolescenti e bambini ≥ 3 anni di età con infezione cronica (WHO, 2022b). Sono attualmente in corso due studi di valutazione di efficacia e sicurezza dei DAA in gravidanza: in fase

4 il trial *Sofosbuvir/Velpatasvir Treatment of Chronic Hepatitis C During Pregnancy* (STORC) e in fase 1 il trial *Treatment of Chronic Hepatitis C During Pregnancy With Sofosbuvir/Velpatasvir*.

Interpretazione delle prove

Lo screening di HCV non è considerato nella linea guida sull'assistenza prenatale di NICE (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" (Chou *et al.*, 2020). Successivamente, una revisione rapida della letteratura (Materiali supplementari), non ha identificato alcuna altra prova di efficacia sull'utilizzo dei test di screening per HCV in gravidanza. Il processo di screening e selezione degli studi è descritto in Figura 1 (Page *et al.*, 2021).

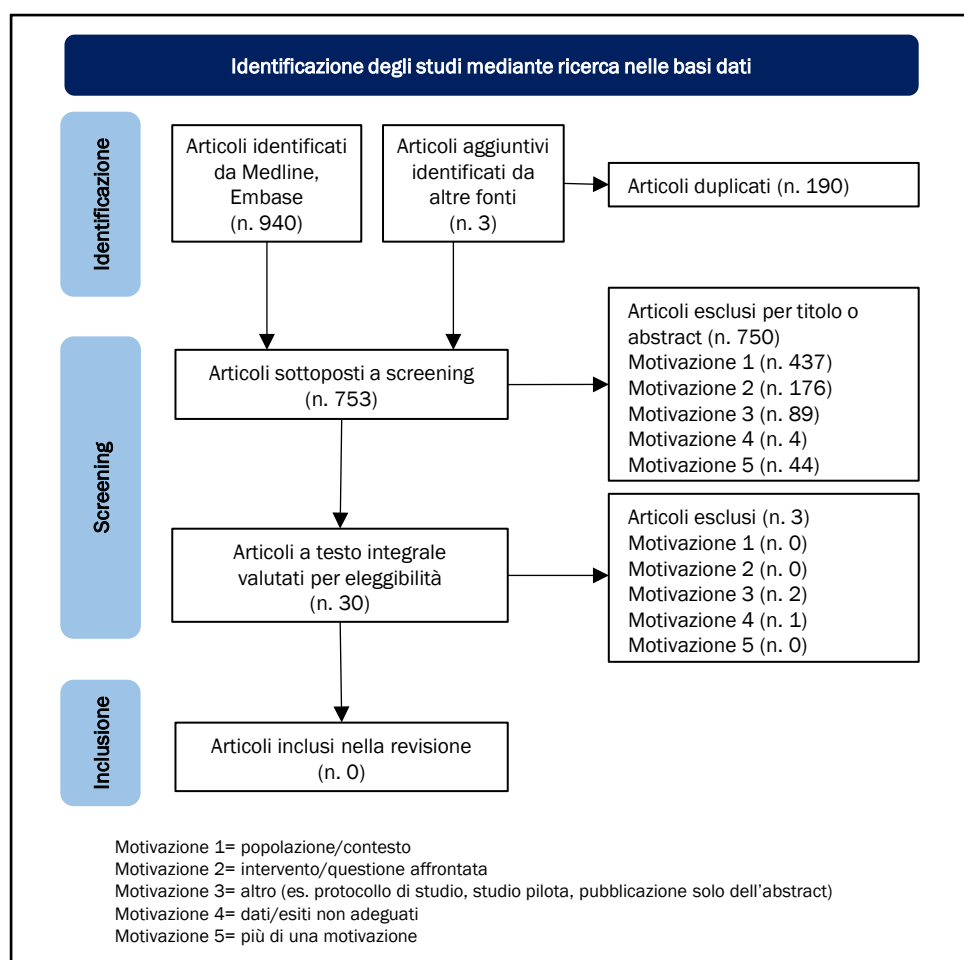


Figura 1. QUESITI 2.5 Epatite C: diagramma di flusso del processo di selezione degli studi

In Tabella 1 sono riportate le raccomandazioni di agenzie di salute pubblica o società scientifiche estere per lo screening dell'HCV in gravidanza.

Tabella 1. Epatite C: raccomandazioni per lo screening in gravidanza di agenzie di salute pubblica o società scientifiche estere per anno e Paese

Paese/Organizzazione (rif.)	Raccomandazione
Australia & Nuova Zelanda ▪ RANZCOG (RANZCOG, 2020)	▪ Tutte le donne in gravidanza devono eseguire il test per HCV
Canada ▪ CPS (CPS, 2021)	▪ Le raccomandazioni SOGC non raccomandano lo screening universale, tuttavia è stato anticipato che lo screening universale verrà adottato in futuro anche in Canada
Regno Unito ▪ UK NSC (UK NSC, 2021,	▪ Lo screening universale per HCV non è raccomandato perché non sono conosciuti il numero di donne in gravidanza con infezione da HCV, i meccanismi di trasmissione verticale del virus, l'accuratezza dei test di screening in gravidanza, l'efficacia dei trattamenti nelle donne in gravidanza e nella popolazione pediatrica, la possibilità di prevenire la trasmissione verticale del virus
USA ▪ ACOG (ACOG, 2023)	▪ Tutte le donne in gravidanza devono eseguire il test per HCV. ▪ Il test deve essere offerto a tutte le donne alla visita preconcezionale.
USA ▪ CDC, (Schillie <i>et al.</i> , 2020) ▪ AASLD-IDSA (AASLD-IDSA, 2022)	▪ Tutte le donne devono eseguire il test per HCVAb in ogni nuova gravidanza (tranne nelle popolazioni con una prevalenza di HCV <0,1%). ▪ Il test andrebbe eseguito idealmente alla prima visita
USA ▪ (SMFM, 2021)	▪ Tutte le donne in gravidanza devono eseguire il test per HCV
▪ WHO (WHO/Europe, 2017)	▪ Offrire lo screening in presenza di fattori di rischio o se la donna in gravidanza proviene da contesti a intermedia o alta prevalenza (>2% o >5% sieroprevalenza, rispettivamente)

La revisione (Chou *et al.*, 2020) 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. L'analisi di cinque studi osservazionali (n. 3018 coppie madre-bambino) inclusi nella revisione ha rilevato l'assenza di una chiara associazione tra modalità di parto e rischio di trasmissione dell'HCV, senza riportare stime cumulative di rischio.

Le prove sull'associazione tra durata della rottura delle membrane durante il travaglio e rischio di trasmissione dell'HCV sono limitate. Uno studio di coorte (n. 189 coppie madre-bambino), incluso in Chou *et al.* (2020), ha osservato un aumentato rischio di trasmissione dell'HCV con rottura prolungata (più di 6 ore) delle membrane amniocoriali rispetto a una rottura meno prolungata (6 ore o meno), dopo aggiustamento delle stime per caratteristiche demografiche

materne, carica virale di HCV-RNA, uso di droghe per via endovenosa e abitudine al fumo durante la gravidanza (OR aggiustato 9,3; IC95% 1,5-180); questo studio ha registrato solo 7 casi di infezione perinatale da HCV e la stima è risultata molto imprecisa (Mast *et al.*, 2005).

Non sono state identificate prove di una associazione tra allattamento al seno da parte di donne infette da HCV e rischio di trasmissione ai neonati (Chou *et al.*, 2020). Studi di modellazione condotti successivamente all'introduzione della terapia con DAA indicano un rapporto efficacia/costo favorevole dello screening universale dell'HCV in gravidanza, con riduzione della morbosità a lungo termine nei trattamenti precoci (Schillie *et al.*, 2020).

Raccomandazione

1. Lo screening sierologico dell'epatite C (HCV) deve essere offerto a tutte le donne nel terzo trimestre di gravidanza, indipendentemente dai fattori di rischio.

raccomandazione forte, qualità delle prove bassa

Raccomandazione

2. In caso di positività al test di screening, la donna in gravidanza deve essere inviata a un centro specialistico per la presa in carico.

raccomandazione di buona pratica clinica

In assenza di una terapia antivirale di provata sicurezza durante la gravidanza, la Raccomandazione 1 è sostenuta dal favorevole rapporto benefici/danni dello screening di HCV nel terzo trimestre che consente di identificare le donne che possono trarre beneficio dal trattamento antivirale dopo il parto, i nati che dovrebbero essere testati per infezione da HCV e avviati precocemente a follow-up.

Bibliografia

AASLD-IDS. HCV Guidance: Recommendations for testing, management, and treating hepatitis C. Management of Unique & Key Populations: HCV in Pregnancy, 202 Alexandria, VA: American Association for the Study of Liver Diseases. Arlington, VA: Infectious Disease Society of America. 2023. Disponibile all'indirizzo: <https://www.hcvguidelines.org/unique-populations/pregnancy> (ultimo accesso 21/02/2024).

AASLD-IDS. HCV Guidance: Recommendations for testing, management, and treating hepatitis C. Management of Unique & Key Populations: HCV in Pregnancy 2 Alexandria, VA: American Association for the Study of Liver Diseases. Arlington, VA: Infectious Disease Society of America. 2023. Disponibile all'indirizzo: <https://www.hcvguidelines.org/unique-populations/pregnancy> (ultimo accesso 21/02/2024).

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. *Int J Gynaecol Obstet.* 2024 Jan;164(1):115-123. doi: 10.1002/ijgo.14957. Epub 2023 Jun 26.

- 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: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2020 Mar 2. doi: 10.1001/jama.2019.20788.
- ECDC. Prevention of hepatitis B and C in the EU/EEA. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2022.
- CPS The management of infants, children, and youth at risk for hepatitis C virus (HCV) infection. Ottawa: Canadian Pediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee; 2021. Disponibile all'indirizzo: <https://cps.ca/en/documents/position/the-management-of-hepatitis-c-virus> (ultimo accesso 21/02/2024)
- 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. doi: 10.1097/MD.00000000000004777
- 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.
- 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.
- 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. doi: 10.1086/497701.
- Ministero della Sanità. Decreto Ministeriale 15 dicembre 1990. Sistema informativo delle malattie infettive e diffuse. *Gazzetta Ufficiale* n. 6. 8 gennaio 1991.
- NICE. Antenatal care. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2021. (NG201).
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
- RANZCOG The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. C Obs 51: Management of hepatitis C in pregnancy: RANZCOG; 2020. Disponibile all'indirizzo: <https://ranzco.edu.au/wp-content/uploads/2022/05/Management-of-Hepatitis-C-in-Pregnancy-C-Obs-51.pdf> (ultimo accesso 21/02/2024)
- 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. doi: 10.1016/j.tmaid.2022.102255.
- 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. doi: 10.15585/mmwr.rr6902a1.

- SEIEVA-ISS. Aggiornamento 2022. Bollettino SEIEVA 2023;12:1-5. Disponibile all'indirizzo: <https://www.epicentro.iss.it/epatite/bollettino/Bollettino-n-12-marzo-2023.pdf> (ultimo accesso 30.12.2023)
- SMFM, 2021 Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Dotters-Katz, S. K., Kuller, J. A., & Hughes, B. L. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #56: Hepatitis C in pregnancy-updated guidelines: Replaces Consult Number 43, November 2017. *Am j Obstet Gynecology*. 2021 Sep;225(3):B8–B18. doi: 10.1016/j.ajog.2021.06.008
- Terrault NA, Levy MT, Cheung KW, Jourdain G. Viral hepatitis and pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Feb;18(2):117-130. doi: 10.1038/s41575-020-00361-w.
- Thomadakis, C., Gountas, I., Duffell, E., *et al.* (2023). Prevalence of Chronic HCV Infection in EU/EEA countries in 2019 using multiparameter evidence synthesis. *Lancet Reg Health Eur*. 13:36:100792. Doi: 10.1016/J.Lanepe.2023.100792 .
- UK NSC. Hepatitis C (pregnancy). London: United Kingdom National Service Committee; 2018. Disponibile all'indirizzo: <https://view-health-screening-recommendations.service.gov.uk/hepatitis-c-pregnancy> (ultimo accesso 21/02/2024)
- WHO. WHO updated recommendations on HCV simplified service delivery and HCV diagnostics: policy brief. Geneva: World Health Organization; 2022b.
- WHO. WHO updated recommendations on treatment of adolescents and children with chronic HCV infection: policy brief. Geneva: World Health Organization; 2022a.
- WHO/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.
- 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. doi: 10.1016/j.clinre.2016.07.004.

2.6. GONORREA

QUESITI

- Alle donne in gravidanza dovrebbe essere offerto lo screening per la gonorrea?
- Lo screening della gonorrea dovrebbe essere offerto a tutte le donne in gravidanza oppure solo alle donne a rischio?

I fattori di rischio associati più frequentemente alle infezioni sessualmente trasmesse (IST) nelle donne in gravidanza sono elencati all'inizio della Sezione 2 "Screening delle infezioni in gravidanza" (Tabella 3).

L'infezione da *Neisseria gonorrhoea*, (NG), definita anche gonorrea o blenorragia, si trasmette sessualmente per contatto diretto delle mucose del tratto genitale. Nella popolazione femminile le infezioni gonococciche possono essere asintomatiche o possono non produrre sintomi riconoscibili prima della comparsa di complicanze, come la malattia infiammatoria pelvica (*Pelvic Inflammatory Disease*, PID) che aumenta il rischio di gravidanza ectopica e infertilità (Workowski *et al.*, 2021).

La gonorrea può essere trasmessa dalla madre al neonato al momento del parto (rischio di trasmissione da 30% a 47%) e causare, in assenza di profilassi oculare nel neonato, oftalmite con congiuntivite, ulcere corneali, ascessi, perforazioni oculari, fino alla cecità permanente già 24 ore dopo il parto (*ophthalmia neonatorum*) (Cantor *et al.*, 2021). Accanto all'oftalmia neonatale, un'altra manifestazione grave dell'infezione da NG nei neonati è la sepsi, che può causare artrite e meningite. È stata riportata l'infezione della cute del cuoio capelluto neonatale nel sito di applicazione dell'elettrodo interno in corso di monitoraggio fetale (Workowski *et al.*, 2021). L'associazione tra infezione gonococcica ed esiti perinatali avversi (corioamnionite, rottura pretermine delle membrane, parto pretermine, neonato di basso peso alla nascita, abortività spontanea) richiede ulteriori conferme (Liu *et al.*, 2013) mentre è stata osservata un'associazione tra infezione gonococcica e parto pretermine (Gao *et al.*, 2021).

Epidemiologia

Nel 2019 sono stati riportati 117.881 casi confermati di gonorrea negli allora 28 Stati membri dell'EU/EEA (*European Union/European Economic Area*, Unione Europea/Area Economica Europea). Il tasso grezzo globale di notifica è stato di 31,6 casi ogni 100.000 abitanti. I tassi di infezione da gonorrea variano in maniera considerevole fra gli Stati membri di EU/EEA, con valori maggiori in Europa settentrionale. Il 54% dei casi riportato nel 2019 è rappresentato da MSM. Il tasso di notifica generale nel 2019 è aumentato, rispetto all'anno precedente, del 19,2% (ECDC, 2023).

L'età rappresenta un rilevante fattore di rischio: nel 2019, i tassi di infezioni gonococciche riportati dai CDC erano più alti nelle donne e uomini di età tra i 20 e 24 anni (737,4 casi su

100.000 donne; 743,5 casi su 100.000 uomini), seguiti dalle donne tra i 15 e 19 anni (559,5 casi su 100.000) (CDC, 2021).

In Italia sono stati accertati 3424 casi di gonorrea nel 2021 e 8040 nel 2022 (ECDC, 2023).

Il sistema di sorveglianza sentinella delle IST – basato su centri clinici dislocati sul territorio nazionale – dal 1° gennaio 1991 al 31 dicembre 2021, ha segnalato 10.597 nuovi casi di gonorrea, di cui il 94,1% (n. 9.971) in uomini e il 5,9% (n. 626) in donne. L'età mediana dei soggetti con gonorrea è stata di 31 anni (IQR 25-39). In particolare, le diagnosi di gonorrea sono risultate più frequenti nei soggetti di età compresa tra i 15 e i 44 anni (7,4%). Il 62,3% dei soggetti con gonorrea ha riferito di aver avuto da due a cinque partner sessuali nei sei mesi precedenti la diagnosi e il 47% dei casi di gonorrea sono stati segnalati in maschi che fanno sesso con maschi (MSM). Relativamente, all'andamento dei casi di gonorrea, il sistema ha registrato un incremento dei casi di gonorrea di tre volte tra il 2010 e il 2021, raggiungendo un picco massimo proprio nel 2021. Questo aumento è molto evidente tra gli MSM (casi aumentati di circa il 77% tra il 2010 e il 2021) (Salfa *et al.*, 2023).

Il sistema di sorveglianza sentinella delle IST - basato su laboratori di microbiologia clinica – nel periodo 2009-2021, ha testato per gonorrea 113.558 soggetti (63,2% del totale dei campioni registrati dal sistema di sorveglianza). La prevalenza di gonorrea tra i soggetti testati è risultata, tra il 2009 e il 2021, pari a 0,7% (n. 761 casi). I soggetti con più di due partner negli ultimi sei mesi hanno mostrato una prevalenza di gonorrea 15 volte più alta rispetto ai soggetti che hanno riferito un numero inferiore (Salfa *et al.*, 2023).

Altri fattori di rischio associati a infezione da gonococco includono la presenza di partner sessuali multipli, avere un nuovo partner sessuale o un partner sessuale con diagnosi di IST, l'uso non corretto e/o non continuativo di contraccettivi di barriera, storia di precedenti o coesistenti IST (Workowski *et al.*, 2021).

Interventi di prevenzione

La gonorrea, come le altre IST, può essere prevenuta con successo grazie all'adozione di adeguate precauzioni, come l'uso corretto di preservativi maschili o femminili a ogni rapporto sessuale vaginale, o l'uso di preservativi maschili durante i rapporti anali; l'uso di preservativi per coprire il pene o di un quadrato in lattice o plastica (*dental dam*) per coprire i genitali femminili in caso di rapporto sessuale orale; la non condivisione di giocattoli sessuali o il loro accurato lavaggio dopo l'uso e la loro copertura con un nuovo preservativo prima che un'altra persona li utilizzi (NHS, 2021). Ulteriori strategie per la riduzione del rischio di infezione prevedono la promozione dell'informazione e delle misure di prevenzione delle IST al fine di educare alla salute sessuale, ad esempio attraverso una maggiore consapevolezza delle regole del sesso sicuro quali la riduzione del numero dei partner, il consumo consapevole dell'alcool e l'astensione dall'uso di sostanze stupefacenti (Salfa *et al.*, 2023).

Aspetti regolatori, documenti di indirizzo e sistema di sorveglianza in Italia

L'infezione gonococcica è soggetta a notifica obbligatoria secondo il Decreto Ministeriale 7 marzo 2022 "Revisione del sistema di segnalazione delle malattie infettive (PREMAL)" (Ministero della Salute, 2022) che ha ridefinito la modalità di notifica dei casi di diverse malattie infettive tra cui l'infezione gonococcica. È presente anche il sistema di sorveglianza delle IST di

ISS che si avvale dei dati provenienti da due Sistemi di sorveglianza sentinella delle IST (regolamentati dal Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 3 marzo 2017 e coordinati dal COA dell'ISS): il sistema di Sorveglianza clinica, attivo dal 1991, e il sistema di Sorveglianza di laboratorio, attivo dal 2009 (Salfa *et al.*, 2023).

Il test di screening, eseguito all'inizio della gravidanza, possibilmente entro 13⁺⁶ settimane, in presenza di fattori di rischio riconosciuti, è compreso nelle prestazioni specialistiche per il controllo della gravidanza fisiologica escluse dalla partecipazione al costo (DPCM 12 gennaio 2017 all.to 10b) (Italia, 2017).

Trattamenti di provata efficacia

Le donne in gravidanza con infezione da NG dovrebbero essere trattate con ceftriaxone 500 mg in singola dose intramuscolare, associato a un trattamento per *Chlamydia* nel caso tale infezione non fosse stata esclusa. L'uso di gentamicina è da considerare con cautela in gravidanza considerati i potenziali rischi di difetti congeniti, nefrotossicità e ototossicità (Workowski *et al.*, 2021).

Le donne in gravidanza con diagnosi di infezione da NG dovrebbero ripetere i test tre mesi dopo la fine del trattamento o al terzo trimestre, a causa dell'elevato rischio di reinfezione, soprattutto in presenza di fattori di rischio specifici. I recenti partner sessuali (persone che hanno avuto contatti sessuali con la persona infetta nei 60 giorni precedenti la comparsa di sintomi o la diagnosi di gonorrea) dovrebbero essere indirizzati a valutazione clinica, test di controllo e trattamento (Workowski *et al.*, 2021).

Interpretazione delle prove

Lo screening dell'infezione da NG non è considerato nella linea guida sull'assistenza prenatale di NICE (NICE, 2021). È stata quindi condotta una revisione sistematica di revisioni sistematiche su screening della NG ed è stata selezionata, quale documento di riferimento, la revisione sistematica di AHRQ (Cantor *et al.*, 2021). Successivamente, una revisione rapida della letteratura (Materiali supplementari) non ha identificato alcuna altra prova di efficacia sull'utilizzo dei test di screening per NG in gravidanza o nella popolazione generale. Il processo di screening e selezione degli studi è descritto in Figura 1 (Page *et al.*, 2021).

Né la revisione sistematica di Cantor *et al.* (2021) né la successiva revisione rapida condotta per questa LG hanno identificato studi comparativi sull'efficacia dello screening per gonorrea *vs.* nessuno screening.

Fra i potenziali danni di uno screening universale per gonorrea sono compresi i risultati falsi positivi e falsi negativi. Tre studi, inclusi in Cantor *et al.* (2021), riportano un tasso di falsi positivi inferiore a 1%, un tasso di falsi negativi tra 0% e 10% per campioni ottenuti da differenti sedi anatomiche e un tasso di falsi negativi pari a 0% e 0,3% per campioni prelevati dalla donna e dal clinico, rispettivamente. Né la revisione sistematica di Cantor *et al.* (2021) né la successiva revisione rapida condotta per questa LG hanno identificato studi che abbiano valutato i danni psicologici - come l'ansia o lo stigma in caso di risultato positivo - legati allo screening, o effetti dello screening sulla percezione del rischio e sui comportamenti a rischio.

L'accuratezza dei test diagnostici per la gonorrea è risultata molto accurata in tutte le sedi anatomiche genitourinarie (Cantor *et al.*, 2021).

Prove indirette di efficacia indicano che l'identificazione e il trattamento precoci della gonorrea in donne in gravidanza con aumentato rischio di infezione potrebbero ridurre le complicazioni ostetriche correlate all'infezione (Cantor *et al.*, 2021). Il rapporto beneficio/danno dello screening per NG risulta infatti favorevole nella popolazione di donne sessualmente attive di età <25 anni, incluse quelle in gravidanza, e nelle donne di età ≥25 anni con aumentato rischio di IST. Le donne di età ≥25 anni sono a rischio aumentato in caso di presenza di un nuovo partner sessuale, di più di un partner sessuale, di partner sessuale che abbia rapporti sessuali con altre persone, o di un partner sessuale con IST; in caso di un uso non corretto e/o non continuativo di preservativo se in relazioni non mutualmente monogame o storia di precedenti o coesistenti IST. Rapporti sessuali in cambio di denaro o droghe e una storia di reclusione carceraria risultano anch'essi fattori associati ad aumentato rischio di infezione per gonorrea (Cantor *et al.*, 2021).

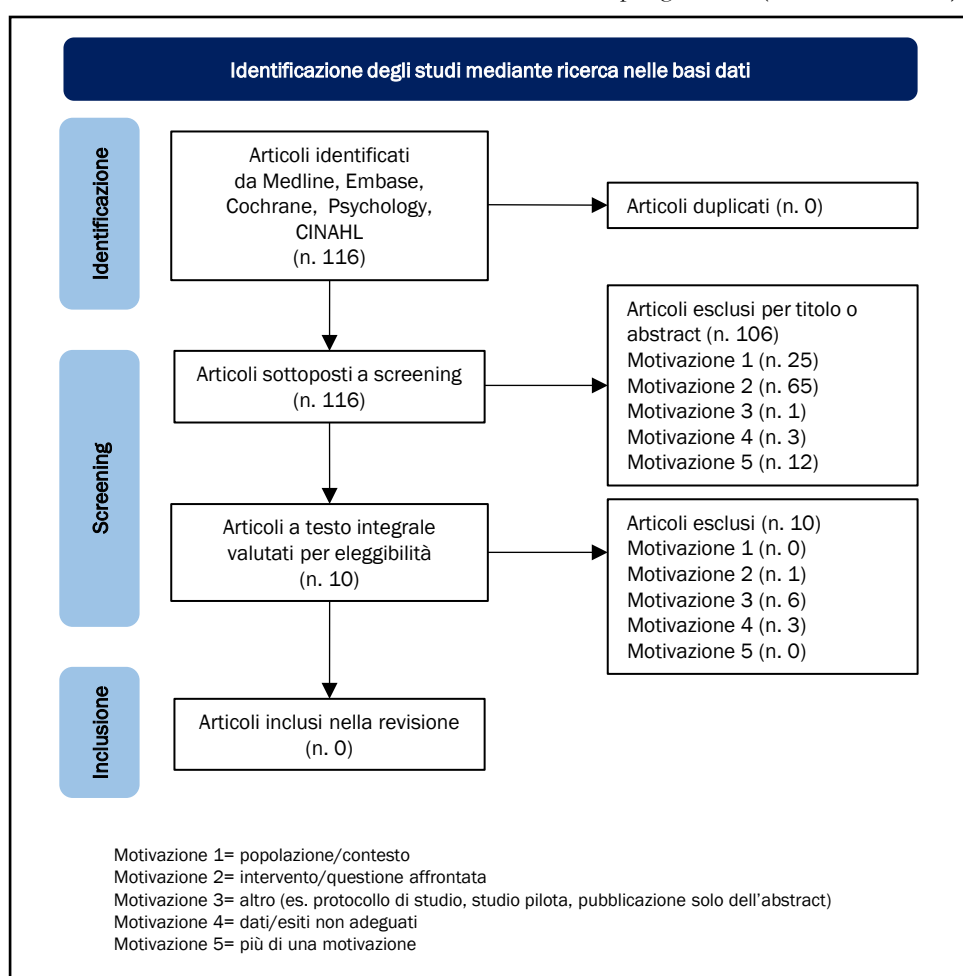


Figura 1. QUESTI 2.6 Gonorrea: diagramma di flusso del processo di selezione degli studi

Profilassi oftalmica

In una indagine condotta in Italia dalla SIN – che ha raccolto i dati di 1.041.384 nati, pari all'82,3% dei nati in Italia nel triennio 2018-2020, tutti trattati con profilassi oculare con antibiotici nelle prime ore di vita – sono stati segnalati 12 casi di infezione congiuntivale da *Chlamydia trachomatis* (0,001% dei neonati) e nessun caso di congiuntivite da NG.

Considerando, da un lato, la bassa incidenza di congiuntiviti da *Chlamydia trachomatis* e da NG osservati nei neonati inclusi nell'indagine nazionale e, dall'altro, l'assenza di una normativa specifica sulla obbligatorietà della profilassi oculare nel neonato, SIN, SIGO e SIMP al fine di uniformare la procedura di prevenzione e limitare la somministrazione di antibiotici, basandosi sulle prove, raccomandano congiuntamente di non eseguire la profilassi oftalmica a tutti i neonati alla nascita, neppure se nati da madre positiva allo screening per NG, eseguendo invece un follow-up clinico di questi ultimi per riconoscere precocemente eventuali segni di congiuntivite. La raccomandazione riserva il trattamento ai soli neonati sintomatici e la profilassi oftalmica dopo la nascita ai soli nati da donna che non ha ricevuto assistenza in gravidanza, condizione alla quale viene attribuita un'alta probabilità di assenza di ogni intervento di prevenzione primaria delle IST (SIN-SIGO-SIMP, 2022).

Raccomandazioni di agenzie di salute pubblica o società scientifiche estere

Negli Stati Uniti, USPSTF raccomanda di offrire lo screening per gonorrea nelle donne in gravidanza di età <25 anni e in quella di età ≥ 25 anni ad aumentato rischio di infezione, alla prima visita prenatale e di ripetere il test nel terzo trimestre se il rischio rimane elevato (USPSTF, 2021).

Raccomandazione

1. Lo screening della *Neisseria gonorrhoea*, mediante tampone vaginale o endocervicale, deve essere offerto alle donne in gravidanza con fattori di rischio riconosciuti, alla prima visita prenatale e nel terzo trimestre.

raccomandazione forte, qualità delle prove molto bassa

La Raccomandazione 1 riflette l'assenza di conoscenze sull'efficacia di screening e trattamento dell'infezione gonococcica nella riduzione di esiti perinatali avversi e attribuisce valore ai benefici di screening e trattamento nella popolazione a rischio di infezione.

Bibliografia

- 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. Report No.: 21-05275-EF-1.
- CDC. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2019. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2021. Disponibile all'indirizzo: <https://www.cdc.gov/std/statistics/2019/std-surveillance-2019.pdf> (ultimo accesso 07/12/2022)

- ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. Gonorrhoea. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2019. Stockholm: ECDC, 2023.
- 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. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.33413.
- 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.
- 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. doi: 10.1136/sextrans-2013-051118.
- Ministero della Salute. Decreto 7 marzo 2022. Revisione del sistema di segnalazione delle malattie infettive (PREMAL). *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n.82, 7 aprile 2022.
- Ministero della Sanità. Decreto Ministeriale 15 dicembre 1990. Sistema informativo delle malattie infettive e diffusive. *Gazzetta Ufficiale* n. 6, 8 gennaio 1991.
- NHS. Health A to Z. Overview: Gonorrhoea. National Health Service; 2021. Disponibile all'indirizzo: <https://www.nhs.uk/conditions/gonorrhoea/> (ultimo accesso 22/02/2024)
- NICE. Antenatal care. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2021. (NG201).
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
- 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 2021. *Not Ist Super Sanità* 2023;36(5):3-39.
- SIN-SIGO-SIMP. Raccomandazioni sulla procedura della profilassi della *Ophthalmia neonatorum* in Italia: documento congiunto SIN-SIGO-SIMP. Milano: Società Italiana di Neonatologia; 2022. Disponibile all'indirizzo: <https://www.sin-neonatologia.it/wp-content/uploads/2022/11/Profilassi-della-Ophthalmia-neonatorum.pdf> (ultimo accesso 07/12/2022)
- USPSTF (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):949-56. doi: 10.1001/jama.2021.14081.
- 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. doi: 10.15585/mmwr.rr7004a1.

2.7. INFEZIONE DA *HERPES SIMPLEX VIRUS* (HSV)

QUESITI

- Alle donne in gravidanza dovrebbe essere offerto lo screening per l'*Herpes Simplex Virus*?
- Lo screening dell'*Herpes Simplex Virus* dovrebbe essere offerto a tutte le donne in gravidanza oppure solo alle donne a rischio?
- Alle donne in gravidanza con infezione da l'*Herpes Simplex Virus* dovrebbe essere offerto un trattamento antivirale?

I fattori di rischio associati più frequentemente alle infezioni sessualmente trasmesse (IST) nelle donne in gravidanza sono elencati all'inizio della Sezione 2 "Screening delle infezioni in gravidanza" (Tabella 3).

L'herpes genitale è una IST dovuta all'*Herpes Simplex Virus* (HSV), di cui esistono due tipi, il tipo 1 (HSV-1) e il tipo 2 (HSV-2) (Gupta *et al.*, 2007).

L'HSV-2 causa principalmente l'herpes genitale, che rappresenta la più diffusa patologia ulcerativa a trasmissione sessuale nel mondo ed è considerata un problema di salute globale. L'infezione da HSV-2 aumenta il rischio di acquisire o trasmettere il virus HIV (virus dell'immunodeficienza umana, *Human Immunodeficiency Virus*) ed è tra le infezioni più comuni nelle persone con HIV (Freeman *et al.*, 2006; Baeten *et al.*, 2012). L'HSV-1 è responsabile prevalentemente dell'herpes labiale; tuttavia, negli ultimi anni una proporzione sempre maggiore di casi di infezione genitale è attribuibile a questo sottotipo (Yousuf *et al.*, 2020).

Nell'individuo adulto immunocompetente l'infezione da HSV-1 e HSV-2 è generalmente asintomatica o paucisintomatica (Patel *et al.*, 2017; Whitley *et al.*, 1998; Corey *et al.*, 1983). Quando sintomatica, dopo un periodo di incubazione di circa 4-7 giorni, l'infezione primaria si manifesta con prurito, bruciore, dolore nell'area genitale, dolore quando si urina, comparsa di vescicole singole o raggruppate nella zona genitale e anale, febbre, malessere generale, dolori muscolari, linfadenopatie inguinali e infiammazione del retto. Dopo 2-3 settimane dalla loro comparsa, le vescicole si trasformano in ulcere e scompaiono in pochi giorni. Il virus, rimane, però, latente a livello dei gangli nervosi delle zone colpite per tutta la vita e – in caso di indebolimento delle difese immunitarie, come stress psico-fisico, traumi tissutali locali o immunosoppressione – può andare incontro a riattivazione, fenomeno più frequente per HSV-2 che per HSV-1. Le recidive in genere sono meno gravi dell'infezione primaria, hanno una durata più breve e sono spesso associate a sintomi prodromici che si verificano ore o giorni prima dell'eruzione delle vescicole erpetiche e sono caratterizzati, a seconda della sede dove compariranno le vescicole, da dolore genitale localizzato, formicolio o dolore alle gambe, ai fianchi o ai glutei. Il primo episodio di malattia in infezione non primaria – ovvero la malattia da HSV-2 in soggetto sieropositivo per HSV-1 e sieronegativo per HSV-2 e viceversa – è associato a lesioni più contenute e a minori sintomi del primo episodio di malattia in infezione primaria, verosimilmente per un effetto di parziale protezione offerto dagli anticorpi già presenti (Corey *et al.*, 2009). Le infezioni gravi sono

generalmente associate a HSV-2 e si manifestano in soggetti immunodepressi, in particolare nelle persone con infezione da HIV. In questi casi possono anche manifestarsi lesioni extra-genitali (nei glutei, nell'inguine, nelle cosce, nelle dita, e negli occhi) e le recidive sono più frequenti. L'epatite da HSV è una rara manifestazione dell'infezione da HSV disseminata, più frequentemente riportata in donne in gravidanza che acquisiscono l'infezione per la prima volta (Magawa *et al.*, 2020; Masadeh *et al.*, 2017) e si può manifestare con febbre e rialzo delle transaminasi in assenza di lesioni cutanee o genitali. Può associarsi a insufficienza epatica fulminante e decesso in 2,5 per 1000 casi.

Non vi sono prove a supporto di un aumento del rischio di aborto, restrizione della crescita fetale o parto pretermine in conseguenza dell'infezione primaria nel primo o secondo trimestre di gravidanza (Brown *et al.*, 1997) né di un aumentato rischio di anomalie congenite in associazione all'herpes genitale ricorrente (Acs *et al.*, 2008).

HSV-1 e HSV-2 possono causare infezioni neonatali (herpes neonatale), con una lieve preponderanza di casi da HSV-1 (Brown *et al.*, 1997; Cherpès *et al.*, 2012; Lao *et al.*, 2019). Nell'85% dei casi la trasmissione avviene durante il parto per contatto diretto con le secrezioni infette, nel 10% dei casi il neonato si infetta dopo la nascita (es. durante l'allattamento se sono presenti lesioni al seno, attraverso baci se sono presenti lesioni oro-labiali, ecc.) e nel restante 5% dei casi si tratta di un'infezione intrauterina (trasmissione transplacentare) (Brown *et al.*, 1997). Nei casi di trasmissione verticale transplacentare, l'infezione fetale può causare microcefalia, epatosplenomegalia, restrizione di crescita e morte in utero (Money & Steben, 2017).

Il neonato con infezione intra-partum o post-partum può presentare un quadro infettivo localizzato a pelle, occhi, bocca (45% dei casi), oppure all'SNC (encefalite, meningite asettica; 30% dei casi) con febbre, letargia e irritabilità, oppure un quadro di malattia disseminata a più organi (25% dei casi) (Corey *et al.*, 2009). Circa il 30% dei neonati con malattia disseminata e il 4% di quelli con coinvolgimento dell'SNC andranno incontro a decesso. I neonati che sopravvivono a un'infezione erpetica disseminata o dell'SNC sono a rischio per lo sviluppo di sequele neurocognitive a lungo termine (17% e 70%, rispettivamente) (James *et al.*, 2015).

Epidemiologia

L'herpes genitale non è tra le IST sottoposte a sorveglianza epidemiologica nell'EU/EEA (ECDC, 2019).

Stime globali per l'infezione da HSV-1 e HSV-2, prodotte dalla WHO mediante l'utilizzo di modelli matematici (James *et al.*, 2020) indicano nel 2016 in 491,5 milioni (*Uncertainty Interval* 95%: UI95% 430,4 milioni-610,6 milioni) le persone con infezione da HSV di tipo 2, pari al 13,2% della popolazione mondiale di età compresa tra 15 e 49 anni; in 3752,0 milioni (UI95% 3555,5 milioni-3854,6 milioni) le persone con infezione da HSV di tipo 1 in qualsiasi sede, pari a una prevalenza globale del 66,6% nelle persone di età compresa tra 0 e 49 anni. Sono stati osservati modelli diversi per età, sesso e regione geografica, con la prevalenza di HSV di tipo 2 più alta tra le donne e nella regione africana della WHO (James *et al.*, 2020); in Europa, nel 2016, il 10,7% delle donne e il 5,3% degli uomini tra 15 e 49 anni di età presentava un'infezione da HSV-2, mentre il 60,6% delle donne e il 40,1% degli uomini tra 0 e 49 anni presentava un'infezione da HSV-1. Una revisione sistematica ha riportato che circa il 12% della popolazione adulta europea è cronicamente infetta con HSV-2, con valori superiori nei MSM (27,8%), nei soggetti con infezione da HIV (46%) e nelle donne che praticano sesso a pagamento (63,2%) (Alareeki *et al.*,

2022). Nonostante un declino annuo nella sieroprevalenza dell'1%, l'HSV-2 è risultato implicato in circa 1/5 di tutti i casi di ulcere genitali e in circa 2/3 dei casi di herpes genitale. La sieroprevalenza media dell'HSV-1 in Europa è risultata pari al 67,4%, con valori del 32,5% nei bambini e del 74,4% negli adulti, maggiori nelle persone di età superiore a 50 anni (82,9%) (Yousuf *et al.*, 2020). Anche la sieroprevalenza da HSV-1 ha mostrato un declino annuo di circa l'1%, ma l'identificazione di HSV-1 nei casi di herpes genitale è incrementata dell'1% all'anno, con maggiore frequenza nelle donne (42%) che negli uomini (24,1%). L'HSV-1 è stato identificato nel 13,6% delle ulcere genitali, in circa 1/3 di casi di herpes genitale e in circa la metà dei casi di primo episodio di herpes genitale. L'aumento di frequenza di HSV-1 nei casi herpes genitale nel corso degli anni risulta verosimilmente dovuto a cambiamenti nelle pratiche sessuali e alla riduzione della frequenza di acquisizione dell'infezione da HSV-1 nei primi anni di vita, con conseguente minore protezione verso l'herpes genitale da HSV-1 al momento dell'inizio dell'attività sessuale (Asher *et al.*, 2023). La maggiore sieroprevalenza di HSV nelle donne rispetto agli uomini è attribuibile a fattori anatomici della mucosa genitale, più suscettibile all'acquisizione dell'infezione (Wald, 2006).

Uno studio di sieroprevalenza condotto in due città italiane (Siena e Bari) ha osservato un declino significativo dall'anno 2000 al biennio 2013-2014 sia per HSV-1 (da 88,9% a 70%) che per HSV-2 (da 22,4% a 11,5%), più marcato nel gruppo di adolescenti (15-19 anni) e giovani adulti (20-24 anni) (Marchi *et al.*, 2017). Tali risultati possono essere verosimilmente legati al miglioramento delle condizioni socioeconomiche e a possibili cambiamenti nelle abitudini sessuali. In ogni categoria di età analizzata, la prevalenza di anticorpi contro HSV-1 è risultata superiore nelle donne rispetto agli uomini, mentre non si sono osservate differenze rilevanti per HSV-2. Valori simili di sieroprevalenza per HSV-1 sono stati osservati a Siena e Bari, mentre il valore per HSV-2 è risultato superiore a Siena (13,2% *vs.* 4,8%); tale valore appare maggiore anche di quanto riportato da un precedente studio condotto a Roma (5,5%), e potenzialmente riconducibile a differenze nell'attività sessuale o nell'attuazione di campagne di prevenzione (Suligoi *et al.*, 2000).

Il sistema di sorveglianza sentinella delle IST – basato su centri clinici dislocati sul territorio nazionale – dal 1° gennaio 1991 al 31 dicembre 2021, ha segnalato 10.623 nuovi casi di herpes genitale, di cui il 71,7% (n. 7.618) in uomini e il 28,3% (n. 3.005) in donne. L'età mediana dei soggetti con herpes genitale è stata di 35 anni (IQR 27-46). In particolare, le diagnosi di herpes genitale sono risultate più frequenti nei soggetti di età uguale o maggiore a 45 anni (10,5%). Il 36,2% dei soggetti con herpes genitale ha riferito di aver avuto da due a cinque partner sessuali nei sei mesi precedenti la diagnosi e l'89,2% dei casi di herpes genitale sono stati segnalati in eterosessuali. Relativamente all'andamento dei casi di herpes genitale, il sistema ha registrato dal 2004 un andamento costante delle segnalazioni di herpes genitale, seppure con numerose fluttuazioni. Nel 2021, si osserva un aumento dei casi solo tra gli MSM (Salfa *et al.*, 2023).

Analisi occasionali di sieroprevalenza di HSV nella popolazione di donne in gravidanza in Italia tra il 1998 e il 2013 hanno riportato valori del 91,2% per HSV-1 e compresi tra il 7,6% e il 9,9% per HSV-2 (Suligoi *et al.*, 2000; Marchi *et al.*, 2017).

Non sono disponibili dati di incidenza dell'herpes neonatale in Italia. La stima risulta difficoltosa anche negli Stati Uniti, in quanto è assente un programma di sorveglianza specifico nella maggior parte degli Stati e vi sono sostanziali differenze a seconda del tipo di assicurazione sanitaria, con valori compresi tra 0,5 casi per 10.000 nati vivi nella popolazione con assicurazione privata e 1,5 casi per 10.000 nati vivi nella popolazione con assicurazione pubblica (Asher *et al.*, 2023). Dati

canadesi di sorveglianza epidemiologica riportano un'incidenza di 1 su 17.000 nati vivi (Money & Steben, 2017).

Interventi di prevenzione

L'herpes genitale è altamente contagioso e viene trasmesso principalmente durante i rapporti sessuali di tutti i tipi (vaginali, orali e anali) attraverso i fluidi corporei o il contatto diretto delle vescicole con i genitali. La trasmissione dell'infezione è possibile anche in caso di assenza di sintomi da herpes genitale poiché questi pazienti eliminano il virus in maniera intermittente (*shedding* asintomatico) (Mertz *et al.*, 1985; Wald *et al.*, 2000). In uno studio di 308 individui sieropositivi per HSV-2 sottoposti a tampone genitale giornaliero per un mese, il 19% è risultato positivo per *shedding* asintomatico, con una durata media dello *shedding* virale di 3,6 giorni (Mertz *et al.*, 1992). Sebbene sia difficile definire la quota di persone che si infettano a seguito di esposizione a *shedding* asintomatico, uno studio di 741 coppie sierodiscordanti ha riportato un tasso di nuove infezioni del 3,6% in un periodo di osservazione di otto mesi (Mertz *et al.*, 1985). Lo *shedding* asintomatico è molto frequente nel primo anno dopo l'infezione e nei soggetti con frequenti recidive (>4 episodi/anno).

Il rischio di trasmissione dell'herpes genitale può essere ridotto utilizzando il preservativo in modo corretto e costante, durante tutti i rapporti sessuali. Tuttavia, i preservativi non coprono tutte le aree che possono essere interessate dal virus e quindi non proteggono completamente dall'infezione (Wald *et al.*, 2005). Una revisione sistematica ha evidenziato un ruolo protettivo della circoncisione maschile nella trasmissione di HSV-2 dall'uomo alla donna (Grund *et al.*, 2017); la circoncisione maschile si è dimostrata anche in grado di ridurre efficacemente l'acquisizione dell'infezione da HSV-2 in uomini adulti eterosessuali in due studi clinici randomizzati (Tobian *et al.*, 2009; Auvert *et al.*, 2009). I soggetti con herpes genitale devono astenersi dall'attività sessuale quando sono presenti vescicole o altri sintomi. Il *counselling* alle persone infette e ai loro partner sessuali deve essere mirato alla consapevolezza delle modalità di prevenzione della trasmissione del virus (Patel *et al.*, 2017; Asher *et al.*, 2023). Il *counselling* deve inoltre aiutare i pazienti a elaborare la diagnosi di infezione, poiché questa può avere un impatto psicologico, anche in individui asintomatici (Miyai *et al.*, 2004; Rosenthal *et al.*, 2006; Ross *et al.*, 2011). Attualmente non è disponibile un vaccino, ancora in fase di sperimentazione clinica (Krishnan *et al.*, 2021).

L'infezione da HSV in gravidanza è di particolare importanza per il rischio di trasmissione verticale al neonato e per le gravi conseguenze possibili dell'herpes neonatale. In tutte le donne deve essere indagata precocemente in gravidanza la presenza di una storia di herpes genitale o di sintomi genitali sospetti per infezione da HSV (Money & Steben, 2017; Workowski *et al.*, 2021). Circa il 3% delle donne in Italia acquisisce l'infezione da HSV in gravidanza (Ciavattini *et al.*, 2007), ma in coppie sierodiscordanti la frequenza di sieroconversione sale fino al 20% (Senat *et al.*, 2018). Circa il 75% delle donne con infezione genitale ricorrente da HSV andrà incontro ad almeno una ricorrenza nel corso della gravidanza; circa il 14% delle donne con ricorrenza nella prima metà della gravidanza avrà sintomi prodromici o una ricorrenza al momento del parto, *vs.* il 36% delle donne con episodio primario nella prima metà della gravidanza (Sheffield *et al.*, 2006; Workowski *et al.*, 2021). Non è nota la frequenza di ricorrenza al parto in donne con storia di herpes genitale senza ricorrenza in gravidanza (Senat *et al.*, 2018).

La trasmissione verticale di HSV è influenzata dal tipo di episodio di herpes genitale e dal momento di manifestazione nel corso della gravidanza, con un rischio alto (25-41%) in caso di primo episodio di herpes genitale da infezione primaria o non primaria presso il termine di gravidanza e un rischio basso (0%-5%) in caso di primo episodio di herpes genitale nella prima metà della gravidanza e di herpes genitale ricorrente (Brown *et al.*, 1987; Prober *et al.*, 1987; Brown *et al.*, 1991; Brown *et al.*, 1997). Ulteriori fattori influenzanti la trasmissione verticale includono la modalità del parto (vaginale o cesareo), il tempo tra la rottura delle membrane e il parto e l'uso di monitoraggio elettronico sullo scalpo fetale (Brown *et al.*, 2003).

La prevenzione dell'infezione neonatale si basa sulla prevenzione dell'infezione nella donna durante l'ultimo trimestre di gravidanza e sull'evitare durante il parto l'esposizione del neonato a lesioni erpetiche, in particolare se di un primo episodio di herpes genitale. Le donne in gravidanza senza una storia di herpes genitale o labiale dovrebbero astenersi dall'avere rapporti sessuali vaginali e anali o orali durante l'ultimo trimestre di gravidanza se il loro partner presenta una storia certa o sospetta di herpes genitale o labiale, rispettivamente (Workowski *et al.*, 2021). Il taglio cesareo è raccomandato in caso di primo episodio di herpes genitale da infezione primaria o non primaria con lesioni presenti al momento del parto o nelle sei settimane antecedenti (*vedi* più avanti Tabella 1). In uno studio condotto in donne con HSV isolato dalle secrezioni genitali al momento del parto, l'herpes neonatale si è manifestato in 1,2% dei neonati partoriti con taglio cesareo *vs* 7,7% dei neonati partoriti per via vaginale, una differenza al limite della significatività statistica (OR 0,14, IC95% 0,02-1,08) (Brown *et al.*, 2003). Il taglio cesareo non previene totalmente la trasmissione verticale al neonato, neppure in caso di intervento effettuato prima della rottura delle membrane (ACOG, 2020).

Se la donna rifiuta l'intervento di taglio cesareo è ragionevole evitare l'uso di procedure invasive, come il monitoraggio elettronico sullo scalpo fetale e il parto operativo vaginale (Parvey & Chien, 1980; Foley *et al.*, 2014; Senat *et al.*, 2018). Le linee guida disponibili sono invece discordanti sulla necessità di espletamento del parto mediante taglio cesareo in presenza di lesioni genitali erpetiche da infezione ricorrente al momento del parto, in considerazione del basso rischio di trasmissione verticale e del fatto che il taglio cesareo non elimina del tutto il rischio di trasmissione. CDC (Workowski *et al.*, 2021) e ACOG (*American College of Obstetrics and Gynecology*) (2020) negli Stati Uniti e SOGC (Money & Steben, 2017) raccomandano l'espletamento del parto mediante taglio cesareo, mentre RCOG (*Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* britannico) (Foley *et al.*, 2014) e le linee guida europee di IUSTI-Europe (*International Union against Sexually Transmitted Infections - Europe*) (Patel *et al.*, 2017) riportano che la scelta della modalità del parto in queste donne compete in ultima istanza alla madre dopo *counselling* adeguato; *Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français* (Senat *et al.*, 2018) non raccomanda il taglio cesareo, a eccezione delle donne che si presentano con rottura prematura delle membrane amniocoriali. In caso di parto vaginale in donne con malattia erpetica ricorrente viene indicato di evitare l'uso di procedure invasive, come il monitoraggio elettronico sullo scalpo fetale (Parvey & Chien, 1980; Senat *et al.*, 2018). Il taglio cesareo non è raccomandato in donne con lesioni non genitali da episodio ricorrente al momento del parto, che possono essere coperte con bendaggio occlusivo (Senat *et al.*, 2018; ACOG, 2020).

Aspetti regolatori, documenti di indirizzo e sistema di sorveglianza in Italia

L'herpes genitale non è soggetto a notifica obbligatoria. Le informazioni disponibili sulla diffusione nazionale dell'herpes genitale provengono da due sistemi di sorveglianza sentinella

delle IST coordinati dal COA dell'ISS: il sistema di Sorveglianza clinica, attivo dal 1991, e il sistema di Sorveglianza di laboratorio, attivo dal 2009 (Salfa *et al.*, 2023).

Diagnostica e trattamenti di provata efficacia

Diagnosi di infezione

La diagnosi clinica di herpes genitale può essere difficoltosa in considerazione della frequente assenza di sintomi. In presenza di lesioni erpetiche genitali, la diagnosi deve essere confermata con test virologico virus-specifico (HSV-1 e HSV-2) delle lesioni mediante isolamento del virus in coltura cellulare o con tecniche di amplificazione degli acidi nucleici (NAAT) (Binnicker *et al.*, 2017; Van Der Pol *et al.*, 2012). L'isolamento del virus in colture cellulari è ancora considerato il *gold standard* perché presenta una specificità del 100% e un'alta sensibilità. Il prelievo si effettua alla base delle vescicole. La sensibilità dell'esame dipende dallo stadio della lesione e passa dal 95% quando il campione è prelevato dalla vescicola, al 70% quando proviene da lesioni ulcerate e scende al 30% se il prelievo viene da lesioni crostose. L'utilizzo delle tecniche NAAT è raccomandato quando non è possibile eseguire una coltura, ad esempio su lesioni crostose in via di guarigione, in quanto in questi casi la carica virale è bassa. Le tecniche NAAT rappresentano il test di scelta per la diagnosi di encefalite erpetica, in quanto il liquido cefalorachidiano normalmente non contiene particelle virali in elevate concentrazioni. Un test culturale o NAAT negativo, soprattutto in assenza di lesioni attive o se le lesioni sono di vecchia data, non indica assenza di HSV poiché lo *shedding* virale è intermittente (Workowski *et al.*, 2021).

In assenza di lesioni genitali, test sierologici virus-specifici, con la ricerca degli anticorpi specifici anti-HSV-1 e HSV-2 nel sangue, possono essere utilizzati per la diagnosi di infezione da HSV (Workowski *et al.*, 2021). La sensibilità dei test varia tra l'80-99%. Risultati falsi negativi possono essere presenti nelle fasi iniziali dell'infezione, poiché sono necessarie dalle 6 settimane ai 3 mesi per lo sviluppo di una risposta anticorpale identificabile dai test a disposizione (LeGoff *et al.*, 2014). I risultati positivi, data l'accuratezza modesta dei test sierologici a disposizione, richiedono un test successivo di conferma, rappresentato da *Western Blot* (WB) (Morrow & Friedrich, 2006). Non sono disponibili studi di accuratezza dei test sierologici virus-specifici nelle donne in gravidanza (Asher *et al.*, 2023). Il test sierologico delle IgM dell'HSV non è raccomandato, in quanto non è virus-specifico e può risultare positivo anche in caso di herpes labiale o herpes genitale ricorrente. Considerando che pressoché tutte le infezioni da HSV-2 sono acquisite per via sessuale, la presenza di IgG anti-HSV-2 implica un'infezione anogenitale. Al contrario, la sola presenza di IgG per HSV-1 è di più difficile interpretazione, in quanto il test sierologico non distingue tra infezione orale e genitale. Nel paziente sintomatico, l'associazione dei test virologici e sierologici permette di determinare se si tratta di un'infezione primaria o non primaria. I test virologici eseguiti durante la gravidanza in donne con o senza lesioni genitali visibili non predicono la possibilità di eliminazione del virus durante il parto (Arvin *et al.*, 1986). In caso di un primo episodio clinico di herpes genitale nel terzo trimestre di gravidanza può essere utile eseguire un test sierologico con dosaggio delle IgG anti-HSV-1 e HSV-2 in associazione al test virologico, poiché il tipo di episodio di malattia influenza la modalità del parto (Asher *et al.*, 2023); fino al 15% delle donne in gravidanza cui viene diagnosticato clinicamente un primo episodio di herpes genitale ha in realtà un episodio ricorrente (Brown *et al.*, 2003).

Poiché l'herpes genitale da HSV-2 aumenta di 2-3 volte il rischio di acquisire l'infezione da HIV, le persone con infezione da HSV-2 devono essere testate anche per HIV (Freeman *et al.*, 2006).

Trattamento dell'infezione

Il trattamento precoce dell'infezione da HSV riduce il rischio di trasmissione; pertanto, si raccomanda l'inizio del trattamento prima ancora della conferma laboratoristica. La terapia antivirale agisce sui segni e sintomi dell'herpes genitale, ma non elimina l'HSV dall'organismo, così come non influenza il rischio, la frequenza o la gravità clinica delle infezioni ricorrenti dopo la sospensione della terapia. I partner delle persone con herpes genitale devono ricevere il trattamento se sintomatici; al contrario, se asintomatici, devono ricevere il test sierologico virus-specifico (Asher *et al.*, 2023).

I farmaci approvati per l'infezione da HSV sono l'aciclovir e il suo profarmaco valaciclovir, e il famciclovir. Dati clinici depongono per la sicurezza dell'uso di aciclovir in gravidanza e allattamento; dati animali non hanno rilevato rischi per valaciclovir e famciclovir, mentre i dati clinici sono ancora limitati (Stone *et al.*, 2004; Pasternak & Hviid, 2010).

Le donne in gravidanza con primo episodio di herpes genitale devono essere trattate con terapia antivirale *per os* allo scopo di ridurre l'entità e la durata dei sintomi e ridurre il periodo di eliminazione del virus (Workowski *et al.*, 2021; Asher *et al.*, 2023). Il trattamento può essere considerato anche nelle donne in gravidanza con episodio ricorrente di herpes genitale, in particolare se durante la fase prodromica o entro 24 ore dall'insorgenza dei sintomi (Foley *et al.*, 2014; WHO, 2016; Senat *et al.*, 2018). Il trattamento antivirale *per os* prevede l'uso di aciclovir (400 mg 3 volte al giorno per 7-10 giorni) oppure famciclovir (250 mg 3 volte al giorno per 7-10 giorni) oppure valaciclovir (1 g 2 volte al giorno per 7-10 giorni); la terapia può essere prolungata oltre i 10 giorni se non si ottiene una completa guarigione delle lesioni. Il trattamento delle infezioni erpetiche gravi o con complicanze (es. infezione disseminata, polmonite, epatite) o con interessamento dell'SNC (meningite, encefalite) richiede invece l'iniziale somministrazione di aciclovir per via endovenosa (5-10 mg/kg peso corporeo 3 volte al giorno) fino a miglioramento clinico e, a seguire, una terapia orale fino a 10-14 giorni totali di trattamento. In donne in gravidanza con febbre ed epatite grave inspiegata si dovrebbe sempre sospettare un'infezione erpetica disseminata e iniziare empiricamente aciclovir endovena, da proseguire sino all'ottenimento dei risultati dei test laboratoristici (Magawa *et al.*, 2020).

Profilassi peri-partum

La profilassi con aciclovir (400 mg 3 volte al giorno) o valaciclovir (500 mg 2 volte al giorno) orali da 36 settimane di gestazione sino al parto è raccomandata nelle donne con episodio primario di herpes genitale nella prima metà della gravidanza, per ridurre la frequenza delle ricorrenze in prossimità del termine di gravidanza (Workowski *et al.*, 2021; Asher *et al.*, 2023), anche se tale trattamento potrebbe non essere efficace nel prevenire la trasmissione verticale (Pinninti *et al.*, 2012). Le LG disponibili sono invece discordanti per quanto concerne le donne in gravidanza con storia di herpes genitale. CDC (Workowski *et al.*, 2021) e ACOG (2020) negli Stati Uniti e SOGC in Canada (Money & Steben, 2017) raccomandano la profilassi antivirale in tutte le donne con storia di herpes genitale, indipendentemente dalla comparsa di ricorrenza in gravidanza. In Regno Unito, RCOG (Foley *et al.*, 2014) raccomanda di eseguire la profilassi antivirale da 36 settimane nelle donne con ricorrenza in gravidanza, dopo *counselling* in merito ai rischi e benefici; le linee guida europee di IUSTI-Europe (Patel *et al.*, 2017) raccomandano la profilassi nelle donne con storia di herpes genitale che opterebbero per il taglio cesareo in caso di ricorrenza al momento del parto; in Francia, CNGOF (Senat *et al.*, 2018) raccomanda la profilassi in caso di ricorrenza in gravidanza e nelle donne con frequenti ricorrenze o con ultima ricorrenza in prossimità dell'inizio della gravidanza (Tabella 1).

Tabella 1. Infezione da *Herpes simplex virus C*: raccomandazioni per lo screening in gravidanza di agenzie di salute pubblica o società scientifiche estere per anno e Paese

Paese/ Organizzazione (rif.)	Raccomandazione
Canada ■ SOGC (Money & Steben, 2017)	■ A tutte le donne in gravidanza dovrebbe essere chiesto se hanno una storia di herpes genitale o sintomi genitali ■ Donne con storia negativa ma con partner con storia nota di herpes genitale dovrebbero essere testate per determinare il rischio di infezione. Il test dovrebbe essere seguito prima del concepimento o a inizio gravidanza e ripetuto a 32-34 settimane ■ In donne con sintomi prodromici o lesioni attive suggestive per HSV al momento del parto dovrebbe essere offerto l'espletamento del parto mediante taglio cesareo ■ In donne con lesioni genitali erpetiche primarie nel terzo trimestre di gravidanza dovrebbe essere offerto l'espletamento del parto mediante taglio cesareo ■ In donne con storia di herpes genitale ricorrente dovrebbe essere offerta la terapia antivirale da 36 settimane
Francia ■ CNGOF (Senat et al., 2018)	■ Non ci sono sufficienti dati per giustificare lo screening sierologico routinario in gravidanza ■ In coppie siero-discordanti, in cui la madre non ha storia di infezioni erpetiche, l'uso del preservativo è raccomandato nel terzo trimestre in assenza di lesioni erpetiche. In presenza di lesioni, i rapporti sessuali di qualsiasi tipo dovrebbero essere evitati, soprattutto presso il termine di gravidanza ■ Test sierologici virus-specifico dovrebbero essere utilizzati in donne con primo episodio di herpes genitale in gravidanza, per differenziare tra primo episodio da infezione primaria, primo episodio da infezione non primaria ed episodi ricorrente (con primo episodio non clinicamente diagnosticato) ■ La terapia antivirale è raccomandata per il trattamento del primo episodio di herpes genitale in gravidanza ■ In donne con primo episodio o ricorrenza di herpes genitale in gravidanza è raccomandata la profilassi antivirale da 36 settimane ■ Il taglio cesareo è raccomandato in donne con primo episodio di herpes genitale al momento del parto o quando il parto è atteso entro sei settimane ■ In donne con ricorrenza o sintomi prodromici al momento del parto, la letteratura non giustifica la scelta di un tipo di parto a discapito di un altro, a meno che le membrane siano rotte o ci siano altri fattori di rischio associati (HIV o parto pretermine) che raccomandano il taglio cesareo
Regno Unito ■ RCOG (Foley et al., 2014)	■ Lo screening sierologico di routine o mirato non è raccomandato in gravidanza ■ Tutte le donne con episodi sintomatici di herpes genitale (primario o ricorrente) in gravidanza dovrebbero ricevere la profilassi antivirale da 36 settimane ■ Donne con primo episodio sintomatico di herpes genitale (da infezione primaria o non primaria) in gravidanza dovrebbero ricevere trattamento con aciclovir ■ La scelta della modalità del parto in donne con ricorrenza al momento del parto è della donna, dopo adeguato <i>counselling</i> sul rischio di trasmissione neonatale ■ Le donne con primo episodio di herpes genitale (da infezione primaria o non primaria) nel terzo trimestre di gravidanza e, in particolare, nelle ultime 6 settimane precedenti il parto, dovrebbero essere sottoposte a taglio cesareo. In caso di parto vaginale, andrebbe somministrata aciclovir endovenoso intra-partum ■ Il test sierologico virus-specifico è indicato in caso di un primo episodio di herpes genitale nel terzo trimestre, per riconoscere un'eventuale ricorrenza

Paese/ Organizzazione (rif.)	Raccomandazione
Unione europea ■ IUSTI-Europe, (Patel <i>et al.</i> , 2017)	- Lo screening sierologico di routine in gravidanza non è raccomandato - Lo screening sierologico virus-specifico dovrebbe essere raccomandato in donne in gravidanza asintomatiche con partner con storia di herpes genitale - In tutte le donne dovrebbe essere effettuata un'ispezione vulvare accurata al momento del travaglio di parto per verificare la presenza di lesioni erpetiche - Le donne senza storia di herpes genitale e sieronegative per HSV-1 e HSV-2 dovrebbero ricevere un <i>counselling</i> adeguato alla prevenzione di una nuova infezione in gravidanza, che includa l'astinenza totale o selettiva dai rapporti sessuali (in particolar modo durante il terzo trimestre) e l'adeguato uso del preservativo - La profilassi antivirale da 36 settimane potrebbe ridurre il ricorso al taglio cesareo in donne con storia di herpes genitale ricorrente e in donne con primo episodio di herpes genitale in gravidanza - Il taglio cesareo può essere considerato in donne con ricorrenza al momento del travaglio di parto, soppesando i rischi di trasmissione verticale con i rischi del taglio cesareo - Il taglio cesareo dovrebbe essere considerato in donne con primo episodio di herpes genitale da infezione primaria o non primaria durante il terzo trimestre, in particolare se entro 6 settimane dal parto. In donne con primo episodio di herpes genitale nel primo o secondo trimestre di gravidanza, è possibile il parto vaginale.
USA ■ ACOG (ACOG, 2020)	- Lo screening sierologico di routine in gravidanza non è raccomandato - In donne con storia di herpes genitale è raccomandata la profilassi antivirale da 36 settimane - Donne con lesioni genitali attive a inizio travaglio dovrebbero espletare il parto mediante taglio cesareo - In donne con primo episodio di herpes genitale da infezione primaria o non primaria nel terzo trimestre di gravidanza dovrebbe essere offerto l'espletamento del parto mediante taglio cesareo
USA ■ CDC (Workowski <i>et al.</i> , 2021)	- Lo screening sierologico di routine in gravidanza non è raccomandato - A tutte le donne in gravidanza dovrebbe essere chiesto se hanno una storia di herpes genitale o sintomi genitali - Uno screening sierologico potrebbe essere utile in donne con anamnesi negativa per HSV ma con partner infetto - Dovrebbe essere indagata la sintomatologia erpetica genitale e l'eventuale presenza di lesioni in tutte le donne in travaglio - Le donne in gravidanza senza una storia di herpes genitale o labiale dovrebbero astenersi dall'avere rapporti sessuali vaginali e anali o orali durante l'ultimo trimestre di gravidanza se il loro partner presenta una storia certa o sospetta di herpes genitale o labiale, rispettivamente - La profilassi antivirale è consigliata a partire dalle 36 settimane di gravidanza in donne con storia di herpes genitale ricorrente - Donne con lesioni genitali attive all'inizio del travaglio di parto dovrebbero espletare il parto mediante taglio cesareo

Queste differenze derivano dalla notevole eterogeneità degli studi inclusi in una revisione sistematica (7 studi clinici randomizzati, n. 1.249) sulla profilassi antivirale, che ha confrontato aciclovir *vs.* placebo o nessun trattamento (5 studi) e valaciclovir *vs.* placebo (2 studi) (Hollier & Wendel, 2008). Non è stato possibile stimare l'efficacia della profilassi antivirale antepartum sull'herpes neonatale, dal momento che non si sono verificati casi sintomatici nei gruppi a confronto. La terapia soppressiva con aciclovir durante le ultime quattro settimane di gravidanza ha ridotto la presenza di lesioni genitali al momento del parto (RR = 0,28; IC95% 0,18-0,43), con conseguente riduzione di tagli cesarei (RR = 0,30; IC95% 0,20-0,45). Alla profilassi antivirale è risultata associata una minore probabilità di riscontrare HSV al parto (RR = 0,14; IC95% 0,05-0,39).

Non vi sono evidenze a supporto del trattamento antivirale in donne HSV-sieropositive senza storia di herpes genitale (Feltner *et al.*, 2016; Workowski *et al.*, 2021; Asher *et al.*, 2023).

Interpretazione delle prove

Lo screening sierologico dell'infezione da HSV non è considerato nella linea guida sull'assistenza prenatale di NICE (NICE, 2021). È stata quindi condotta una revisione sistematica di revisioni sistematiche su screening sierologico dell'infezione da HSV ed è stata selezionata, quale documento di riferimento, la revisione sistematica di AHRQ (Asher *et al.*, 2023). Successivamente, una revisione rapida della letteratura (Materiali supplementari) non ha identificato alcuna altra prova di efficacia sull'utilizzo dei test di screening sierologico per l'infezione da HSV in gravidanza o nella popolazione generale. Il processo di screening e selezione degli studi è descritto in Figura 1 (Page *et al.*, 2021).

Né la revisione sistematica di Asher *et al.* (2023) né la successiva revisione rapida condotta per questa LG hanno identificato studi comparativi sul beneficio dello screening sierologico per HSV *vs.* nessuno screening. Non sono stati inoltre identificati nuovi studi comparativi sul beneficio della terapia soppressiva e del *counselling* comportamentale sulla comparsa di ricorrenze sintomatiche e sul rischio di trasmissione sessuale in individui asintomatici senza storia di herpes genitale e sul rischio di trasmissione verticale con conseguente herpes neonatale in donne in gravidanza asintomatiche e senza storia di herpes genitale.

Asher *et al.* (2023) hanno identificato un solo nuovo studio sull'accuratezza diagnostica dei test sierologici che, data la scarsa qualità e l'improbabilità di modificare i risultati ottenuti in una precedente revisione sistematica (Feltner *et al.*, 2016), non è stato incluso nella revisione. Sulla base delle conclusioni della revisione sistematica di AHRQ (Asher *et al.*, 2023), analoghe a quelle della revisione sistematica sullo screening per l'herpes genitale condotta in precedenza (Feltner *et al.*, 2016), USPSTF ha confermato la propria raccomandazione contro lo screening (USPSTF, 2023).

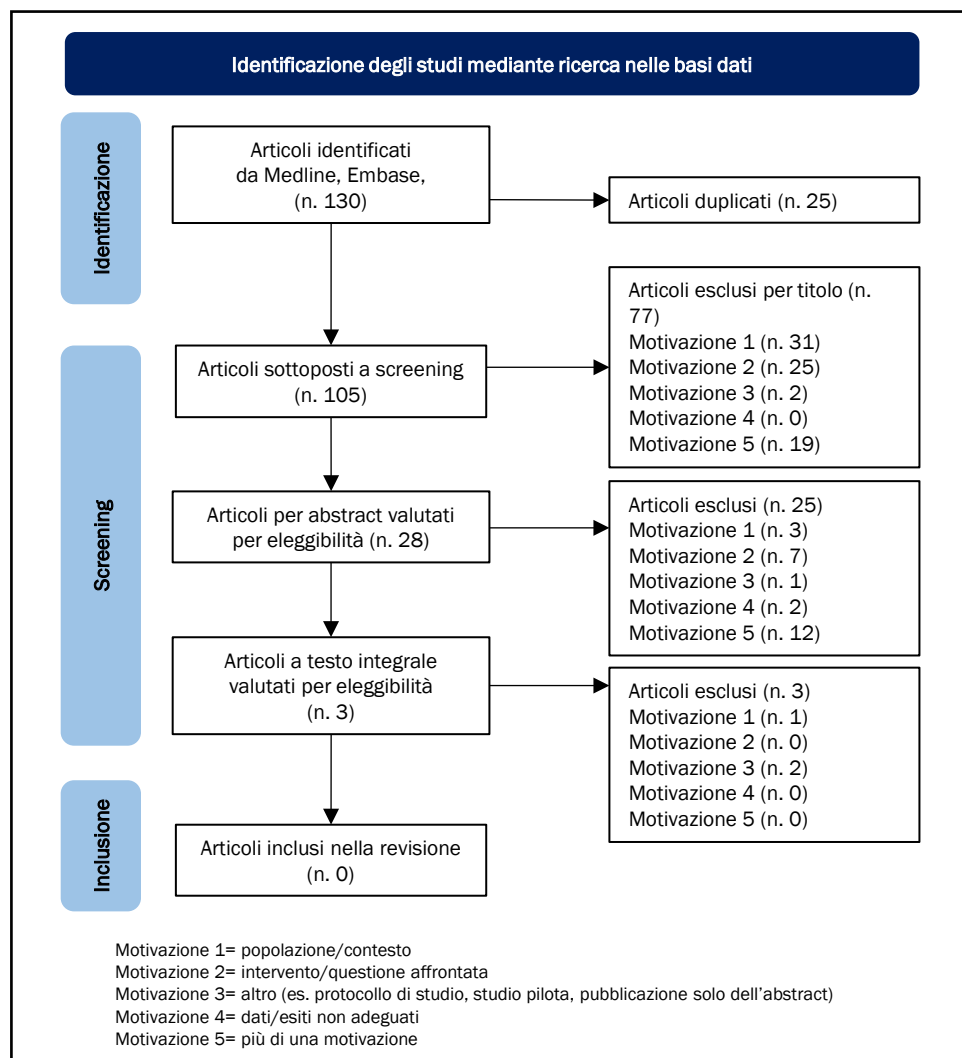


Figura 1. QUESITI 2.7 Infezione da *Herpes Simplex Virus*. diagramma di flusso del processo di selezione degli studi

Efficacia e danni dello screening

Lo screening sierologico per identificare l'herpes genitale asintomatico potrebbe permettere una riduzione della trasmissione sessuale tramite l'attuazione di un *counselling* comportamentale e trattamento specifici. Nella donna in gravidanza, lo screening sierologico potrebbe identificare le donne sieronegative, a maggiore rischio di trasmissione verticale in caso di infezione acquisita presso il termine di gravidanza.

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. I valori di sensibilità e specificità identificati variavano tra l'84-99% e tra l'81-95%, rispettivamente. 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). Tali studi hanno evidenziato come una nuova diagnosi di HSV-2 sia associata a stress emozionale e psicologico a breve e a lungo termine e a un impatto negativo della diagnosi sulla vita quotidiana.

Benefici della terapia antivirale

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 o valaciclovir *vs.* placebo con follow-up di 6-8 settimane (Leone *et al.*, 2007; Sperling *et al.*, 2008). Solo il valaciclovir, e non il famciclovir, si è mostrato efficace nel ridurre la frequenza di *shedding* asintomatico (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%; $p=0,001$).

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 (Corey *et al.*, 2004; Leone *et al.*, 2007; Sperling *et al.*, 2008; Kim *et al.*, 2008; Mujugira *et al.*, 2013). Il valaciclovir, non il famciclovir, ha determinato una riduzione statisticamente significativa della frequenza di herpes genitale sintomatico a due mesi dall'inizio del trattamento (12% e 23%, $p=0,033$) (Leone *et al.*, 2007; Sperling *et al.*, 2008). La terapia soppressiva con valaciclovir, ma non quella con aciclovir, in partner sieropositivi per HSV-2 ha ridotto 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 durante un follow-up di otto mesi.

Conclusione

Nessuna società scientifica raccomanda di eseguire lo screening sierologico universale per HSV in gravidanza (Asher *et al.*, 2023). Alcune società scientifiche raccomandano invece di eseguire lo screening sierologico virus-specifico nelle donne in gravidanza senza storia di herpes genitale con partner con infezione nota da HSV, per identificare le donne sieronegative a rischio di acquisire l'infezione primaria in gravidanza, a maggiore rischio di trasmissione verticale (Money & Steben, 2017; Patel *et al.*, 2017; Workowski *et al.*, 2021). Queste donne potrebbero beneficiare di un *counselling* specifico per la prevenzione dell'acquisizione dell'infezione, incentrato sull'astinenza dai rapporti sessuali di qualsiasi tipo nel terzo trimestre.

Raccomandazione

1. Lo screening dell'infezione da HSV-1 e HSV-2 non deve essere offerto alle donne in gravidanza

raccomandazione forte, qualità delle prove moderata

La Raccomandazione 1 riflette l'assenza di conoscenze sull'efficacia dello screening dell'infezione da HSV asintomatica nella riduzione di esiti perinatali avversi e sui danni associati ai risultati falsi positivi e falsi negativi dei test.

Raccomandazione

2. La terapia antivirale dovrebbe essere offerta alle donne in gravidanza con primo episodio di herpes genitale

raccomandazione condizionata, qualità delle prove bassa

La Raccomandazione 2 si basa sulla disponibilità di una terapia efficace e sicura nel ridurre l'entità e la durata dei sintomi e ridurre la frequenza delle ricorrenze in prossimità del termine di gravidanza e il periodo di eliminazione del virus, anche se tale trattamento potrebbe non essere efficace nel prevenire la trasmissione verticale.

Bibliografia

- ACOG. Management of genital herpes in pregnancy: ACOG Practice Bulletin Number 220. Obstet Gynecol. 2020 May;135(5):e193-e202. doi: 10.1097/AOG.0000000000003840.
- Acs N, Bánhidý 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. doi: 10.1080/00016340801898943.
- 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. doi: 10.1016/j.lanepe.2022.100558.
- 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. doi: 10.1056/NEJM198609253151303.
- 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. doi: 10.1001/jama.2022.20356.
- 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. doi: 10.1086/595566.
- Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J, *et al*; Partners PrEP Study Team. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. N Engl J Med. 2012 Aug 2;367(5):399-410. doi: 10.1056/NEJMoa1108524. E

- 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. doi: 10.1016/j.jcv.2017.02.006.
- 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. doi: 10.1056/NEJM199105023241804.
- 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. doi: 10.1056/NEJM199708213370801.
- Brown ZA, Vontver LA, Benedetti J, Critchlow 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. doi: 10.1056/NEJM198711123172002.
- 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. doi: 10.1001/jama.289.2.203.
- Cherpes TL, Matthews DB, Maryak SA. Neonatal herpes simplex virus infection. *Clin Obstet Gynecol*. 2012 Dec;55(4):938-44. doi: 10.1097/GRF.0b013e31827146a7.
- Ciavattini A, Vichi M, Rinci A, Tsioglou D. Infezioni virali in gravidanza: gestione e raccomandazioni. *La Colposcopia in Italia*. 2007;2:11-16.
- Corey L, Fife KH, Benedetti JK, Winter CA, Fahnlander A, Connor JD, *et al*. Intravenous acyclovir for the treatment of primary genital herpes. *Ann Intern Med*. 1983 Jun;98(6):914-21. doi: 10.7326/0003-4819-98-6-914.
- Corey L, Wald A, Patel R, Sacks SL, Tyring SK, Warren T, *et al*; 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. doi: 10.1056/NEJMoa035144.
- Corey L, Wald A. Maternal and neonatal herpes simplex virus infections. *N Engl J Med*. 2009 Oct 1;361(14):1376-85. doi: 10.1056/NEJMra0807633.
- ECDC. Developing a national strategy for the prevention and control of sexually transmitted infections. Stockholm: European Center for Disease Control; 2019.
- Feltner C, Grodenky 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. doi: 10.1001/jama.2016.17138.
- 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. doi: 10.1097/01.aids.0000198081.09337.a7.
- Grund JM, Bryant TS, Jackson I, Curran K, Bock N, Toledo C, *et al*. Association between male circumcision and women's biomedical health outcomes: a systematic review. *Lancet Glob Health*. 2017 Nov;5(11):e1113-e1122. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30369-8.
- Gupta R, Warren T, Wald A. Genital herpes. *Lancet*. 2007 Dec 22;370(9605):2127-37. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61908-4.

- 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. doi: 10.1002/14651858.CD004946.pub2.
- 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. doi: 10.2471/BLT.19.237149.
- James SH, Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex virus infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2015 Sep;29(3):391-400. doi: 10.1016/j.idc.2015.05.001.
- 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. doi: 10.1097/OLQ.0b013e31815407d7.
- Krishnan R, Stuart PM. Developments in vaccination for Herpes Simplex Virus. *Front Microbiol.* 2021 Dec 7;12:798927. doi: 10.3389/fmicb.2021.798927.
- 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. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000923.
- LeGoff J, Péré H, Bélec L. Diagnosis of genital herpes simplex virus infection in the clinical laboratory. *Virol J.* 2014 May 12;11:83. doi: 10.1186/1743-422X-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. doi: 10.1097/OLQ.0b013e318063c749.
- 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):1774-9. doi: 10.1080/14767058.2018.1527311.
- 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):124-7. doi: 10.5582/irdr.2017.01013.
- 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. doi: 10.1136/sti.79.4.280.
- 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. doi: 10.7326/0003-4819-116-3-197.
- 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. doi: 10.1097/00007435-198501000-00007.
- 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. doi: 10.1097/01.olq.0000137901.71284.6b.
- 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. doi: 10.1016/j.jogc.2017.04.016.

- 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. *Clinical microbiology and infection* 2006;12(5):463-9. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01370.x>.
- Mujugira A, Magaret AS, Celum C, Baeten JM, Lingappa JR, Morrow RA, *et al*; 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. doi: 10.1093/infdis/jit333.
- NICE. Antenatal care. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2021. (NG201).
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
- 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. doi: 10.1001/jama.2010.1206.
- Patel R, Kennedy OJ, Clarke E, Geretti A, Nilsen A, Lautenschlager S, *et al*. 2017 European guidelines for the management of genital herpes. *Int J STD AIDS*. 2017 Dec;28(14):1366-79. doi: 10.1177/0956462417727194.
- 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. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.12.053.
- 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. doi: 10.1056/NEJM198701293160503.
- 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. doi: 10.1136/sti.2005.016311.
- 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. doi: 10.1136/sextrans-2011-050099.
- 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 2021. *Not Ist Super Sanità* 2023;35:3-39
- Sénat MV, Anselm O, Picone O, Renesme L, Sananès N, Vauloup-Fellous C, Sellier Y, Laplace JP, 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. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.03.011.
- 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. doi: 10.1097/01.AOG.0000219749.96274.15.
- 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. doi: 10.1097/OLQ.0b013e31815b0132.

- 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. doi: 10.1002/bdra.20013.
- 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. doi: 10.1136/sti.76.3.213.
- Tobian AA, Serwadda D, Quinn TC, Kigozi G, Gravitt PE, Laeyendecker O, *et al.* Male circumcision for the prevention of HSV-2 and HPV infections and syphilis. *N Engl J Med.* 2009 Mar 26;360(13):1298-309. doi: 10.1056/NEJMoa0802556.
- USPSTF (US Preventive Services Task Force); Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, Chelmow D, Coker TR, Davis EM, Donahue KE, Jaén CR, Kubik M, Li L, Ogedegbe G, Rao G, Ruiz JM, Stevermer J, Tsevat J, Underwood SM, Wong JB. Screening for skin cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2023 Apr 18;329(15):1290-1295. doi: 10.1001/jama.2023.4342.
- 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. doi: 10.1128/JCM.01685-12.
- 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. doi: 10.7326/0003-4819-143-10-200511150-00007
- 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. doi: 10.1056/NEJM200003233421203.
- Wald A. Genital HSV-1 infections. *Sex Transm Infect.* 2006 Jun;82(3):189-90. doi: 10.1136/sti.2006.019935.
- Whitley RJ, Kimberlin DW, Roizman B. Herpes simplex viruses. *Clin Infect Dis.* 1998 Mar;26(3):541-53; quiz 554-5. doi: 10.1086/514600
- WHO. Guidelines for the treatment of genital herpes simplex virus. Geneva: World Health Organization; 2016. Disponibile al sito: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/978924154987> (accesso 08 ottobre 2023)
- 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. doi: 10.15585/mmwr.rr7004a1.
- 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. doi: 10.1136/bmjgh-2020-002388.

2.8. 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?

I fattori di rischio associati più frequentemente alle infezioni sessualmente trasmesse (IST) nelle donne in gravidanza sono elencati all'inizio della Sezione 2 "Screening delle infezioni in gravidanza" (Tabella 3).

Human immunodeficiency Virus (HIV) è un virus a RNA che appartiene alla famiglia dei retrovirus e infetta le cellule del sistema immunitario, in particolare i linfociti T helper CD4+. L'infezione da HIV provoca un indebolimento progressivo del sistema immunitario (immunodepressione), aumentando il rischio sia di infezioni da virus, batteri, protozoi e funghi che di tumori. La Sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS, *Acquired Immune Deficiency Syndrome*) ne rappresenta lo stadio clinico terminale (CDC, 1992).

I fattori di rischio per l'infezione da HIV includono comportamenti sessuali a rischio, uso di droghe per via endovenosa ed emotrasfusioni eseguite tra il 1978 e il 1985 (CDC, 2001; Chou *et al.*, 2005).

Nelle donne in gravidanza il virus è in grado di attraversare la placenta, è presente nelle secrezioni cervicali, nel sangue e nel latte materno. La trasmissione verticale può avvenire durante la gravidanza, il parto e l'allattamento (Kiilu *et al.*, 2023). In assenza di terapia anti-retrovirale (*AntiRetroviral Therapy*, ART), da 15% a 30% dei nati da madri con HIV acquisisce il virus per via prenatale o perinatale o durante l'allattamento (Eke *et al.*, 2023a).

I fattori che aumentano il rischio di trasmissione perinatale includono: fumo, uso di droghe, co-infezione con altre malattie sessualmente trasmesse, rapporti sessuali non protetti durante la gravidanza, storia infantile di infezione da HIV, malattia immunologicamente o clinicamente avanzata nella madre, carica virale elevata, ridotta conta dei CD4+ materni, chorioamnionite, nascita pretermine, procedure ed eventi durante il travaglio di parto associati a una maggiore probabilità di commistione di fluidi corporei tra madre e neonato (*abruptio placentae*, uso di elettrodi sul cuoio capelluto fetale, episiotomia e lacerazione perineale di secondo grado o superiore), parto dopo rottura prolungata delle membrane, allattamento (Kourtis *et al.*, 2010; Selph *et al.*, 2019).

L'infezione materna da HIV non trattata si associa a un aumentato rischio di esiti neonatali avversi quali ritardo di crescita intrauterino (IUGR), preeclampsia, parto pretermine, basso peso alla nascita, e natimortalità, con maggiore frequenza in donne con malattia avanzata (Bailey *et al.*, 2018).

La diagnosi di infezione da HIV è basata sulla rilevazione di anticorpi specifici (test di screening), confermata da un test basato su *Western-* o *immuno-blotting* (test di conferma/diagnosi). Gli *immuno-assay* di quarta generazione, come test di screening, associano la rilevazione di antigeni virali e anticorpi. Questa formulazione permette di rilevare la presenza di infezione anche nei casi in cui gli anticorpi non si siano ancora formati (infezione primaria) o nelle fasi avanzate in cui la profonda immunosoppressione si accompagna alla perdita degli anticorpi. Nei casi in cui non sia possibile basarsi sugli anticorpi specifici, per la conferma della diagnosi viene utilizzata la rilevazione degli acidi nucleici virali. I test di conferma, come anche la rilevazione degli acidi nucleici, permettono di distinguere le infezioni da HIV-1 da quelle da HIV-2 (SIMIT, 2017).

I test attualmente disponibili per la diagnosi di HIV in gravidanza offrono specificità e sensibilità superiori a 99% (Parry *et al.*, 2004; Sansom *et al.*, 2003).

Epidemiologia

Nel 2021, circa 19,7 milioni dei 38,4 milioni di persone nel mondo positive a HIV erano donne di età superiore ai 15 anni di cui circa il 79% in età fertile. Ogni anno partoriscono circa 1,3 milioni di persone con HIV nel mondo (Eke *et al.*, 2023b).

In Italia, nel 2021, sono state riportate 1.770 nuove diagnosi di infezione, pari a 3 nuovi casi per 100.000 residenti. L'incidenza osservata è inferiore rispetto a quella media stimata nei Paesi dell'Unione Europea (4,3 nuovi casi per 100.000). Dal 2012 si è osservata una diminuzione dell'incidenza di nuove diagnosi HIV per tutte le modalità di trasmissione, con una riduzione più evidente dal 2018 e un declino ulteriore negli anni 2020/2021. Si sottolinea che nel 2020 e nel 2021 la sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV e il Registro Nazionale AIDS hanno risentito dell'epidemia da COVID-19 che potrebbe aver comportato una sottodiagnosi e/o una sottonotifica. Il Registro Nazionale AIDS, attivo dal 1982, nel 2021 ha ricevuto 382 segnalazioni di nuovi casi di AIDS, pari a un'incidenza di 0,6 nuovi casi per 100.000 residenti. Nel 2021, l'incidenza più elevata di nuove diagnosi di infezioni da HIV si riscontra nella fascia di età 30-39 anni; la maggior parte (83,5%) è attribuibile alla trasmissione sessuale, in particolare i MSM costituiscono il 39,5% del totale delle nuove diagnosi, i maschi eterosessuali il 27,2% e le donne eterosessuali il 16,8% (Regine *et al.*, 2022). La proporzione di nuovi casi attribuibile a uso di sostanze stupefacenti è 4,2%. Dal 2012 al 2021 sono state segnalate al sistema di sorveglianza in Italia 6.862 donne con una nuova diagnosi HIV; di queste, 821 (12%) sono risultate HIV positive a seguito di screening per gravidanza o altri controlli legati alla salute riproduttiva (Regine *et al.*, 2022).

Rispetto al totale annuale delle nuove diagnosi di HIV, la proporzione di donne risultata HIV positiva a seguito di screening per gravidanza ha presentato lievi oscillazioni nel tempo, passando dal 12,3% nel 2012 al 10,2% nel 2021; la quota più alta (14,9%) è stata osservata nel 2019. Per tutto il periodo di osservazione, la proporzione di donne con nuova diagnosi di HIV che ha avuto la diagnosi in seguito a screening per gravidanza è stata nettamente più elevata tra le donne straniere rispetto a quelle italiane (15,9% e 7,3% rispettivamente). La modalità di trasmissione più frequente nelle donne in gravidanza è quella eterosessuale (91%), una quota meno rilevante (1%) ha acquisito l'infezione attraverso il consumo di droghe per via iniettiva, mentre per l'8% la modalità di trasmissione rimane sconosciuta (Regine *et al.*, 2022).

Il numero di diagnosi pediatriche dal 2012 al 2021 è diminuito fortemente nel tempo, passando da 20 casi nel 2012 a 2 casi nel 2021. I bambini con una nuova diagnosi HIV hanno un'età

mediana di 2 anni (intervallo interquartile, IQR: 0-7 anni). I bambini stranieri costituiscono il 56% del totale dei casi, in maggioranza provenienti dall'Africa (74,3%), a seguire dall'Europa centrale e orientale (18,6%), dall'Asia (5,7%) e infine dall'America Latina (1,4%). La modalità di trasmissione più frequente è quella verticale, registrata in 80% dei casi pediatrici, mentre per il 20% dei casi la modalità di trasmissione rimane non determinata (Regine *et al.*, 2022).

A livello globale, l'introduzione della terapia antiretrovirale (ART) nella cura delle infezioni da HIV in gravidanza ha portato a una riduzione del 50% delle nuove infezioni perinatali tra il 2010 (320.000 casi) e il 2021 (160.000 casi) (Eke *et al.*, 2023a). Nei Paesi ad alto reddito è stato stimato un tasso di trasmissione materno-fetale inferiore all'1,5% come conseguenza dell'utilizzo della ART in gravidanza e di un'appropriata gestione del travaglio, del parto e dell'allattamento (Baroncelli *et al.*, 2011).

Interventi di prevenzione

L'infezione da HIV, come le altre malattie sessualmente trasmesse, può essere prevenuta con successo grazie all'adozione di adeguate precauzioni, come l'uso corretto di preservativi maschili o femminili a ogni rapporto sessuale vaginale o l'uso di preservativi maschili durante i rapporti anali; l'uso di preservativi per coprire il pene o di un quadrato in lattice o plastica (*dental dam*) per coprire i genitali femminili in caso di rapporto sessuale orale; la mancata condivisione di giocattoli sessuali o il loro accurato lavaggio dopo l'uso e la loro copertura con un nuovo preservativo prima che un'altra persona li utilizzi (NHS, 2021).

Tra i metodi efficaci di prevenzione va annoverata la terapia antiretrovirale. Non si osserva rischio di contrarre HIV se si hanno rapporti sessuali non protetti con una persona con HIV in terapia antiretrovirale efficace (con carica virale nel sangue non rilevabile da almeno sei mesi). La pillola, la spirale e il diaframma sono metodi utili a prevenire gravidanze indesiderate, ma non risultano efficaci nel prevenire l'infezione da HIV e altre IST. La condivisione di siringhe o di altri oggetti taglienti costituisce un potenziale rischio di contagio; pertanto, è raccomandato utilizzare siringhe e strumenti sterili monouso anche in caso di agopuntura, mesoterapia, tatuaggi e *piercing*. Nei Paesi europei, le trasfusioni, i trapianti di organo e le inseminazioni, nei Paesi europei, sono sottoposti ad accurati controlli per escludere la presenza dell'HIV (Ministero della Salute, 2020).

L'identificazione precoce in gravidanza delle donne sieropositive per HIV è finalizzata a ridurre il rischio di trasmissione materno-fetale del virus (*Mother-To-Child Transmission*, MTCT) (BHIVA, 2018).

In Italia, lo screening per l'HIV è raccomandato a tutte le donne all'inizio e al terzo trimestre della gravidanza, per consentire di programmare, per le donne risultate positive, gli interventi che si sono mostrati efficaci nel ridurre il rischio di trasmissione dell'infezione da madre a figlio (ISS-SNLG, 2011).

Aspetti regolatori, documenti di indirizzo e sistema di sorveglianza in Italia

Il Ministero della Salute, con il DM 31 marzo 2008, ha istituito il sistema di sorveglianza nazionale delle nuove diagnosi di infezione da HIV, provvedendo ad aggiungere l'infezione da HIV all'elenco della Classe III delle malattie infettive sottoposte a notifica obbligatoria. Fino al 2008 solo l'AIDS, non l'infezione da HIV, era sottoposta a notifica obbligatoria. Il DM affida al

COA dell'ISS il compito di raccogliere le segnalazioni, gestire e analizzare i dati e assicurare l'invio delle informazioni al Ministero della Salute. Al sistema di sorveglianza vengono notificati i casi in cui viene posta, per la prima volta, la diagnosi di infezione da HIV, a prescindere dalla presenza di sintomi AIDS-correlati (Regine *et al.*, 2022). L'esame è compreso nelle prestazioni specialistiche per il controllo della gravidanza fisiologica escluse dalla partecipazione al costo, alla prima visita e a 33⁺⁰-37⁺⁶ settimane (DPCM 12 gennaio 2017 all.to 10b) (Italia, 20017).

Trattamenti di provata efficacia

L'attuale standard di cura per prevenire la trasmissione perinatale dell'infezione da HIV prevede la combinazione di ART, iniziata al momento della diagnosi in tutte le donne sieropositive, dal momento che rimandare il trattamento può ridurre l'efficacia sul rischio di trasmissione da madre a figlio (Panel on treatment of HIV during pregnancy, 2023).

La Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali pone indicazione alla somministrazione di ART alle donne in gravidanza HIV positive, indipendentemente dal numero di CD4+ e carica virale, evitando combinazioni di farmaci con dimostrati effetti avversi fetali. L'obiettivo della ART è ottenere una viremia di HIV non rilevabile o inferiore alle 50 copie/mL il più rapidamente possibile nel caso in cui si inizi il trattamento in gravidanza, oppure mantenere una viremia non determinabile se la terapia anti HIV era in atto precedentemente. Lo schema terapeutico consigliato include due inibitori della trascrittasi inversa (NRTI) e un inibitore delle proteasi potenziato con ritonavir (IP/r) o due inibitori della trascrittasi inversa e un inibitore dell'integrasi (INI). Lo schema terapeutico alternativo include due inibitori della trascrittasi inversa e un inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI) (SIMIT, 2017).

Senza l'ART, circa il 15-40% delle persone con HIV in gravidanza o in fase di allattamento avrà un figlio che acquisirà l'HIV. Tuttavia, il rischio di trasmissione perinatale e post-partum è inferiore al 2% se l'ART viene utilizzata fin dalle prime fasi della gravidanza con una soppressione virale sostenuta (definita come livello confermato di HIV RNA inferiore ai limiti inferiori di rilevamento di un test ultrasensibile). Attualmente, circa l'81% delle donne in gravidanza con HIV riceve la ART in tutto il mondo. L'aumento dell'uso della ART ha portato a una riduzione del 50% delle nuove infezioni perinatali a livello globale, da circa 320.000 nel 2010 a 160.000 nel 2021. Circa il 48% delle 160.000 nuove infezioni perinatali nel 2021 si sono verificate in neonati nati da persone che non hanno ricevuto l'ART durante la gravidanza, spesso perché non conoscevano il loro stato di sieropositività; il 22% in neonati nati da persone che hanno acquisito l'HIV per la prima volta durante la gravidanza o l'allattamento; il 22% in neonati nati da persone che hanno interrotto il trattamento durante la gravidanza o l'allattamento; e l'8% in neonati di donne in gravidanza che assumono l'ART senza un'adeguata soppressione virale (Eke *et al.*, 2023b).

Coerentemente con la gestione delle persone non in gravidanza con infezione da HIV, ACOG raccomanda che alle donne sieropositive diagnosticate durante la gravidanza venga offerta l'ART a lungo termine dopo il parto, indipendentemente dalla conta dei CD4+ (ACOG, 2015). Possono essere presi in considerazione altri interventi, quali profilassi per infezioni opportunistiche, vaccinazioni e *counselling* per ridurre i comportamenti ad alto rischio per la trasmissione orizzontale dell'infezione (CDC, 2021).

In epoca precedente all'avvento della ART, nelle donne con infezione da HIV si registravano più frequentemente esiti avversi alla nascita rispetto alle donne non infette, tra cui incidenza doppia di parto pretermine, basso peso alla nascita e natimortalità. Attualmente, nelle donne in

gravidanza con HIV trattate con ART, gli esiti della gravidanza sono migliori rispetto a quelli delle donne non trattate. L'associazione tra ART e aborto, restrizione della crescita fetale, parto pretermine, basso peso alla nascita, natimortalità e mortalità perinatale è stata presa in esame in molteplici studi con risultati contrastanti. Questi esiti, infatti, si verificano spesso senza una causa identificabile e risulta difficoltoso stabilire un nesso causale tra farmaco e singolo caso di esito avverso (Eke *et al.*, 2023b; Panel on treatment of HIV during pregnancy, 2023).

Nel contesto assistenziale attuale, in cui ART viene raccomandata in tutte le persone sieropositive in gravidanza, considerando il basso tasso di trasmissione perinatale dell'HIV in caso di trattamento con ART della donna, non vi sono prove che il taglio cesareo programmato conferisca benefici aggiuntivi nella riduzione della trasmissione materno-fetale nelle donne in ART da diverse settimane e con soppressione della carica virale in prossimità o al momento del parto. I tassi di complicazioni per taglio cesareo sono superiori, in misura statisticamente significativa, nelle donne con HIV, rispetto a quelle non infette (Kourtis *et al.*, 2014). Il bilancio beneficio/danno di un taglio cesareo programmato eseguito esclusivamente per la prevenzione della trasmissione perinatale dell'HIV risulta sfavorevole nelle donne che ricevono ART con HIV-RNA ≤ 1.000 copie/mL (Bernstein & Wegman, 2018; Panel on treatment of HIV during pregnancy, 2023). L'ART – congiuntamente al taglio cesareo programmato per le donne con HIV RNA plasmatico >1.000 copie/mL in prossimità del parto e all'astensione dall'allattamento al seno – ha portato negli Stati Uniti e in Europa a una drastica diminuzione del tasso di trasmissione perinatale dell'HIV all'1% o meno (Panel on treatment of HIV during pregnancy, 2023).

La causa più comune di infezione pediatrica da HIV è la trasmissione alla nascita, con tassi del 20% prima delle 36 settimane, del 50% nei giorni antecedenti la nascita e del 30% durante il parto. L'infezione attraverso l'allattamento al seno è osservata in 30-40% dei casi (SIMIT, 2017), mentre nelle donne in ART con carica virale non rilevabile si osserva un tasso di trasmissione molto basso, sebbene non pari a zero (Panel on treatment of HIV during pregnancy, 2023).

Interpretazione delle prove

Lo screening dell'infezione da HIV non è considerato nella linea guida sull'assistenza prenatale del NICE (NICE, 2021). È stata quindi condotta una revisione sistematica di revisioni sistematiche su screening dell'HIV ed è stata selezionata, quale documento di riferimento, la revisione sistematica di AHRQ (Selph *et al.*, 2019). Questa revisione sistematica – che aggiorna una precedente revisione sistematica (Chou *et al.*, 2012) – ha selezionato studi clinici randomizzati e controllati (RCT) e studi di coorte sul rischio di trasmissione verticale, o su danni materni o nei neonati, associati allo screening prenatale per HIV o al trattamento ART in gravidanza. Successivamente, una revisione rapida della letteratura (*vedi* Materiali supplementari) non ha identificato alcuna altra prova di efficacia sull'utilizzo dei test di screening per HIV in gravidanza o nella popolazione generale. Il processo di screening e selezione degli studi è descritto in Figura 1 (Page *et al.*, 2021).

La revisione sistematica di Selph *et al.* (2019) e la successiva revisione rapida condotta per questa LG non hanno identificato studi comparativi sull'efficacia dello screening per HIV *vs.* nessuno screening, né sull'efficacia dello screening per HIV eseguito nel primo e nel terzo trimestre *vs.* screening nel primo trimestre. Nessuno studio ha confrontato l'efficacia di uno screening *una tantum* rispetto a quello ripetuto o le diverse frequenze di screening per l'HIV in gravidanza.

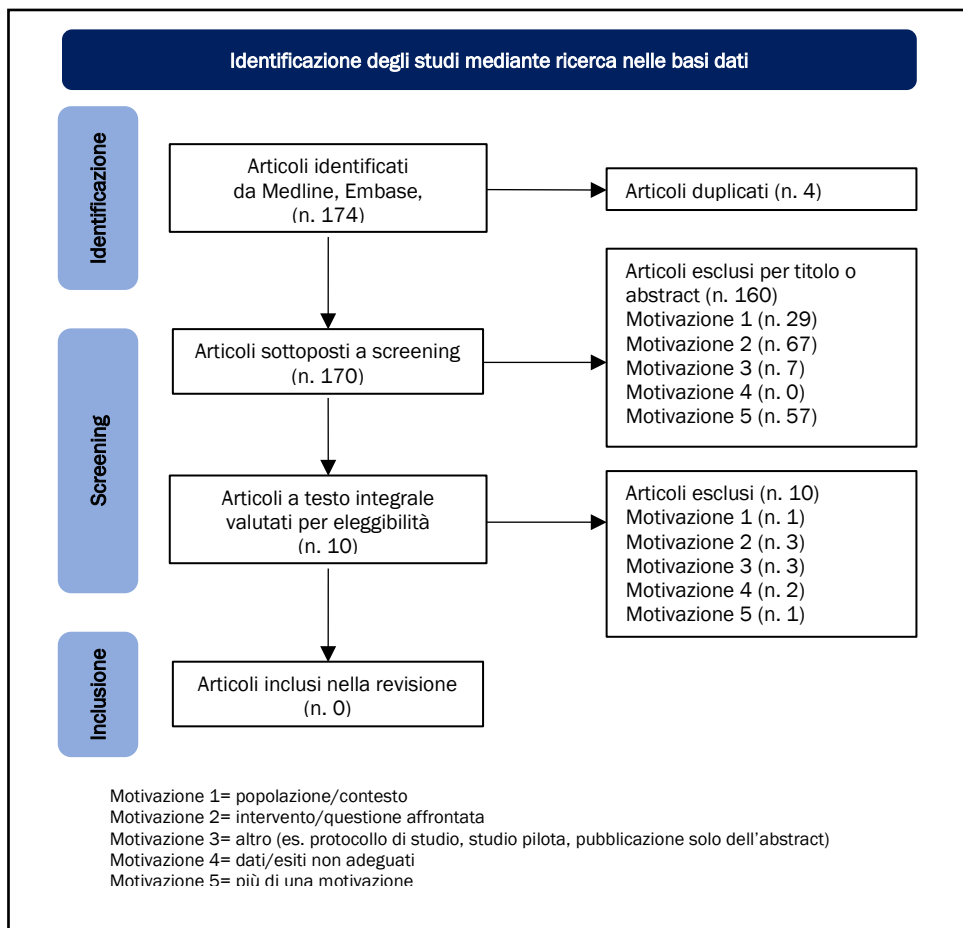


Figura 1. QUESMI 2.8 Infezione da *Human Immunodeficiency Virus*. diagramma di flusso del processo di selezione degli studi

Lo screening dell'HIV in tutte le donne in gravidanza *vs.* quelle a rischio non è stato valutato nella revisione AHRQ (Selph *et al.*, 2019) né in una revisione della medesima agenzia condotta nel 2012 (Chou *et al.*, 2012). Una versione ancora precedente (Chou *et al.*, 2005) aveva incluso due studi osservazionali, pubblicati prima del 1996, nei quali la presenza di fattori di rischio identificabili in donne in gravidanza con infezione da HIV veniva riportata con frequenze comprese fra 8% e 57% (Landesman *et al.*, 1987; Hawken *et al.*, 1994). Le differenze nei criteri utilizzati per definire i comportamenti ad alto rischio e la diversa valutazione dei fattori di rischio potrebbero spiegare alcune delle variazioni nelle frequenze osservate. Nessuno studio ha valutato strategie mirate di screening prenatale per determinare la proporzione di donne infette correttamente identificate.

La Tabella 1 riporta le raccomandazioni di agenzie di salute pubblica o società scientifiche estere per lo screening dell'HIV in gravidanza.

Tabella 1. Infezione da *Human Immunodeficiency Virus*: raccomandazioni in gravidanza di agenzie di salute pubblica o società scientifiche estere per anno e Paese

Paese/Organizzazione (rif.)	Raccomandazione
USA ■ ACOG (ACOG, 2018)	Valutazione dei livelli di HIV RNA nelle donne in gravidanza: alla prima visita prenatale; 2-4 settimane dopo l'inizio/modificazione della ART; successivamente, si procede a valutazione mensile dei livelli di RNA fino a livelli non dosabili e, in seguito, ogni 3 mesi
USA ■ CDC (Branson <i>et al.</i> , 2006)	Un test universale per HIV dovrebbe essere offerto precocemente a tutte le donne in gravidanza; un secondo test dovrebbe essere offerto nel terzo trimestre nelle aree geografiche a rischio o nelle donne ad alto rischio di infezione; un test rapido per HIV dovrebbe essere offerto durante il travaglio o il parto nelle donne che non hanno eseguito altri test in precedenza.
Canada ■ JOGC (Keenan-Lindsay & Yudin, 2017)	A tutte le donne in gravidanza dovrebbe essere offerto di routine il test per HIV con adeguato <i>counselling</i> . Il test dovrebbe essere ripetuto in ogni trimestre nelle donne ad alto rischio.
Regno Unito ■ RCOG (BHIVA, 2018)	Lo screening per l'HIV deve essere offerto a tutte le donne all'inizio della gravidanza per consentire di programmare gli interventi utili nel ridurre il rischio di trasmissione dell'infezione da madre a figlio.

Come nella precedente revisione AHRQ (Chou *et al.*, 2012), nessuno studio ha confrontato i danni psicologici o di altro tipo associati allo screening per l'infezione da HIV nelle donne in gravidanza o le conseguenze cliniche avverse degli interventi effettuati a seguito di risultati falsi positivi (Selph *et al.*, 2019).

Raccomandazione

1. Lo screening sierologico dell'infezione da HIV deve essere offerto a tutte le donne in gravidanza alla prima visita prenatale e, in presenza di fattori di rischio, anche nel terzo trimestre

raccomandazione forte, qualità delle prove bassa

La Raccomandazione 1 riflette l'assenza di conoscenze sull'efficacia dello screening nelle donne con fattori di rischio e attribuisce valore alla opportunità offerta dallo screening di programmare – per le donne in gravidanza risultate positive – gli interventi che si sono mostrati efficaci nel ridurre il rischio di trasmissione dell'infezione da madre a figlio.

Bibliografia

- ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists). ACOG Committee Opinion No. 752: prenatal and perinatal human immunodeficiency virus testing. *Obstet Gynecol.* 2018 Sep;132(3):e138-e142. doi: 10.1097/AOG.0000000000002825.
- ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists). Committee opinion no: 635: Prenatal and perinatal human immunodeficiency virus testing: expanded recommendations. *Obstet Gynecol.* 2015 Jun;125(6):1544-7. doi: 10.1097/01.AOG.0000466370.86393.d2.
- 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. doi: 10.1097/GRF.0000000000000330.
- BHIVA. British HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2018 guidelines on the management of pregnancy for women living with HIV. Letchworth Garden City: BHIVA; 2018. Disponibile all'indirizzo: <https://www.bhiva.org/file/WrhwAPoKvRmeV/BHIVA-Pregnancy-guidelines-consultation-draft-final.pdf> (ultimo accesso 9/10/2023).
- Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, *et al.*; Centers for Disease Control and Prevention. 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). US Public Health Service: Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States—2021 Update: a clinical practice guideline.
- 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 Dec 18;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.
- Eke AC, Lockman S, Mofenson LM. Antiretroviral Treatment of HIV/AIDS During Pregnancy. *JAMA.* 2023b;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.* 2023a;388(4):344-356.
- 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.
- ISS-SNLG. Gravidanza fisiologica. Aggiornamento 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (Linea Guida 20). Disponibile all'indirizzo: https://www.epicentro.iss.it/itoss/pdf/gravidanza%20fisiologica_allegato.pdf (ultimo accesso 4/12/2023).
- 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.
- 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
- 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.
- Ministero della Salute. Come prevenire l'HIV. Roma: Ministero della Salute; 2020. Disponibile all'indirizzo: <https://www.salute.gov.it/portale/hiv/dettaglioContenutiHIV.jsp?lingua=italiano&cid=5209&area=aid&s&menu=vuoto> (ultimo accesso 9/10/2023).
- NHS. Prevention HIV and AIDS. National Health Service; 2021. Disponibile all'indirizzo: <https://www.nhs.uk/conditions/hiv-and-aids/prevention/> (ultimo accesso 9/10/2023).
- NICE. Antenatal care. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2021. (NG201).
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
- 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. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 2023. Disponibile all'indirizzo: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/perinatal-hiv/guidelines-perinatal.pdf> (ultimo accesso 9/10/2023).
- 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 2022;35(11):3-59.
- 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, Bougatsos 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. (Evidence Synthesis, No. 177.)
- SIMIT (Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali). Linee guida italiane sull'utilizzo della terapia antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. Roma: Ministero della Salute; 2017. Disponibile all'indirizzo: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2696_allegato.pdf (ultimo accesso 11/12/2023).

2.9. MALATTIA DI CHAGAS

QUESITI

- Alle donne in gravidanza dovrebbe essere offerto lo screening dell'infezione da *Trypanosoma cruzi* (malattia di Chagas)?
- Lo screening dell'infezione da *Trypanosoma cruzi* dovrebbe essere offerto a tutte le donne in gravidanza oppure solo alle donne a rischio?
- Le donne in gravidanza con infezione da *Trypanosoma cruzi* dovrebbero ricevere un trattamento antiparassitario

La malattia di Chagas è una zoonosi protozoaria causata da *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*) (WHO, 2010). La malattia di Chagas – endemica nelle aree rurali dell'America Latina – in conseguenza dei flussi migratori degli ultimi decenni è divenuta un problema emergente anche negli Stati Uniti e nei Paesi europei. Come riportato nel Manuale di Infettivologia Neonatale (Tzialla *et al.*, 2022), la malattia di Chagas rappresenta una delle principali malattie tropicali neglette. Il vettore di *T. cruzi* è rappresentato dalle triatomine, cimici che si nutrono del sangue di vari vertebrati, tra cui uccelli e mammiferi, incluso l'uomo. Roditori, armadilli, opossum, cani, gatti sono considerati i principali serbatoi di *T. cruzi* mentre gli uccelli, pur essendo una possibile fonte di nutrimento per le cimici, sono classicamente considerati refrattari all'infezione da *T. cruzi* (AMCLI-CoSP, 2020). L'uomo si infetta grattandosi o portandosi alla bocca o agli occhi le mani contaminate con le feci della triatomina, rilasciate alla fine del pasto di sangue (Bern *et al.*, 2019). La distribuzione geografica della malattia di Chagas coincide con quella del vettore (AMCLI-CoSP, 2020). La triatomina è diffusa infatti solo in America Latina e vive soprattutto nelle crepe e nelle fessure delle pareti, nei tetti di paglia, nei fabbricati agricoli, nei cumuli di pietre o di legna, nei pollai e nelle cucce dei cani (AMCLI-CoSP, 2020).

La trasmissione vettoriale causa più dell'80% dei casi di infezione nelle aree rurali endemiche dell'America Latina (PAHO-WHO, 2019). *T. cruzi* può essere trasmesso anche attraverso trasfusione di sangue infetto o trapianto di organi infetti (15-20% dei casi), punture accidentali o condivisione di siringhe, consumo di cibi contaminati (carne poco cotta di animali selvatici, succo di canna da zucchero o di altri frutti) e per via verticale (malattia di Chagas congenita), che è responsabile del 2-6% dei casi di infezione prevalenti (PAHO-WHO, 2019). A livello globale, grazie al rigoroso controllo dei donatori di sangue e di organi, la trasmissione verticale rappresenta oggi – dopo quella vettoriale – la più frequente via di trasmissione, responsabile del 22% dei casi incidenti (Carlier *et al.*, 2019; Ministero della Salute, 2015; Wagner *et al.*, 2016). Nei Paesi non endemici che hanno introdotto lo screening dei donatori di organi e degli emocomponenti la trasmissione materno-fetale rappresenta virtualmente l'unica via di trasmissione.

L'incubazione può durare 1-2 settimane o, in caso di trasmissione per via ematica, fino a 4 mesi (Pérez-Molina & Molina, 2018). La fase acuta, caratterizzata dalla replicazione attiva del protozoo nel sangue (tripomastigoti circolanti), può durare 8-12 settimane ed è asintomatica nella maggior parte dei casi; raramente si manifesta con febbre, malessere generalizzato e la comparsa di una lesione cutanea nel sito di inoculo (chagoma) (Bern *et al.*, 2011). Molto raro

(<1%) l'esordio con miocardite e/o meningoencefalite; in questi casi la malattia si associa a elevata mortalità, soprattutto nei bambini di età <5 anni, nelle persone anziane e in quelle immunodepresse (WHO, 2010). La frequente assenza di sintomi in fase acuta rende difficile la diagnosi della malattia di Chagas al di fuori di contesti caratterizzati dalla presenza di programmi di screening o in caso di epidemie. Se non diagnosticata e trattata in fase acuta, la malattia di Chagas cronicizza (forma cronica indeterminata) e le persone portatrici possono trasmetterla sia attraverso la donazione di sangue o di organi sia per via verticale nel caso di individui di sesso femminile (WHO, 2010). A distanza di 10-30 anni dall'iniziale infezione, il 20-30% degli individui progredisce verso la cosiddetta forma cronica determinata, caratterizzata da sequele cardiologiche (cardiomiopatia dilatativa, aritmie, eventi trombo-embolici), gastrointestinali (megaesofago, megacolon) e neurologiche (meningoencefalite, neuropatie periferiche) (Pérez-Molina & Molina, 2018; Bern *et al.*, 2011).

La trasmissione verticale di *T. cruzi* può avvenire sia in fase acuta che cronica, con il passaggio transplacentare dei tripomastigoti circolanti, oppure per contatto del feto con sangue contaminato nel canale del parto (Edwards *et al.*, 2019). I dati relativi alla trasmissione di *T. cruzi* attraverso il latte materno sono scarsi e il rischio è ritenuto nullo o estremamente basso nella maggior parte dei casi, per cui l'allattamento al seno non è controindicato. Esistono tuttavia tre situazioni in cui la trasmissione attraverso il latte materno merita maggiore attenzione, ovvero in corso di infezione acuta (evenienza solo eccezionalmente osservata nei Paesi non endemici), malattia riattivata in corso di immunodeficienza e in caso di lesioni al capezzolo sanguinanti (Wagner *et al.*, 2016; Garcia-Bournissen *et al.*, 2015; Edwards *et al.*, 2019). In quest'ultima circostanza, alcuni esperti consigliano di considerare il trattamento termico del latte (Norman & Lopez-Velez, 2013). In donne in gravidanza con elevati livelli di parassitemia si può osservare un'invasione trofoblastica con conseguente placentite necrotizzante e possibile rischio di aborto, morte in utero e parto pretermine. Bassi livelli di parassitemia presentano, invece, un tipico quadro di corionamniosite e funisite con infiltrazione neutrofilica e linfocitaria (Carlier & Truyens, 2015). La malattia di Chagas congenita non si associa a malformazioni fetali (Edwards *et al.*, 2019); è asintomatica alla nascita nel 60-90% dei casi ma, in assenza di trattamento, può cronicizzare, con la possibilità di sviluppare sequele cardiologiche, gastrointestinali e neurologiche nel 20-30% dei casi (Rios *et al.*, 2020). Nel 10-40% dei casi la forma congenita può associarsi a basso peso alla nascita, prematurità, epatosplenomegalia, anemia, sindrome da distress respiratorio, anasarca o versamento ascitico, miocardite e meningoencefalite, con una letalità del 2-14% (Messenger *et al.*, 2015; Rios *et al.*, 2020; Chancey *et al.*, 2023).

Epidemiologia

Nei 21 Paesi endemici dell'America Latina si stima siano affette dalla malattia di Chagas circa 6 milioni di persone e circa 70 milioni siano a rischio di infezione, con 30.000 nuovi casi all'anno e 12.000 decessi. In questi Paesi il tasso di prevalenza medio è di poco superiore all'1%, con la Bolivia che registra il tasso più elevato, pari al 6,1% (PAHO-WHO, 2019). Alcuni casi autoctoni sono stati segnalati anche negli stati del Sud degli Stati Uniti (Beatty *et al.*, 2020). Nei migranti latinoamericani presenti in Europa la sieroprevalenza è del 4,2%, con la più alta percentuale di infezione (18,1%) registrata proprio tra le persone provenienti dalla Bolivia (Antinori *et al.*, 2017). L'Italia, insieme a Spagna e Portogallo, per via dei notevoli flussi migratori di persone provenienti dall'America Latina, è tra i Paesi europei con il maggior numero di casi (Antinori *et al.*, 2017), con una stima compresa tra 3.268 e 5.015 casi nel 2018, concentrati principalmente nelle Regioni

del nord-ovest (Campolmi *et al.*, 2020). I casi di malattia di Chagas in Italia, come in tutta Europa, sono fortemente sottostimati, con un tasso di mancata diagnosi del 98-99% (AMCLI-CoSP 2020).

A livello globale i nuovi casi di infezione congenita sono circa 6600 ogni anno (PAHO-WHO, 2019). In area non endemica, il tasso di trasmissione verticale è stimato attorno al 3,5% (IC95% 2,5-4,5) (Colombo *et al.*, 2021). Il rischio di trasmissione verticale aumenta all'aumentare del livello di parassitemia materna, nelle donne giovani e in quelle positive al virus HIV (Bern *et al.*, 2009; Edwards *et al.*, 2019). Nelle donne in gravidanza provenienti da Paesi endemici la prevalenza media della malattia di Chagas è dello 0,5% (IC95% 0,2-0,89), con valori fino al 15,5% in quelle provenienti dalla Bolivia (IC95% 11,7-19,7) (Colombo *et al.*, 2021). Tra il 2014 e il 2018 in Italia sono stati registrati 26.710 parti di donne provenienti da Paesi endemici (una media di 5.242 parti all'anno) (Zammarchi *et al.*, 2021). Considerando le prevalenze di malattia di Chagas nei Paesi di origine delle donne e il tasso di trasmissione materno-fetale, si è stimata nel periodo in studio una prevalenza di malattia di Chagas congenita tra i figli delle donne latinoamericane in Italia di 1:1.670. A titolo di confronto, in Italia, la prevalenza alla nascita di fenilchetonuria e fibrosi cistica, per le quali esistono già da decenni programmi di screening neonatali universali, è di 1:4.500 e 1:5.510, rispettivamente (Zammarchi *et al.*, 2021).

I principali fattori di rischio per l'infezione da *T. cruzi* sono rappresentati dalla provenienza o dall'essere nati da madre proveniente dai seguenti Paesi: Argentina, Belize, Bolivia, Brasile, Cile, Colombia, Costa Rica, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Guyana, Guyana francese, Honduras, Messico, Nicaragua, Panama, Paraguay, Perù, Suriname, Uruguay, Venezuela (PAHO-WHO, 2019, AMCLI-CoSP, 2020). Anche aver risieduto in uno o più di questi Paesi per più di sei mesi è un fattore di rischio (Forsyth *et al.*, 2022). Le conoscenze sulla probabilità di acquisire l'infezione da *T. cruzi* nel corso di un viaggio di breve durata in Paesi endemici sono limitate (Forsyth *et al.*, 2022); in generale, sono da considerare a rischio viaggi che comportano l'esposizione certa o sospetta alle triatomine (permanenza in aree rurali) o in cui si consumano cibo o bevande spesso contaminate dalle triatomine (carne poco cotta di animali selvatici e succo di canna da zucchero o altri frutti) (AMCLI-CoSP, 2020). Sono inoltre considerate a rischio le persone sottoposte a trasfusioni di sangue in Paesi endemici (Forsyth *et al.*, 2022; Velasco *et al.*, 2020).

Interventi di prevenzione

Non è attualmente disponibile un vaccino per prevenire l'infezione da *T. cruzi*; il rischio di infezione si può limitare soltanto proteggendosi dalle punture delle triatomine usando repellenti specifici e disinfestando periodicamente gli ambienti in caso di permanenza in Paesi endemici. Il controllo chimico del vettore mediante interventi strutturati di disinfestazione in questi Paesi ha rivestito un ruolo chiave nella prevenzione primaria della malattia di Chagas. L'attuazione di rigorosi programmi di controllo dei donatori di organi ed emocomponenti (Ministero della Salute, 2015; Rete Nazionale Trapianti, Centro Nazionale Trapianti, 2017) rappresenta un ulteriore intervento di prevenzione. La trasmissione vettoriale e trasfusionale della malattia di Chagas è stata interrotta in alcuni Paesi endemici, come Uruguay (1997), Cile (1999) e Brasile (2006) (Moncayo *et al.*, 2006; CDC, 2007).

Aspetti regolatori, documenti di indirizzo e sistema di sorveglianza in Italia

Nella linea guida “Gravidanza fisiologica” (2011) non è stato incluso il quesito inerente all’esecuzione dello screening sierologico dell’infezione da *T. cruzi* nelle donne in gravidanza (ISS-SNLG, 2011). Lo screening non è incluso tra prestazioni specialistiche per il controllo della gravidanza fisiologica escluse dalla partecipazione al costo (DPCM 12 gennaio 2017 all.to 10b) (Italia, 2017).

Il decreto ministeriale del 2 novembre 2015 “Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti afferma” che “Il donatore affetto o precedentemente affetto [dalla malattia di Chagas] è giudicato permanentemente non idoneo alla donazione di sangue o di emocomponenti. Le persone nate (o con madre nata) in Paesi dove la malattia è endemica, o che sono state trasfuse in tali Paesi, o che hanno viaggiato in aree a rischio (rurali) e soggiornato in condizioni ambientali favorevoli all’infezione (camping, trekking) possono essere ammesse alla donazione solo in presenza di un test per anticorpi anti-*T. cruzi* negativo”.

Diagnostica e trattamenti di provata efficacia

Diagnosi dell’infezione materna

La fase acuta dell’infezione da *T. cruzi* è caratterizzata dalla presenza del protozoo nel sangue periferico, identificabile mediante tecniche dirette. Queste includono l’osservazione microscopica (emoscopia) a fresco, l’allestimento di striscio sottile o goccia spessa previo fissaggio (solo per lo striscio sottile) e colorazione con Giemsa, tecniche di concentrazione come il microematocrito e il test della reazione a catena della polimerasi (o *Polymerase Chain Reaction*, PCR) (Schijman *et al.*, 2000; Herwaldt *et al.*, 2001; AMCLI-CoSP, 2020). La PCR si positivizza prima (da giorni a settimane) dell’esame emoscopico (Edwards & Montgomery, 2021a) e presenta una specificità del 99,4-100% e una sensibilità del 93,2% nella fase acuta della malattia e nella fase precoce di riattivazione dell’infezione in individui immunosoppressi o immunodepressi (Wagner *et al.*, 2016; Ministero de Salud Argentina, 2022; AMCLI-CoSP, 2020; Messenger *et al.*, 2017).

Il livello di parassitemia si riduce entro 90 giorni dall’infezione, anche in assenza di trattamento (AMCLI-CoSP, 2020). Nella fase cronica della malattia la parassitemia è molto bassa e, in genere, il protozoo non è rilevabile con l’esame emoscopico nel sangue periferico (Schijman *et al.* 2000; Herwaldt *et al.*, 2001). Anche la sensibilità della PCR si riduce (60-90%) se effettuata durante la forma cronica della malattia, limitando l’utilità di questo test a scopo diagnostico o di screening in questa fase dell’infezione (Wagner *et al.*, 2016). Pertanto, la diagnosi della forma cronica si basa sulla ricerca degli anticorpi IgG anti-*T. cruzi* (Carlier *et al.*, 2019; AMCLI-CoSP, 2020). Per incrementare l’accuratezza diagnostica, *Pan American Health Organization* e *World Health Organization* (PAHO-WHO, 2019) raccomandano l’utilizzo di due differenti test sierologici convenzionali, uno con antigene crudo e uno con antigene ricombinante – test di emoagglutinazione indiretta, test di immunofluorescenza indiretta, test immunoenzimatici *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) o *Chemiluminescent Microparticle Immunoassay* (CMIA). In caso di risultati discrepanti è necessario eseguire un terzo test, per esempio un test *Western blot*, che si è dimostrato avere alta sensibilità (98-100%) e specificità (>98%). Laddove la sierologia materna si confermi positiva per la presenza di anticorpi IgG anti-*T. cruzi*, secondo l’algoritmo PAHO-WHO (2019), la donna deve essere considerata infetta (Carlier *et al.*, 2019; AMCLI-CoSP, 2020). La donna dovrebbe essere inviata a un centro di riferimento per la gestione

delle malattie infettive in gravidanza e ricevere un'approfondita valutazione di sintomi e segni clinici di malattia, comprensiva di elettrocardiogramma, ecocardiogramma ed eventuale studio del tratto gastrointestinale (AMCLI-CoSP, 2020; Forsyth *et al.*, 2022).

Diagnosi dell'infezione congenita

L'amniocentesi per la diagnosi prenatale della malattia di Chagas congenita non è indicata (Edwards *et al.*, 2019). L'esame istopatologico della placenta può rivelare la presenza di parassiti intracellulari (Heller *et al.*, 2019) anche se il coinvolgimento placentare non correla direttamente con l'infezione fetale (Fernandez-Aguilar *et al.*, 2005).

La presentazione clinica alla nascita della malattia di Chagas congenita è estremamente eterogenea: asintomatica nel 60-90% dei casi, paucisintomatica o con manifestazioni cliniche gravi come meningoencefalite, miocardite e distress respiratorio (Tzialla *et al.*, 2022). In caso di neonati paucisintomatici, i segni e sintomi sono generalmente aspecifici e includono basso indice di Apgar, peso alla nascita <2.500 g, febbre o ipotermia, linfadenopatia, epatosplenomegalia, ittero, petecchie, edemi, anasarca e alterazione degli esami ematochimici (linfocitosi o linfopenia, anemia, ipoalbuminemia, proteinuria, elevati livelli di transaminasi epatiche) (Tzialla *et al.*, 2022). I bambini nati da madre con malattia di Chagas dovrebbero essere sottoposti, alla nascita, a esame microbiologico e sierologico (AMCLI-CoSP, 2020; Tzialla *et al.*, 2022).

Gli esami diretti più sensibili sono le tecniche emoscopiche che prevedono la concentrazione (es. microematocrito) e la PCR, mentre l'emoscopia tramite striscio sottile o goccia spessa hanno sensibilità inferiore. L'esame sierologico prevede la ricerca degli anticorpi IgG anti-*T. cruzi* (AMCLI-CoSP, 2020). L'esame emoscopico positivo identifica il protozoo in circolo e pone indicazione all'inizio immediato della terapia specifica, indipendentemente dal risultato della PCR e dalle condizioni cliniche del neonato (AMCLI-CoSP, 2020; Tzialla *et al.*, 2022). Un risultato positivo della PCR eseguita nel peri-partum richiede conferma su un secondo prelievo, per escludere un falso positivo da contaminazione con il sangue materno o da identificazione di parassiti non vitali (Forsyth *et al.* 2022; Velazquez *et al.*, 2014). La sensibilità del microematocrito e della PCR su sangue cordonale prelevato alla nascita è pari al 16,7% e 68,6% rispettivamente, mentre la specificità è pari al 100% e 99,1% rispettivamente (Messenger *et al.*, 2017). Con un risultato negativo della PCR alla nascita il test deve essere ripetuto a 4-6 settimane di vita, dal momento che la parassitemia aumenta progressivamente dopo la nascita, raggiungendo il picco a 1-2 mesi (Bern *et al.*, 2011). Date le possibili difficoltà a eseguire gli esami diretti (microematocrito, PCR, emoscopia) subito dopo il parto presso punti nascita non attrezzati, alcune realtà (la Regione Toscana in Italia, la Regione Catalana in Spagna) prevedono la possibilità, nei casi di neonati asintomatici alla nascita, di eseguire tali esami a un mese di età presso un centro di riferimento (Regione Toscana, 2019a; Basile *et al.*, 2019). Questa modalità operativa è stata validata dall'esperienza maturata nell'ambito del programma della Regione Catalana dove, effettuando in un centro di riferimento i test sul neonato a circa un mese di età, è emerso che il 79% dei neonati affetti da malattia di Chagas congenita risultava asintomatico alla nascita (Basile *et al.*, 2019).

Visti i limiti di sensibilità propri delle metodiche dirette, il follow-up sierologico del neonato è fondamentale. La sierologia eseguita alla nascita in un neonato nato da madre con malattia di Chagas risulterà inizialmente positiva anche in assenza di infezione congenita, come risultato del trasferimento passivo di anticorpi materni IgG attraverso la placenta. Il risultato del test sierologico alla nascita può tuttavia essere utile come confronto con il test sierologico che sarà

eseguito durante il follow-up a 9 e 12 mesi di vita, facilitandone una migliore interpretazione (Tzialla *et al.*, 2022; AMCLI-CoSP, 2020). In assenza di infezione congenita, la negativizzazione degli anticorpi materni avviene generalmente entro i 9-12 mesi di vita. In alcuni casi una debole reattività può essere osservata anche dopo i 12 mesi, ma in questo caso si osserverà una chiara tendenza alla riduzione dell'intensità della risposta anticorpale rispetto alle determinazioni precedenti, fino alla completa negativizzazione nei mesi successivi (Regione Toscana, 2019a; AMCLI-CoSP, 2020). Una netta positività del test sierologico, con due metodiche diverse, dopo i 9-12 mesi di età è indicativa di infezione congenita con indicazione al trattamento antiparassitario del bambino (Regione Toscana, 2019a).

In una donna con malattia di Chagas, al momento del parto, devono essere applicate le precauzioni igieniche standard per evitare che l'infezione venga trasmessa al personale sanitario. La malattia di Chagas non rappresenta un'indicazione all'espletamento del parto mediante taglio cesareo. Per quanto possibile, andranno limitate tutte le procedure invasive che favoriscono il contatto tra il sangue materno e quello del nascituro (rottura artificiale delle membrane, monitoraggio della frequenza cardiaca fetale con elettrodi sullo scalpo fetale, utilizzo di ventosa ostetrica ed episiotomia). È utile limitare il tempo di latenza tra la rottura pretravaglio delle membrane amniocoriali e la nascita (Regione Toscana, 2015; Regione Toscana, 2019a). L'allattamento è controindicato solo in presenza di lesioni sanguinanti sul capezzolo o malattia acuta o riattivata a seguito di immunodepressione o immunosoppressione nella madre (caratterizzate da elevati livelli di parassitemia) (Tzialla *et al.*, 2022; Norman & Lopez-Velez, 2013).

Trattamento dell'infezione

Il farmaco di prima scelta per la terapia dell'infezione da *T. cruzi* è il benznidazolo, sia negli adulti che nei neonati, lattanti e pazienti pediatrici; il nifurtimox è il farmaco di seconda scelta, a causa della maggiore frequenza – rispetto al benznidazolo – di effetti collaterali. Il neonato, il lattante e il paziente pediatrico tollerano meglio la terapia rispetto agli adulti (Tzialla *et al.*, 2022). La durata della terapia è di 2 mesi (Ministerio de Salud Argentina, 2022; Tzialla *et al.*, 2022).

La terapia antiparassitaria con benznidazolo o nifurtimox è controindicata in gravidanza e sconsigliata durante l'allattamento (Wagner *et al.*, 2016), a eccezione dei casi in cui la terapia possa essere considerata salvavita per la donna (Bisio *et al.*, 2013). Pertanto, si preferisce generalmente differire l'inizio del trattamento al termine dell'allattamento. La linea guida PAHO-WHO raccomanda fortemente il trattamento in caso di infezione congenita e infezione acuta, nei bambini con infezione cronica e nelle donne in età fertile (PAHO-WHO, 2019). Negli individui adulti con forma cronica indeterminata il trattamento è consigliato, mentre è controindicato in quelli con infezione cronica e danno d'organo (forma cronica determinata). L'efficacia del trattamento è superiore al 90% nella forma congenita trattata entro il primo anno di vita, pari all'85-90% nella forma acuta, pari al 60% nella forma cronica indeterminata acquisita da <10 anni e pari al 10-20% se acquisita da >10 anni (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).

Con l'obiettivo di eliminare la malattia di Chagas congenita, il gruppo tecnico WHO raccomanda di eseguire lo screening sierologico nei seguenti cinque gruppi a rischio: adolescenti, donne in età fertile, donne in gravidanza, tutti i figli di madri infette e i familiari di queste donne (Carlier *et al.*, 2019) (Tabella 1).

Tabella 1. Malattia di Chagas: raccomandazioni in gravidanza di agenzie di salute pubblica o società scientifiche estere per anno e Paese

Paese/Organizzazione (rif.)	Raccomandazione
Europa ESPID (Wagner <i>et al.</i>, 2016)	È indicato eseguire lo screening sierologico per l'infezione da <i>T. cruzi</i> in tutte le donne in gravidanza che: - sono nate, che hanno vissuto o che tuttora vivono nei Paesi endemici per l'infezione; - che sono figlie di donne nate nei Paesi endemici; - che hanno ricevuto trasfusioni di sangue nei Paesi endemici. In caso di infezione materna accertata, è necessario eseguire lo screening e il follow up del neonato e intraprendere il trattamento farmacologico della donna al termine della gravidanza e dell'allattamento. Inoltre, è indicato lo screening sierologico dei familiari della donna e degli altri eventuali figli.
Spagna ASPCAT (ASPCAT, 2018)	Lo screening sierologico per la malattia di Chagas è raccomandato nelle donne in gravidanza provenienti dai 21 Paesi endemici per l'infezione, o figlie di donne provenienti da tali aree, o che hanno soggiornato nei paesi endemici per un periodo >1 mese. I figli di queste donne devono essere sottoposti a un controllo sistematico e monitoraggio.
Spagna SEIMC (Velasco <i>et al.</i>, 2020)	- Lo screening sierologico per la malattia di Chagas è raccomandato nelle donne in gravidanza provenienti da aree endemiche per l'infezione o figlie di donne provenienti da tali aree. - Lo screening sierologico per la malattia di Chagas è raccomandato nelle donne in età fertile provenienti dalle aree endemiche con desiderio riproduttivo e nelle figlie di tali donne.
USA CDC, IDSA e altri (Forsyth <i>et al.</i>, 2022)	Lo screening sierologico per l'infezione da <i>T. cruzi</i> è raccomandato in persone (tra cui anche donne in età fertile) che vivono o hanno vissuto per un periodo di tempo prolungato (>6 mesi) nei Paesi endemici e per i loro familiari di primo grado.
WHO Department of Control of Neglected Tropical Diseases (Carlier <i>et al.</i>, 2019)	Con l'obiettivo di eliminare la malattia di Chagas, lo screening sierologico per l'infezione da <i>T. cruzi</i> dovrebbe essere eseguito nelle seguenti popolazioni a rischio: - adolescenti maschi e femmine; - donne in età fertile non ancora in gravidanza; - donne in gravidanza (nel corso della gravidanza o al momento del ricovero per il parto); - neonati delle donne con diagnosi di infezione; - altri figli delle donne con diagnosi di infezione e i loro familiari.

La diagnosi dell'infezione da *T. cruzi* nelle donne in età fertile consente di: 1) sottoporre a screening sierologico tutti gli eventuali figli della donna e i familiari di primo grado; 2) avviare un trattamento adeguato, permettendo di ridurre radicalmente il livello di parassitemia e quindi il rischio di infezione congenita nelle eventuali successive gravidanze (OR 0,07; IC95% 0,02-0,3) (PAHO-WHO, 2019) e di aumentare la possibilità di eradicare l'infezione e prevenire lo sviluppo di sequele (forma cronica determinata) (Ministerio de Salud Argentina, 2022; Sosa-Estani *et al.*, 2009; PAHO-WHO, 2019); e 3) identificare i neonati a rischio di infezione congenita (es. quelli nati da donne con infezione accertata non trattate prima della gravidanza) e, nel caso di infezione confermata, sottoporli al trattamento entro il primo anno di vita con conseguente tasso di

eradicazione della malattia >90% (Carlier *et al.*, 2019; de Andrade *et al.*, 1996; Sanchez Negrette *et al.*, 2005). 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.*, 2019). In Italia lo screening nelle donne in gravidanza a rischio di infezione è attivo a livello regionale solo in Regione Toscana dal 2012 (Regione Toscana, 2012; Regione Toscana, 2015; Regione Toscana, 2019b; Barbiero *et al.*, 2023) e in alcune realtà locali, come la provincia di Bergamo e alcuni ospedali di Milano, Bologna, Roma e Negrar (Raglio *et al.*, 2023; Rodari *et al.*, 2018).

Non esistono studi di costo-efficacia dello screening sierologico per l'infezione da *T. cruzi* condotti nel contesto italiano.

Interpretazione delle prove

Lo screening sierologico dell'infezione da *T. cruzi* non è considerato nella linea guida sull'assistenza prenatale del NICE (NICE, 2021). È stata quindi condotta una revisione sistematica di revisioni sistematiche su screening sierologico dell'infezione da *T. cruzi*, che non ha identificato alcun documento che potesse essere considerato di riferimento per l'aggiornamento della presente linea guida. È stata quindi condotta una revisione sistematica di RCT, di revisioni sistematiche di RCT con metanalisi e di revisioni sistematiche di studi osservazionali con limiti temporali 01/01/2000 – 31/12/2023 (Materiali supplementari). Tale revisione sistematica non ha identificato studi comparativi sul beneficio dello screening sierologico per *T. cruzi* vs. nessuno screening in gravidanza. Il processo di screening e selezione degli studi è descritto in Figura 1 (Page *et al.*, 2021).

La malattia di Chagas, causata dal protozoo *T. cruzi*, è endemica nelle aree rurali dell'America Latina ma in conseguenza dei flussi migratori degli ultimi decenni è divenuta un problema emergente anche negli Stati Uniti e nei Paesi Europei (Tzialla *et al.*, 2022).

La modalità di trasmissione del *T. cruzi* è prevalentemente vettoriale (>80%), tramite le cimici triatomine, nelle aree endemiche (PAHO-WHO, 2019). *T. cruzi* può essere trasmesso anche attraverso trasfusione di sangue infetto o trapianto di organi infetti, punture accidentali o condivisione di siringhe, consumo di cibi contaminati e per via verticale (malattia di Chagas congenita) (PAHO-WHO, 2019). A livello globale, la trasmissione verticale rappresenta oggi – dopo quella vettoriale – la più frequente via di trasmissione (Carlier *et al.*, 2019; Decreto ministeriale 2 novembre 2015; Wagner *et al.*, 2016).

L'infezione acuta da *T. cruzi* è generalmente asintomatica, ma, se non adeguatamente trattata, evolve in infezione cronica con la possibilità di sviluppare sequele cardiologiche (cardiomiopatia dilatativa, aritmie), gastrointestinali (megaesofago, megacolon) o neurologiche (meningoencefalite, neuropatie periferiche) (forma cronica determinata) 10-30 anni dopo l'iniziale infezione nel 20-30% dei casi (Pérez-Molina & Molina, 2018; Bern *et al.*, 2011). La diagnosi della fase acuta della malattia di Chagas si basa sull'identificazione del protozoo nel sangue periferico mediante tecniche dirette, come l'emoscopia a fresco, l'allestimento di striscio sottile o goccia spessa, il microematocrito e il test della reazione a catena della polimerasi (o PCR) (Schijman *et al.*, 2000; Herwaldt *et al.*, 2001; AMCLI-CoSP, 2020). La diagnosi della fase cronica della malattia, caratterizzata da bassi livelli di parassitemia, si basa sull'esecuzione di test sierologici per la ricerca di anticorpi IgG anti-*T. cruzi* (Carlier *et al.*, 2019; AMCLI-CoSP, 2020).

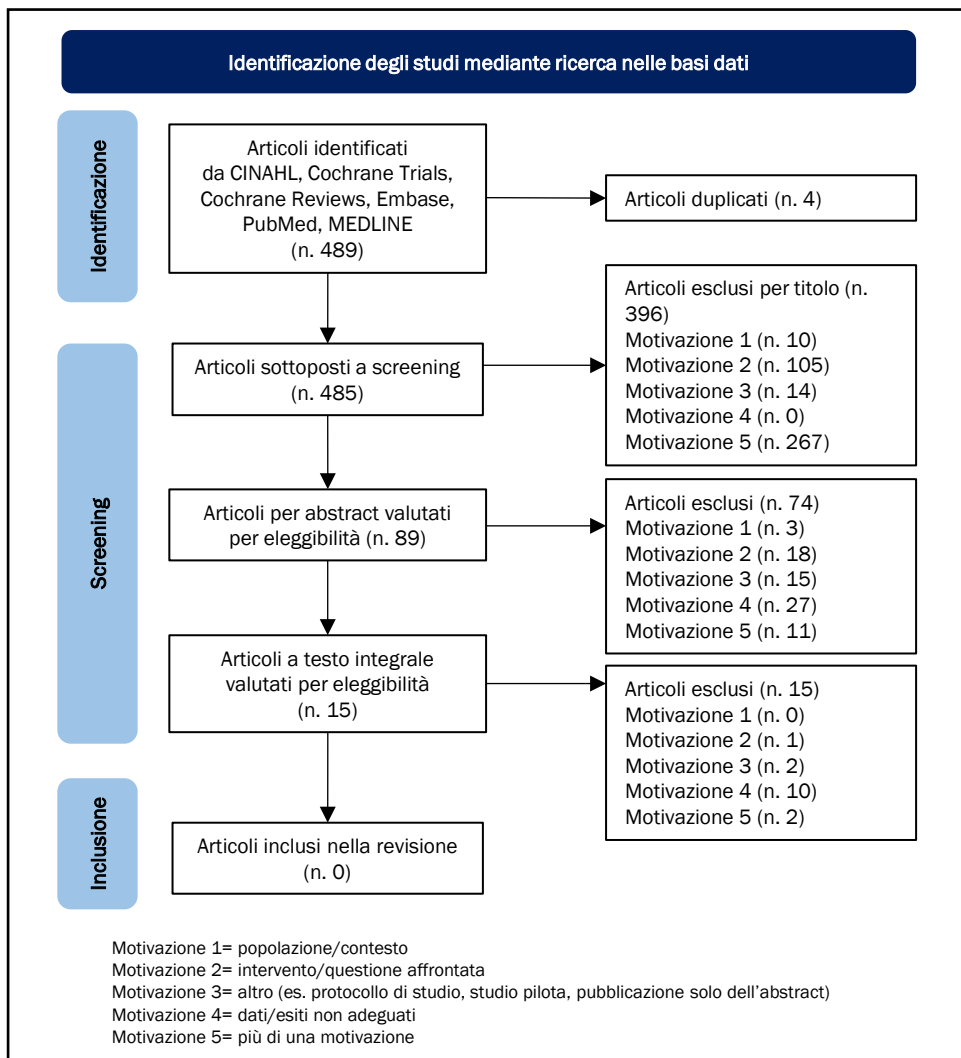


Figura 1. QUESITI 2.9 Malattia di Chagas: diagramma di flusso del processo di selezione degli studi

Per incrementare l'accuratezza diagnostica, è raccomandato l'utilizzo di due differenti test sierologici convenzionali, uno con antigene crudo e uno con antigene ricombinante – test di emoagglutinazione indiretta, test di immunofluorescenza indiretta, test immunoenzimatici (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*, ELISA) o chemiluminescenza (*Chemiluminescent Microparticle Immunoassay*, CMIA) con l'utilizzo di un terzo test (es. WB) in caso di risultati discordanti tra i primi due test (PAHO-WHO, 2019).

La trasmissione verticale di *T. cruzi* può avvenire sia in fase acuta che cronica della malattia, con il passaggio transplacentare del protozoo oppure per contatto del feto con sangue contaminato nel canale del parto (Edwards *et al.*, 2019). La malattia di Chagas congenita è asintomatica alla nascita nel 60-90% dei casi mentre nel 10-40% dei casi può associarsi a basso peso alla nascita, prematurità, epatosplenomegalia, anemia, sindrome da distress respiratorio, anasarca o versamento ascitico, miocardite e meningoencefalite, con una letalità del 2-14% (Messenger *et al.*, 2015; Rios *et al.*, 2020; Chancey *et al.*, 2023; Rios *et al.* 2020; Edwards *et al.*, 2019). Il nato da madre con malattia di Chagas dovrebbe essere sottoposto, alla nascita, a esame microbiologico diretto e sierologico (delibera Regione Toscana n. 659 del 25 maggio 2015, AMCLI-CoSP, 2020, Manuale di Infettivologia Neonatale, 2022). Data la possibile difficoltà a eseguire esami diretti subito dopo il parto presso punti nascita situati fuori da centri di riferimento, alcune procedure operative (sia quella della Regione Toscana che quella della Regione Catalana) prevedono la possibilità, in caso di neonati asintomatici alla nascita, di eseguire tali esami a circa un mese di età presso un centro di riferimento (Regione Toscana, DD 565/2019; Basile *et al.*, 2019). Poiché le metodiche dirette presentano limiti di sensibilità, anche il follow-up sierologico del bambino a 9 e 12 mesi di vita è fondamentale (Tzialla *et al.*, 2022; AMCLI-CoSP, 2020). In assenza di infezione congenita, la negativizzazione degli anticorpi IgG materni avviene generalmente entro i 9-12 mesi di vita (Regione Toscana, DGR 659/2015; AMCLI-CoSP, 2020). Una netta positività del test sierologico, con due metodiche diverse, dopo i 9-12 mesi di età è indicativa di infezione congenita con indicazione al trattamento antiparassitario del bambino (Regione Toscana, DD 565/2019).

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 a causa della maggiore frequenza di effetti collaterali rispetto al benznidazolo. Il neonato, il lattante e il paziente pediatrico tollerano meglio la terapia rispetto gli adulti (Tzialla *et al.*, 2022). La terapia antiparassitaria con benznidazolo o nifurtimox è controindicata in gravidanza e sconsigliata durante l'allattamento (Wagner *et al.*, 2016), ad eccezione dei casi in cui risulta salvavita (Bisio *et al.*, 2013). Secondo la linea guida PAHO-WHO (2019) sulla diagnosi e il trattamento della malattia di Chagas, il trattamento è fortemente raccomandato in caso di infezione congenita o infezione acuta, nei bambini con infezione cronica, e nelle donne in età fertile (PAHO-WHO, 2019). Negli individui adulti con forma cronica indeterminata il trattamento è consigliato, mentre risulta controindicato negli individui adulti con infezione cronica e danno d'organo (forma determinata). L'efficacia del trattamento, valutata come negativizzazione del test sierologico per anticorpi IgG anti-*T. cruzi*, diminuisce all'aumentare del tempo tra infezione e trattamento (Prata, 2001). È riportata un'efficacia >90% nella forma congenita trattata entro il primo anno di vita, dell'85-90% nella forma acuta, del 60% nella forma cronica indeterminata acquisita da <10 anni e del 10-20% nella forma cronica indeterminata contratta da >10 anni (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). Il trattamento adeguato della donna in età fertile con infezione accertata da *T. cruzi* permette di ridurre radicalmente il livello di parassitemia e quindi il rischio di infezione congenita nelle eventuali successive gravidanze (OR 0,07; IC95% 0,02-0,3) (PAHO-WHO, 2019). È da notare che nella metanalisi riportata nel documento PAHO-WHO, 2019 nessuna delle donne con malattia di Chagas sottoposte a terapia antiparassitaria prima della gestazione aveva poi trasmesso l'infezione alla progenie. Su questa base, la WHO ritiene che l'eliminazione della trasmissione congenita della malattia di Chagas sia oggi un obiettivo da perseguire (PAHO-WHO, 2019). 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 & Montgomery, 2021b).

Con l'obiettivo di eliminare la trasmissione verticale del *T. cruzi* e, quindi, la malattia di Chagas congenita, il gruppo tecnico di WHO sulla "Prevenzione e controllo della trasmissione congenita e gestione dei casi di infezione congenita con *T. cruzi*" ha raccomandato di eseguire lo screening sierologico in cinque gruppi di popolazione a rischio: adolescenti, donne in età fertile, donne in gravidanza, neonati nati da madri con l'infezione e familiari e altri figli di queste donne (Carlier *et al.*, 2019) (vedi Tabella 1).

Nelle donne che vivono in Paesi endemici, PAHO supporta l'integrazione dello screening sierologico per l'infezione da *T. cruzi* nello screening in gravidanza per altre malattie infettive, tra cui HIV, sifilide ed epatite B (Crudo *et al.*, 2020).

La *European Society of Pediatric Infectious Disease* (ESPID) (Wagner *et al.*, 2016) raccomanda di eseguire lo screening sierologico per l'infezione da *T. cruzi* in tutte le donne in gravidanza che: 1) sono nate, hanno vissuto o vivono tuttora nei Paesi endemici per l'infezione; 2) sono figlie di donne nate nei Paesi endemici; e 3) hanno ricevuto trasfusioni di sangue nei Paesi endemici. In caso di infezione materna accertata, è necessario eseguire test e follow-up del neonato e iniziare il trattamento farmacologico della donna quando avrà terminato di allattare. Inoltre, è indicato lo screening sierologico dei familiari della donna e degli altri eventuali figli.

La *Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* (SEIMC) (Velasco *et al.*, 2020) raccomanda l'esecuzione dello screening sierologico per la malattia di Chagas nelle donne in gravidanza provenienti da aree endemiche per l'infezione e nelle figlie di donne provenienti da tali aree, oltre che nelle donne in età fertile provenienti dalle aree endemiche con desiderio riproduttivo e nelle figlie di tali donne.

Raccomandazioni simili sono fornite dall'*Agència de Salut Pública de Catalunya* (ASPCAT, 2020), che considera a rischio e, quindi, da sottoporre a screening, anche le donne in gravidanza che hanno soggiornato nei Paesi endemici per un periodo >1 mese; la diagnosi di infezione da *T. cruzi* è stata inoltre inserita nell'elenco delle infezioni da sottoporre a notifica obbligatoria.

I *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) raccomandano l'esecuzione dello screening sierologico per l'infezione da *T. cruzi* nelle donne a rischio, prima o durante la gravidanza (CDC, 2021).

Il Gruppo di lavoro sulla diagnosi della malattia di Chagas negli Stati Uniti – finanziato da Drugs for Neglected Diseases Initiative, Mundo Sano Foundation, Infectious Diseases Society of America Foundation (IDSA), CDC, Texas State University – ha recentemente prodotto delle raccomandazioni, utilizzando la metodologia GRADE, su screening e diagnosi della malattia di Chagas (Forsyth *et al.*, 2022), con una raccomandazione forte per l'esecuzione dello screening sierologico per infezione da *T. cruzi* in persone (tra cui anche donne in età fertile) che vivono o hanno vissuto per un periodo di tempo prolungato (>6 mesi) nei Paesi endemici e per i loro familiari di primo grado.

Non esistono studi di costo-efficacia dello screening sierologico per l'infezione da *T. cruzi* condotti nel contesto italiano.

Raccomandazioni

1. Lo screening sierologico dell'infezione da *Trypanosoma cruzi* deve essere offerto alle donne in gravidanza a rischio* di infezione, nel primo trimestre o comunque alla prima visita prenatale nel caso sia effettuata successivamente.
2. Se non eseguito durante la gravidanza, lo screening deve essere offerto al momento del parto.
3. Lo screening deve essere eseguito con un singolo test sierologico altamente sensibile, preferibilmente in un laboratorio che abbia attivato un controllo di qualità esterno.
4. I test positivi devono essere confermati da un secondo test che utilizzi un antigene diverso.
5. In caso di discordanza tra i due test dovrà essere eseguito un terzo test (es. *Western blot*, WB) per confermare o escludere la diagnosi.
6. Al termine della gravidanza e dell'allattamento il trattamento antiparassitario deve essere offerto a tutte le donne risultate positive allo screening al termine della gravidanza e/o dell'allattamento, previa valutazione presso un centro di riferimento per la gestione delle malattie infettive.

raccomandazioni forti, qualità delle prove moderata

*Sono a rischio le donne:

- nate in uno dei 21 Paesi endemici per l'infezione (Argentina, Belize, Bolivia, Brasile, Cile, Colombia, Costa Rica, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Guyana, Guyana francese, Honduras, Messico, Nicaragua, Panama, Paraguay, Perù, Suriname, Uruguay, Venezuela) o nate da madre proveniente da uno di tali Paesi, e/o
- che hanno ricevuto trasfusioni di sangue in uno dei 21 Paesi endemici, e/o
- che hanno risieduto in uno dei 21 Paesi endemici per più di 6 mesi.

Le Raccomandazioni 1-5 si basano sulla possibilità di:

- affidare a centri di riferimento per la gestione delle malattie infettive in gravidanza la donna con test sierologico per *Trypanosoma cruzi* positivo per l'esecuzione di ulteriori accertamenti diagnostici;
- attivare un *counselling* multidisciplinare;
- garantire appropriata gestione, follow-up ed eventuale trattamento del bambino nato da madre con malattia di Chagas;
- offrire alla donna l'eventuale terapia antiparassitaria al termine della gravidanza e dell'allattamento;
- estendere il test sierologico ai familiari di primo grado della donna e agli eventuali altri figli nati da precedenti gravidanze.

Bibliografia

- ASPCAT (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. Barcelona: Departament de Salut; 2018. Disponibile all'indirizzo: https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/1173.2/protocol_cribratge_diagnostic_chagas_dones_embarassades_llatinoamericanes_nadons_2018_ang.pdf?sequence=17&isAllowed=y (ultimo accesso 19/09/2023).
- 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. doi: 10.1371/journal.pntd.0002304.
- AMCLI-CoSP (Comitato di Studio per la Parassitologia dell'Associazione Microbiologi Clinici Italiani). Percorso diagnostico delle parassitosi ematiche e del sistema reticolo endoteliale (SRE). AMCLI-CoSP; 2020. Disponibile all'indirizzo: http://www.amcli.it/wp-content/uploads/2020/06/PARASSITOSI-EMATICHE-PERCORSO-DIAGNOSTICO-DEFINITIVO-12_06_2020.pdf (ultimo accesso 19/09/2023).
- 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. doi: 10.1016/j.ejim.2017.05.001.
- Barbiero A, Mazzi M, Mantella A, Trotta M, Rossolini GM, Antonelli A, *et al*. A questionnaire integrated with the digital medical record improved the coverage of a control program for congenital Chagas disease in Tuscany, Italy. *Microorganisms*. 2023;11(1):154. doi: 10.3390/microorganisms11010154.
- 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. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.26.19-00011.
- 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. doi: 10.4269/ajtmh.19-0733.
- Bern C, Martin DL, Gilman RH. Acute and congenital Chagas disease. *Adv Parasitol*. 2011;75:19-47. doi: 10.1016/B978-0-12-385863-4.00002-2.
- 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. doi: 10.1128/CMR.00023-19.
- 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. doi: 10.1086/605091. P
- Bisio M, Altchek 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. doi: 10.3201/eid1909.130667.
- 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. doi: 10.1007/s11739-020-02387-z.
- Carlier Y, Altchek 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. doi: 10.1371/journal.pntd.0007694.

- 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. doi: 10.1016/j.actatropica.2015.07.016.
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Blood donor screening for chagas disease--United States, 2006-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007 Feb 23;56(7):141-3.
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Congenital Chagas disease. Atlanta, GA: CDC; 2021. Disponibile all'indirizzo: https://www.cdc.gov/parasites/chagas/health_professionals/congenital_chagas.html (ultimo accesso 07/08/2023).
- Chancey RJ, Edwards MS, Montgomery SP. Congenital Chagas disease. *Pediatrics in Review*. 2023 44(4):213-21. <https://doi.org/10.1542/pir.2022-005857>
- 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. doi: 10.1111/j.1365-3156.2009.02431.x.
- 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. doi: 10.1093/jtm/taaa170.
- Crudo F, Piorino P, Krupitzki H, Guiler A, López-Albizu C, Danesi E, *et al*. 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. doi: 10.1371/journal.pntd.0008078.
- 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. doi: 10.1016/s0140-6736(96)04128-1.
- Edwards MS, Montgomery SP. Congenital Chagas disease: progress toward implementation of pregnancy-based screening. *Curr Opin Infect Dis*. 2021a Oct 1;34(5):538-545. doi: 10.1097/QCO.0000000000000769.
- Edwards MS, Montgomery SP. Chagas Disease: Implementation of screening to benefit mother and infant. *Clin Perinatol*. 2021b Jun;48(2):331-342. doi: 10.1016/j.clp.2021.03.013.
- 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. doi: 10.1093/jpids/piz018.
- 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. Spanish.
- Forsyth CJ, Manne-Goehler J, Bern C, Whitman J, Hochberg NS, Edwards M, *et al*. Recommendations for screening and diagnosis of Chagas disease in the United States. *J Infect Dis*. 2022 May 4;225(9):1601-1610. doi: 10.1093/infdis/jiab513.
- 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. doi: 10.1136/archdischild-2014-306358.

- Heller DS, Romagano MP, Alzate-Duque L, Rubenstein S, Williams S, Madubuko A, Algarrahi 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. doi: 10.1177/1093526618789298.
- Herwaldt BL. Laboratory-acquired parasitic infections from accidental exposures. *Clin Microbiol Rev*. 2001 Oct;14(4):659-88, table of contents. doi: 10.1128/CMR.14.3.659-688.2001.
- ISS-SNLG. Gravidanza fisiologica. Aggiornamento 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (Linea Guida 20). Disponibile all'indirizzo https://www.epicentro.iss.it/itoss/pdf/gravidanza%20fisiologica_allegato.pdf (ultimo accesso 30/12/2023).
- 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.
- Messenger LA, Gilman RH, Verastegui M, Galdos-Cardenas G, Sanchez G, Valencia E, *et al.*; 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. doi: 10.1093/cid/cix277.
- 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. doi: 10.1586/14787210.2015.1056158.
- 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. Ministerio de Salud de la Nación Argentina; 2022. Disponibile all'indirizzo: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2022-06/Algoritmos_d_diag_y_trat_IP_VIH_Sifilis_VHB_y_Chagas_en_pliego.pdf (ultimo accesso 30/12/2023).
- Ministero della Salute. 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.
- Moncayo A, Ortiz Yanine MI. An update on Chagas disease (human American trypanosomiasis). *Ann Trop Med Parasitol*. 2006 Dec;100(8):663-77. doi: 10.1179/136485906X112248.
- 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. doi: 10.1093/infdis/jix087.
- NICE. Antenatal care. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2021. (NG201).
- Norman FF, López-Vélez R. Chagas disease and breast-feeding. *Emerg Infect Dis*. 2013 Oct;19(10):1561-6. doi: 10.3201/eid1910.130203.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
- PAHO-WHO (Pan American Health Organization-World Health Organization). Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas disease. Washington, DC: PAHO; 2019(2019). Disponibile all'indirizzo: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49653/9789275120439_eng.pdf (ultimo accesso 19/09/2023).
- Pérez-Molina JA, Molina I. Chagas disease. *Lancet*. 2018 Jan 6;391(10115):82-94. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31612-4.

- 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. doi: 10.53854/liim-3102-13.
- Regione Toscana. Delibera regionale numero 489 del 4 giugno 2012. Approvazione documento: "Prevenzione e controllo della malattia di Chagas congenita: indicazioni per l'assistenza in gravidanza". Firenze: Regione Toscana; 2012.
- 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°.
- Regione Toscana. DGR n. 565 del 23-04-2019. Aggiornamento "Programma regionale per la prevenzione e il controllo della malattia di Chagas congenita", di cui alla DGR 659/2015. Firenze: Regione Toscana; 2019b.
- Rete Nazionale Trapianti, Centro Nazionale Trapianti. 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. doi: 10.1016/j.bbadis.2019.165591.
- 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. doi: 10.1016/j.tmaid.2018.04.011.
- 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. doi: 10.1542/peds.2004-1732. P
- Schijman AG, Vigliano C, Burgos J, Favaloro 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. doi: 10.1016/s1053-2498(00)00168-6.
- 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. doi: 10.1590/s0037-86822009000500002.
- Tzialla C, Pedicino R, Stolfi I (Ed.). *Manuale di Infettivologia Neonatale*, 3ª ed. Roma: Antonio Delfino Editore; 2022.
- Velasco M, Gimeno-Feliú LA, Molina I, Salas-Coronas J, Solà I, Monge-Maillo B, Torrús-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. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.8.1900393.
- 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. doi: 10.1016/j.actatropica.2014.05.016.

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. doi: 10.1097/INF.0000000000001033.

WHO. Control and prevention of Chagas disease in Europe. Report of a WHO Informal Consultation. Geneva: World Health Organization; 2010. Disponibile all'indirizzo: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/95586/WHO_HTM_NTD_IDM_2010.1_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y (ultimo accesso 19/09/2023).

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. doi: 10.1093/jtm/taaa201.

2.10. ROSOLIA

QUESITO

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

La rosolia è una malattia infettiva acuta esantematica causata da un virus a RNA del genere *Rubivirus*, della famiglia dei *Togaviridae*. Il quadro clinico è caratterizzato spesso da una malattia lieve e autolimitante, caratterizzata da febbre, *rash* eritematoso maculare generalizzato e linfadenopatia; il 25-50% delle persone infette sono asintomatiche. Le complicanze includono artralgia, artrite, porpora trombocitopenica ed encefalite (Winter & Moss, 2022; AMCLI, 2023).

L'uomo rappresenta l'unico ospite e la trasmissione avviene per contatto interumano diretto, mediante goccioline di saliva (*droplets*) o il contatto diretto con le secrezioni nasofaringee. La trasmissione inoltre può avvenire per via verticale (AMCLI, 2023).

Il periodo di incubazione dura da 12 a 23 giorni, in media 18 giorni.

La fase viremica si manifesta sette giorni prima della comparsa del rash e persiste fino a 7-12 giorni dopo. Le IgM specifiche per rosolia (RV-IgM) compaiono entro una settimana dall'esantema e sono evidenziabili per circa 2 mesi. Le IgG specifiche per rosolia (RV-IgG) si rilevano, generalmente, dopo 2-5 giorni dalla comparsa delle RV-IgM e persistono, conferendo immunità (AMCLI, 2023).

Generalmente la rosolia è una malattia caratterizzata da sintomi lievi, ma diventa pericolosa se contratta durante la gravidanza, in quanto possibile causa di aborto spontaneo, morte intrauterina del feto, Sindrome da Rosolia Congenita (SRC) del neonato con esiti che vanno da difetti alla vista o cecità completa, a sordità, malformazioni cardiache e/o ritardo mentale (Winter & Moss, 2022).

L'esito del contagio in gravidanza dipende in primis dall'epoca gestazionale dell'infezione: il rischio per il feto è maggiore entro le prime 12 settimane di gravidanza, epoca dell'organogenesi. L'infezione contratta in queste settimane determina nell'85% dei casi neonati affetti da difetti congeniti. Il rischio diminuisce all'aumentare dell'epoca gestazionale: decresce al 50% tra 13 e 16 settimane e al 25% se l'infezione viene contratta nel secondo trimestre, entro le 26 settimane. La SRC si manifesta più frequentemente con anomalie congenite multiple, ma può presentarsi anche con un singolo difetto, per esempio con un deficit uditivo neurosensoriale isolato in seguito a una infezione contratta dalla tredicesima fino alla ventesima settimana di gestazione. La SRC è rara se l'infezione avviene dopo le 20 settimane gestazionali (Winter & Moss, 2022).

Il rischio di trasmissione della rosolia al feto, in caso di reinfezione, è difficile da determinare. I rari casi riportati di SRC a seguito di reinfezione sono limitati a reinfezione avvenuta a epoche gestazionali inferiori a 12 settimane (Boucoiran & Castillo, 2018). Secondo alcuni studi prospettici, il rischio di SRC in caso di reinfezione è molto probabilmente inferiore al 5% (Bouthry *et al.*, 2014).

Epidemiologia

Il “Surveillance Atlas of Infectious Diseases” di ECDC riporta otto casi di rosolia nella popolazione generale in Italia nel 2022, con un tasso di notifica (inteso come numero di casi su 1.000.000) dello 0,14 a fronte di una media europea dello 0,46 (ECDC, 2023). Di poco diverso il dato riportato in “Morbillo & Rosolia news” n. 67 (Filia *et al.*, 2023), con sette casi di rosolia ed età media dei casi di 9 anni (range 1-31). Al sistema di sorveglianza nazionale sono stati segnalati, rispettivamente: 65 casi di rosolia postnatale nel 2013, 26 nel 2014, 27 nel 2015, 30 nel 2016, 68 nel 2017, 21 nel 2018 e 25 nel 2019. Nel 2020 sono stati segnalati 15 casi, nessun caso nel 2021 e 4 casi da gennaio a novembre 2022 (dati dal Piano nazionale di prevenzione vaccinale 2023-2025) (Presidenza del Consiglio dei Ministri - Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome, 2023). Secondo il rapporto “Rosolia congenita e in gravidanza news” n. 8 (Giambi *et al.*, 2018), nel periodo compreso tra l’inizio della sorveglianza nazionale nel 2005 e febbraio 2018, in Italia sono stati segnalati 173 casi di rosolia in gravidanza, di cui 160 confermati, 9 probabili e 4 possibili. Nello stesso periodo, tra le donne infette, sono stati segnalati un nato morto, un aborto spontaneo e 32 interruzioni volontarie di gravidanza.

Per quanto riguarda la frequenza di SRC, da gennaio 2005 a febbraio 2018, sono stati segnalati 88 casi, dei quali 80 confermati e 8 probabili (Giambi *et al.*, 2018). Dal 2005 si sono verificati due picchi di segnalazioni, il primo nel 2008 (30 casi, incidenza 5,2 per 100.000 nati vivi) e il secondo nel 2012 (21 casi, incidenza 3,9 per 100.000 nati vivi). Giambi *et al.* (2018) riportano una incidenza della SRC inferiore a 1 caso per 100.000 nati vivi dal 2013 al febbraio 2018.

A seguito di una revisione dei risultati del monitoraggio nazionale, la WHO ha attestato in Italia l’assenza di casi confermati di SRC dal 2019 e, nel 2021, ha dichiarato raggiunta l’eliminazione della trasmissione endemica della rosolia (definita come l’interruzione della trasmissione indigena in un’area geografica definita, per almeno 36 mesi, in presenza di un sistema di sorveglianza efficiente) (WHO/Europe, 2023). Contestualmente, la WHO ha segnalato la necessità di rafforzare la sorveglianza e garantire la copertura vaccinale di routine di almeno il 95% della popolazione.

Secondo l’ECDC, in Italia, nel 2021, la copertura vaccinale della prima dose di vaccino anti-rosolia è stata del 92%, a fronte di una media europea del 92,9% (ECDC, 2023). Il Ministero della Salute riporta ottobre 2022 un tasso di copertura vaccinale nella popolazione generale pari a 93,8% a 24 mesi di età (coorte di nascita 2020) e un tasso di copertura vaccinale a 18 anni (coorte di nascita 2003) del 93,3% per la prima dose e dell’89,0% per la seconda dose (Ministero della Salute, 2021).

Non sono al momento disponibili dati di copertura vaccinale nazionale specifici per la popolazione delle donne in età fertile in Italia.

Interventi di prevenzione

La prevenzione primaria della rosolia avviene tramite vaccinazione, obbligatoria in tutti i nuovi nati in Italia dal 2017. I vaccini anti-rosolia disponibili nel nostro Paese sono due, ad uso pediatrico: il vaccino attenuato trivalente Morbillo-Parotite-Rosolia (MPR) e quello quadrivalente Morbillo-Parotite-Rosolia-Varicella (MPR-V) (Ministero della Salute, 2021; ISS-Epicentro, 2019). Entrambi i vaccini prevedono la somministrazione di due dosi, la prima nel secondo anno di età e la seconda a 6 anni. In caso di adolescenti o adulti mai vaccinati, la somministrazione delle due dosi deve avvenire a distanza di almeno 4 settimane (UK Health Security Agency, 2013; Presidenza del Consiglio dei Ministri - Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome, 2023).

Nonostante l'alta risposta immunitaria anche dopo singola dose ($\geq 95\%$) e la persistenza di una protezione a lungo termine possano mettere in discussione la necessità di una seconda dose (Picone *et al.*, 2019), la sua somministrazione rimane comunque raccomandata dalla WHO (WHO/Europe, 2023).

Viene definita suscettibile la donna in gravidanza che non abbia documentazione scritta di vaccinazione contro la rosolia o di immunità avvenuta per infezione naturale (Boucoiran & Castillo, 2018; WHO/Europe, 2023; AMCLI, 2023). Tutte le donne in età fertile dovrebbero essere a conoscenza del proprio stato di protezione verso la rosolia. L'immunità materna, sia secondaria a vaccinazione che a pregressa infezione, è considerata protettiva verso una infezione da rosolia intrauterina, pur non potendosi escludere la possibilità di reinfezione.

Lo stato anticorpale verso la rosolia si può verificare effettuando un dosaggio delle RV-IgG. In Italia, nei LEA sono comprese, sia in epoca preconcezionale che in gravidanza, le rilevazioni di RV-IgG e RV-IgM. Le RV-IgM sono indicate in presenza di sospetta infezione acuta (Italia, 2017a).

La vaccinazione delle donne suscettibili alla rosolia, in epoca preconcezionale, rimane la più efficace strategia preventiva della trasmissione materno-fetale attualmente disponibile (UK NSC, 2012; Filia *et al.*, 2016; CDC, 2023; AMCLI, 2023). La vaccinazione (sia tri- sia tetra-valente) può essere effettuata anche in caso di dubbio sullo stato immunitario del soggetto nei confronti delle altre malattie considerate, senza fare ricorso ai test sierologici (Iannazzo, 2019).

Essendo il vaccino a base di virus vivo attenuato controindicato in gravidanza, la vaccinazione va effettuata almeno un mese prima di un eventuale concepimento (Rasool *et al.*, 2021; AMCLI, 2023). Non sono stati riportati danni in nati da madri che si erano vaccinate inconsapevolmente della gravidanza (AMCLI, 2023).

La vaccinazione è controindicata nelle persone immunodepresse e/o con storia di reazione anafilattica alla prima dose del vaccino e/o con confermata reazione anafilattica a gelatina o alla neomicina. L'allattamento al seno non costituisce una controindicazione al vaccino, che può quindi essere somministrato nel periodo postnatale (UK Health Security Agency, 2013).

Gli interventi informativi ed educativi possono contribuire a limitare la trasmissione-diffusione della rosolia in e al di fuori della gravidanza. Non è disponibile un intervento efficace per prevenire o ridurre la trasmissione madre-figlio in gravidanza (ISS-SNLG, 2011).

Le azioni prioritarie definite dal Piano Nazionale per l'Eliminazione del Morbillo e della Rosolia congenita (PNEMoRc) per il periodo 2019-2023 comprendono:

- considerare l'essere nati prima del 1975 come prova di immunità verso la rosolia, ad eccezione degli operatori sanitari, delle donne in gravidanza e delle persone con deficit immunitari;
- assicurare appuntamenti presso i servizi vaccinali per le vaccinazioni dei figli per offrire la vaccinazione a genitori e fratelli suscettibili;
- invitare alla vaccinazione gli studenti di scuole superiori e università privi di documentazione di pregressa vaccinazione o malattia, attraverso materiale informativo da distribuire al momento dell'iscrizione al I anno e ai successivi;
- raccomandare la vaccinazione ai viaggiatori internazionali e vaccinare i suscettibili;
- proporre la vaccinazione ai lavoratori sia del settore pubblico che privato, al momento dell'assunzione e, per quelli già assunti, in occasione delle visite periodiche, coinvolgendo i medici competenti;
- offrire la vaccinazione MPR agli operatori sanitari e scolastici al momento dell'assunzione e, nel caso di operatori già assunti, proporre la vaccinazione/vaccinare le persone suscettibili;
- aumentare la consapevolezza delle donne in relazione alla prevenzione della rosolia come delle altre malattie infettive potenzialmente gravi in gravidanza (Iannazzo 2019).

Aspetti regolatori, documenti di indirizzo e sistema di sorveglianza in Italia

In Italia la rosolia è una malattia a notifica obbligatoria, inizialmente inclusa nella classe II nel 1990 (Ministero della Salute, 1991).

Il nuovo Calendario vaccinale nazionale (2023) prevede, per la vaccinazione contro morbillo, rosolia, parotite e varicella, la 1^a dose nel secondo anno di vita e il richiamo a 6 anni (Presidenza del Consiglio dei Ministri - Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano, 2023).

Nel 2007 è stato introdotto un sistema di sorveglianza speciale del morbillo, che si è evoluto, nel 2013, nella istituzione del Sistema di Sorveglianza Integrata del Morbillo e della Rosolia. Nel 2017 è stata inoltre istituita una rete nazionale di laboratori di riferimento regionali per morbillo e rosolia, coordinata dal Laboratorio di riferimento nazionale per morbillo e rosolia dell'ISS, per assicurare che la conferma di laboratorio e la genotipizzazione dei casi e dei focolai di morbillo e di rosolia siano eseguite in laboratori accreditati. La Circolare 12 novembre 2018 "Aggiornamento del sistema di sorveglianza integrata del morbillo e della rosolia" ha introdotto nel flusso di notifica modifiche finalizzate a rendere la sorveglianza maggiormente idonea al raggiungimento degli obiettivi di eliminazione (Filia *et al.*, 2023). I dati della sorveglianza sono pubblicati periodicamente dall'ISS in bollettini dedicati.

Il Decreto 14 ottobre 2004 ha incluso la rosolia in gravidanza e la SRC tra le condizioni comprese nella classe III di notifica obbligatoria, che prende in considerazione le malattie infettive (quali la malaria e la tubercolosi) per le quali sono richieste particolari documentazioni e flussi informativi *ad hoc* (Ministero della Salute, 2004).

Il Decreto-legge 7 giugno 2017, n. 73, Disposizioni urgenti in materia di prevenzione vaccinale, modificato dalla Legge di conversione 31 luglio 2017, n.119, ha introdotto la vaccinazione anti-rosolia tra le 10 obbligatorie per minori di età compresa tra zero e sedici anni (Italia, 2017b).

Screening materno e diagnostica

Lo scopo dello screening della rosolia in gravidanza è quello di verificare l'immunità della donna alla malattia e quindi identificare le donne suscettibili all'infezione (ISS-SNLG, 2011) a cui offrire la vaccinazione nel post-partum.

L'immunità alla rosolia è determinata attraverso test sierologici che misurano le RV-IgG. I test comunemente utilizzati sono quelli immunoenzimatici come ELISA e *Radial Haemolysis* (RH).

La diagnosi clinica della rosolia è poco affidabile. Oltre all'identificazione degli anticorpi di classe RV-IgM nel siero o nella saliva, la diagnosi di laboratorio di una recente infezione da rosolia si basa sull'osservazione di una sieroconversione, sulla cinetica di RV-IgG (aumento dalla fase acuta alla fase convalescente della malattia di almeno quattro volte del titolo anticorpale di anticorpi RV-IgG nel siero o nella saliva), l'avidità delle RV-IgG e sulla rilevazione del virus della rosolia in un campione biologico, attraverso la coltura o tecniche di amplificazione genica come la reazione a catena della polimerasi quantitativa (RT-PCR) (Camejo & Mendez, 2023).

In persone con altri tipi di infezioni attive (es. parvovirus o mononucleosi) o fattori reumatoidi o sottoposte a precedente vaccinazione o infezione pregressa si possono verificare falsi positivi al test delle RV-IgM (Vauloup *et al.*, 2007; Rasool *et al.*, 2021; CDC, 2023).

Gli anticorpi RV-IgM possono persistere per mesi dopo una infezione acuta o dopo la vaccinazione. Nei Paesi a bassa prevalenza di malattia, il test positivo delle RV-IgM è più probabilmente ascrivibile a una falsa reattività, piuttosto che a una reale infezione (Colman *et al.* 2021). Il valore predittivo positivo delle RV-IgM, per infezione primaria di rosolia, è di circa 1,4% (Bouthry *et al.*, 2021). I falsi positivi rappresentano una criticità perché considerano suscettibili donne in realtà immuni (UK NSC, 2012; Rasool *et al.*, 2021, CDC 2023). Tutti i campioni di RV-IgM positive devono essere conservati per essere testati in parallelo, se eseguiti nello stesso laboratorio, o inviati a centri di riferimento per ulteriori approfondimenti diagnostici e per effettuare test di avidità per rosolia (RV-AI) (AMCLI, 2023).

La diagnosi di reinfezione è complessa e nei casi sospetti è indicato rivolgersi a centri clinici di riferimento (AMCLI, 2023).

Diagnosi di infezione fetale o nel neonato (RSC)

Una volta confermata la diagnosi di infezione materna, la diagnosi di infezione fetale richiede l'individuazione delle RV-IgM su sangue cordonale o l'identificazione del RNA virale mediante tecniche di biologia molecolare (*Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction*, RT-PCR) su campione da villocentesi, prelievo di sangue cordonale o amniocentesi. La positività di uno o più di questi esami è indicativa di infezione congenita. In caso di negatività di queste ricerche, si raccomanda controllo siero-virologico del neonato alla nascita per confermare l'assenza di infezione congenita (AMCLI, 2023).

La specificità della diagnosi prenatale tramite amniocentesi è di circa il 100% e la sensibilità del 90%, se sono rispettate le seguenti condizioni: un tempo minimo di sei settimane tra l'infezione e il prelievo, prelievo eseguito dopo le 21 settimane e campione di RT-PCR conservato e trasportato a 4°C (Bouthry *et al.*, 2014). In considerazione della bassa incidenza di danno fetale, nei neonati che nascono da madri a cui è stata diagnosticata l'infezione da rosolia dopo le 18 settimane di gravidanza, è appropriato il solo controllo clinico e siero-virologico; mentre non sono indicati nei neonati che nascono da madri con persistenza di RV-IgM (AMCLI, 2023).

In ogni nato da madre con diagnosi di rosolia in gravidanza, vanno eseguite le indagini di laboratorio per confermare o escludere la diagnosi di SRC. La SRC deve essere sospettata entro i 12 mesi di vita, nei nati con o senza storia di infezione materna da rosolia a inizio gravidanza, in presenza di anomalie congenite, in particolare la triade: segni oculari (cataratta, glaucoma congenito o retinopatia pigmentaria), alterazioni uditive e difetti cardiaci. La SRC si associa ad anomalie ecografiche, seppur non specifiche per la rosolia (Boucoiran & Castillo, 2018) riscontrabili dopo la nascita. Alla nascita i segni e sintomi della rosolia congenita possono essere assenti (cataratta e danno sensoriale uditivo possono rendersi evidenti dopo mesi) o non valutabili (es. ritardo mentale); pertanto è fondamentale che tutti i bambini nati da madre con infezione da rosolia in gravidanza vengano seguiti nel tempo sia con esami clinico-strumentali (consulenze specialistiche di cardiologia, audiologia, neurologia, oftalmologia) che con accertamenti di laboratorio, in modo da confermare o escludere l'infezione congenita o dirimere tra forma sindromica e infezione (Ministero della Salute, 2011; Ministero della Salute, 2013).

La conferma laboratoristica avviene mediante (Ministero della Salute, 2013; Winter & Moss, 2022):

- presenza di anticorpi IgM rosolia-specifici alla nascita. In caso di negatività, le IgM devono essere ripetute entro il primo mese di vita;
- persistenza di IgG rosolia-specifiche tra i 6 e i 12 mesi di età (almeno due campioni con una concentrazione simile di IgG rosolia-specifiche);
- isolamento del virus della rosolia in un campione biologico;
- identificazione dell'acido nucleico del virus della rosolia mediante RT-PCR in un campione (tampone faringeo, rinofaringeo, nasale, sangue, urina o liquido cerebrospinale) entro i primi 12 mesi di vita.

Trattamenti di provata efficacia

Non esiste una terapia farmacologica specifica per la rosolia; il trattamento si avvale di farmaci sintomatici per la febbre o i dolori articolari e di antibiotici in caso di sovrapposizioni batteriche.

Non esiste trattamento per prevenire o ridurre la trasmissione materna-fetale in gravidanza.

L'utilizzo delle immunoglobuline post-esposizione non è raccomandato in gravidanza.

In caso di sieroconversione materna, entro il primo trimestre, deve essere offerto un *counselling* multidisciplinare per l'elevata possibilità di danni fetali gravi (ISS-SNLG, 2011; AMCLI, 2023).

Valutazione costo-efficacia

Non sono stati identificati studi su costo-efficacia o costi-benefici dello screening della rosolia in Italia.

ECDC ha condotto una revisione della letteratura su efficacia e costo-efficacia dei programmi di screening per rosolia (ECDC, 2017), senza identificare studi comparativi di strategie diverse. La revisione ha incluso sette studi descrittivi, condotti in Regno Unito, Irlanda, Italia, Canada e nei Paesi Bassi.

Uno studio di valutazione costo-efficacia, condotto nei Paesi Bassi, ha confrontato lo screening delle donne in gravidanza non vaccinate, in area a bassa copertura vaccinale, con lo screening

universale in gravidanza in aree a bassa copertura vaccinale e lo screening per tutte le donne in gravidanza non vaccinate nel paese. Lo screening per rosolia in gravidanza è risultato costo-efficace quando destinato alle donne in gravidanza non vaccinate in aree a bassa copertura vaccinale. Lo screening universale per le altre due popolazioni è risultato costo-efficace solo in caso di riscontro di un risparmio legato ai mancati trattamenti per complicanze prevenute che durasse per tutta la vita (ECDC, 2017).

Uno studio, condotto in USA, ha valutato il rapporto costo-efficacia di tre strategie di screening della rosolia con lo scopo di ridurre ridondanza di esami clinici e loro costi: 1) screening universale; 2) screening in caso di indisponibilità di precedente titolo anticorpale (definito *look and screen*); 3) utilizzo di un “avviso” nell'*Electronic Medical Records* (cartella medica/fascicolo sanitario elettronico) per sollecitare lo screening. Lo scenario di riferimento ha preso in considerazione: incidenza di rosolia congenita di 1 caso su 1.000.000; costi sanitari per 1 singolo caso di rosolia congenita di oltre 3 milioni di dollari; aspettativa di vita di 46,2 anni, basata sui tassi di disabilità della popolazione in quel momento; *Quality-Adjusted Life Years* (QALYs) pari a 50.000 dollari. Tutte le strategie sono risultate convenienti rispetto ai *benchmark* di 50.000 dollari/QALY; la strategia di avviso mediante *Electronic Medical Records* è risultata la più conveniente: 0,27/QALY rispetto a 2,29/QALY per lo screening universale e 2,20/QALY per la modalità *look and screen*.

Interpretazione delle prove

Lo screening della rosolia non è considerato nella linea guida sull'assistenza prenatale di NICE (NICE, 2021).

È stata condotta una revisione sistematica di revisioni sistematiche sullo screening della rosolia. La ricerca non ha identificato alcun documento di riferimento.

È stata quindi condotta una revisione sistematica di RCT, revisioni sistematiche di RCT con metanalisi e revisioni sistematiche di studi osservazionali, con limiti temporali 01/01/2012 - 31/12/2023 (Materiali supplementari). Non sono stati identificati studi comparativi sul rapporto beneficio/danno dello screening sierologico per rosolia *vs.* nessuno screening. Il processo di screening e selezione degli studi è descritto in Figura 1 (Page *et al.*, 2021).

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; sono state consultate le linee di indirizzo di UK NSC, CDC, SOGC, ACOG e *American Academy of Pediatrics* (AAP).

Le raccomandazioni di queste diverse organizzazioni sono riassunte in Tabella 1.

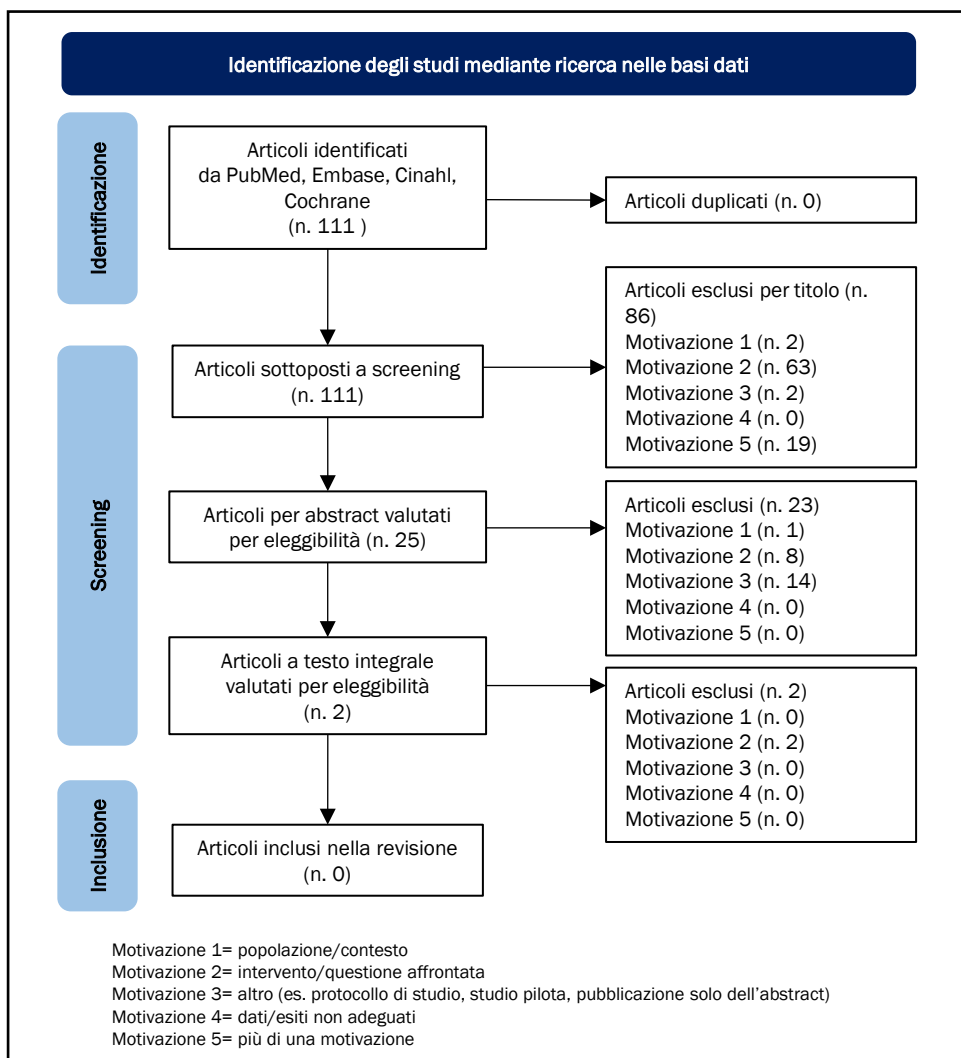


Figura 1. QUESITI 2.10 Rosolia: diagramma di flusso del processo di selezione degli studi

Tabella 1. Rosolia: raccomandazioni in gravidanza di agenzie di salute pubblica o società scientifiche estere per anno e Paese

Paese/Organizzazione (rif.)	Raccomandazione
USA ▪ CDC (CDC, 2023)	▪ Screening della rosolia in gravidanza non raccomandato tramite ricerca delle IgM, perché ritenuto inappropriato. Il suo utilizzo deve essere limitato ai casi di sospetta infezione. ▪ Né raccomandazione a favore né contro lo screening della rosolia tramite ricerca delle IgG. ▪ Raccomandata la vaccinazione in età infantile con prima dose a 12-15 mesi di età e seconda dose a 4-6 anni e la vaccinazione di adolescenti e adulti non precedentemente vaccinati.
USA ▪ AAP-ACOG (AAP-ACOG, 2017)	▪ Raccomandata l'offerta dello screening a ogni donna suscettibile alla prima visita in gravidanza ▪ Raccomandati ulteriori test nelle donne risultate immuni, indipendentemente da una successiva esposizione alla malattia durante la gravidanza. ▪ Raccomandato un nuovo test per anticorpi IgM specifici per rosolia nel caso in cui la donna in gravidanza risulti sieronegativa e sia esposta a rosolia o sviluppi sintomi suggestivi della infezione. ▪ Raccomandato un <i>counselling</i> sul rischio fetale e sulla possibilità di interruzione della gravidanza nel caso in cui alla donna in gravidanza sia diagnosticata l'infezione da rosolia.
Canada ▪ SOGC (Boucoiran & Castillo, 2018)	▪ Raccomandata l'offerta dello screening prenatale in caso di mancata documentazione di immunità a rosolia (prova di immunizzazione da vaccinazione o di pregressa infezione naturale) ▪ Raccomandato un test per IgM e IgG della rosolia nelle donne in gravidanza esposte all'infezione con segni e sintomi di rosolia o in presenza di anomalie fetali suggestive di SRC rilevate ecograficamente. ▪ Raccomandati: il <i>counselling</i> sulla trasmissione verticale nel caso in cui la donna in gravidanza abbia contratto la rosolia prima di 16 settimane; adeguata informazione circa le possibilità di interrompere la gravidanza; controindicazione alla somministrazione del vaccino in gravidanza; necessità di <i>counselling</i> preconcezionale per invitare le donne a verificare il proprio stato immunitario e, qualora suscettibili, a vaccinarsi prima della gravidanza.
Regno Unito ▪ UK NSC, (UK NSC, 2012, confermato nel 2016)	Screening della rosolia in gravidanza non raccomandato perché: ▪ nel Regno Unito l'incidenza della SRC è inferiore a 1 caso ogni 100.000 nati vivi; ▪ i programmi di immunizzazione hanno modificato l'epidemiologia dell'infezione da rosolia; l'incidenza della rosolia è molto bassa, tale che – in base a criteri stabiliti dalla WHO – l'infezione può essere considerata eradicata. L'infezione da rosolia in gravidanza è molto rara. ▪ conoscere lo stato di suscettibilità alla rosolia prima della gravidanza permette la vaccinazione. Il vaccino MPR è controindicato durante la gravidanza; ▪ lo screening in gravidanza non permette né di prevenire né di ridurre il rischio di SRC. Il test di screening utilizzato può dare risultati imprecisi e causare stress inutili tra le donne.

Raccomandazioni

1. Lo screening della rosolia non deve essere offerto alle donne in gravidanza
2. La vaccinazione anti-rosolia deve essere offerta nel post partum a tutte le donne che non abbiano documentazione di avvenuta vaccinazione con due dosi di vaccino o di pregressa infezione (donne suscettibili)
3. Informazioni su strategie di prevenzione della diffusione di rosolia nella popolazione, sulla esposizione in gravidanza, sulla gratuità dei test per verificare la suscettibilità e sulla vaccinazione in periodo preconcezionale devono essere offerte a tutte le donne in gravidanza.

raccomandazioni forti, qualità delle prove molto bassa

Le Raccomandazioni 1-3 sono sostenute da:

- il mutamento del quadro epidemiologico italiano, conseguente all'eliminazione della trasmissione endemica della rosolia in Italia dal 2021
- l'assenza di un trattamento che prevenga o riduca la trasmissione verticale in caso di infezione materna da rosolia in gravidanza
- la controindicazione alla vaccinazione in gravidanza e la sua indicazione in epoca preconcezionale

Per questa condizione, il CTS effettuerà un monitoraggio costante dei dati epidemiologici e della letteratura; le raccomandazioni potranno essere modificate, coerentemente con nuove conoscenze e nuovi dati di popolazione eventualmente resi disponibili dal sistema di sorveglianza nazionale.

Bibliografia

- AAP-ACOG. Guidelines for perinatal care. Eight Edition. American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists; 2017.
- AMCLI (Associazione Microbiologi Clinici Italiani). Percorso diagnostico Infezioni a trasmissione verticale virus della rosolia. Milano: AMCLI; 2023 https://www.amcli.it/wp-content/uploads/2023/05/09_PD_ROSOLIA_def25mag2023.pdf (ultimo accesso 12/07/2023)
- Boucoiran I, Castillo E. No. 368-Rubella in pregnancy. J Obstet Gynaecol Can. 2018 Dec;40(12):1646-1656. doi: 10.1016/j.jogc.2018.07.003.
- Bouthry 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. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104708.
- Bouthry 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. doi: 10.1002/pd.4467.
- Camejo LM, Mendez MD. Rubella. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2023. Disponibile all'indirizzo: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559040/> (ultimo accesso 30/12/23).

- CDC. Serology Testing for Rubella and Congenital Rubella Syndrome (CRS). Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2023. Disponibile all'indirizzo: <https://www.cdc.gov/rubella/lab/serology.html> (ultimo accesso 01/07/2023)
- Colman S, Vernelen K, China B, Van den Bossche D, Cornelissen L, Delforge ML, Reynders M, Berth M, Depypere M, Van Gasse N, Vijgen S, Van Acker J, Boel A, Padalko E. Pitfalls of rubella serology while on the brink of elimination: evaluation of national data, Belgium, 2017. *Euro Surveill.* 2021 May;26(20):2000074. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.20.2000074.
- 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. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/effectiveness-and-cost-effectiveness-antenatal-screening-hiv-hepatitis-b-syphilis> (ultimo accesso 01/07/2023).
- ECDC. Surveillance atlas of infectious diseases. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2023. Disponibile all'indirizzo: <https://www.ecdc.europa.eu/en/surveillance-atlas-infectious-diseases> (ultimo accesso 01/07/2023).
- Filia A, Bella A, Del Manso M, Baggieri M, Marchi A, Bucci P, Magurano F, Rota MC. Morbillo & Rosolia News 2023;67:1-6.
- Filia A, Del Manso M, Rota MC, Declich S, Nicoletti L, Magurano F, Bella A. Morbillo & Rosolia News, febbraio 2016;24:1-10
- Giambi C, Del Manso M, Bella A, Filia A, Rota MC. Sorveglianza Integrata del Morbillo e della Rosolia. Rosolia Congenita e in Gravidanza News 2018;8:1-7.
- Iannazzo S. Il Nuovo Piano Nazionale di Eliminazione del Morbillo e della Rosolia Congenita. In: Convegno MoRoNet. La rete nazionale dei laboratori di riferimento per il morbillo e la rosolia; Roma 4 aprile 2019 [presentazione]. Disponibile all'indirizzo: <https://vaccinarsinpiemonte.org/assets/uploads/files/109/pnemorc-slides.pdf> (ultimo accesso 13/07/2023).
- ISS-Epicentro. Rosolia. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2019. Disponibile all'indirizzo: <https://www.epicentro.iss.it/rosolia/> (ultimo accesso 01/07/2023)
- ISS-SNLG. Gravidanza fisiologica. Aggiornamento 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (Linea Guida 20). Disponibile all'indirizzo: https://www.epicentro.iss.it/itoss/pdf/gravidanza%20fisiologica_allegato.pdf (ultimo accesso 4/12/2023)
- 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 2017a.*
- Italia. Legge 31 luglio 2017, n. 119. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 7 giugno 2017, n. 73, recante disposizioni urgenti in materia di prevenzione vaccinale. *Gazzetta Ufficiale, Serie Generale n.182, 5 agosto 2017b.*
- 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. Roma: Ministero della Salute; 2013. Disponibile all'indirizzo: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=0&codLeg=46583&parte=1%20&serie> (ultimo accesso 30/10/2023).
- Ministero della Salute. Decreto 14 ottobre 2004. Notifica obbligatoria della sindrome/infezione da rosolia congenita. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 259 del 4 novembre 2004.*

- Ministero della Salute. Decreto Ministeriale 15 dicembre 1990. Sistema informativo delle malattie infettive e diffusive. *Gazzetta Ufficiale* n. 6, 8 gennaio 1991.
- Ministero della Salute. Piano nazionale per l'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita (PNEMoRc 2010-2015). Roma: Ministero della Salute; 2011. Disponibile all'indirizzo: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1519_allegato.pdf (ultimo accesso 16/07/2023).
- Ministero della Salute. Vaccinazioni dell'età pediatrica e dell'adolescenza- Coperture vaccinali. Roma: Ministero della Salute; 2021. Disponibile all'indirizzo: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_tavole_20_10_7_file.pdf (ultimo accesso 16/07/2023).
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
- Picone O, Bouthry E, Bejaoui-Ollmann Y, Cordier AG, Nedellec S, Letourneau A, *et al.* 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. doi: 10.1016/j.jcv.2019.01.009.
- Presidenza del Consiglio dei Ministri - Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome. Intesa 2 agosto 2023. Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, 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». (Rep. atti n. 193/CSR del 2 agosto 2023). *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana Serie generale - n. 194 del 21 agosto 2023*
- 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. doi: 10.1080/21645515.2020.1771077.
- 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. doi: 10.1055/s-0032-1332797.
- Thompson KM, Odahowski CL. Systematic review of health economic analyses of measles and rubella immunization interventions. *Risk Anal*. 2016 Jul;36(7):1297-314. doi: 10.1111/risa.12331.
- UK Health Security Agency. Rubella: the green book, Chapter 28. 2013. Disponibile all'indirizzo: <https://www.gov.uk/government/publications/rubella-the-green-book-chapter-28> (ultimo accesso 10/07/2023).
- UK NSC. Antenatal screening programme - Rubella susceptibility. London: UK National Screening Committee; 2012. <https://view-health-screening-recommendations.service.gov.uk/rubella-susceptibility/> (ultimo accesso 16/07/2023).
- 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. doi: 10.1128/CVI.00032-07.
- WHO/Europe. Eleventh meeting of the European Regional Verification Commission for Measles and Rubella Elimination, 8–10 November 2022. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. 2023. Disponibile all'indirizzo <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/370182/WHO-EURO-2023-7719-47486-69809-eng.pdf?sequence=1> (ultimo accesso 10/12/2023).
- Winter AK, Moss WJ. Rubella. *Lancet*. 2022 Apr 2;399(10332):1336-46. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02691-X.

2.11. 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?

I fattori di rischio associati più frequentemente alle infezioni sessualmente trasmesse (IST) nelle donne in gravidanza sono elencati all'inizio della Sezione 2 "Screening delle infezioni in gravidanza" (Tabella 3).

Il *Treponema pallidum* è un batterio che si trasmette sessualmente per contatto diretto con le mucose genitali o tramite il sangue. L'evoluzione naturale dell'infezione prevede tre stadi successivi caratterizzati da segni e sintomi specifici (sifilide primaria, secondaria e terziaria), intervallati da una fase asintomatica tra il secondo e il terzo stadio (sifilide latente precoce o tardiva).

La trasmissione della malattia può avvenire anche per via verticale dalla madre infetta al feto attraverso la placenta (sifilide congenita, SC) o al neonato durante il passaggio nel canale del parto in presenza di lesioni attive (sifilide connatale) (Lin *et al.*, 2018; ISS-EpiCentro, 2019).

La trasmissione materno-fetale può avvenire in qualunque epoca della gravidanza con una frequenza complessiva pari a 60-80%. Il rischio di trasmissione aumenta con il progredire dell'epoca gestazionale ed è più alto nelle madri infette allo stadio primario o secondario di malattia (60-90%) per poi decrescere progressivamente negli stadi successivi (40% nelle donne con sifilide latente precoce e <10% nelle donne con sifilide latente tardiva) (Lin *et al.*, 2018; ISS-EpiCentro, 2019; Tzialla *et al.*, 2022).

L'epoca gestazionale e lo stadio della malattia materna al momento della trasmissione materno-fetale condizionano le manifestazioni feto-neonatali: tanto più precoci sono l'epoca di gestazione e lo stadio dell'infezione materna, tanto peggiori saranno gli esiti feto-neonatali (Lin *et al.*, 2018; ISS-EpiCentro, 2019; Tzialla *et al.*, 2022).

Circa i due terzi dei neonati con SC sono asintomatici alla nascita, ma la maggioranza manifesta i segni dell'infezione – lesioni cutanee, linfadenopatia, epatosplenomegalia, alterazione dei processi di ossificazione, interessamento del sistema nervoso e alterazioni oculari e dentarie – nelle prime settimane di vita (Kingston *et al.*, 2016; Tzialla *et al.*, 2022).

Oltre alle manifestazioni neonatali caratteristiche, la sifilide non trattata in gravidanza comporta un aumentato rischio di morbosità e mortalità feto-neonatali: aborto tardivo, morte intrauterina, morte neonatale, parto pretermine, basso peso alla nascita (Qin *et al.*, 2014; ISS-EpiCentro, 2019; Tzialla *et al.*, 2022).

Negli Stati Uniti, nel 2022, sono stati segnalati 3.761 casi di SC, di cui 231 (6%) nati morti e 51 (1%) morti infantili. La proporzione di casi di SC attribuibile alla mancata esecuzione di test

tempestivi e alla mancata somministrazione di un trattamento adeguato è stata stimata pari a 90% (McDonald *et al.*, 2023).

Epidemiologia

La sifilide è l'IST di origine batterica più diffusa nel mondo, dopo quelle da *Chlamydia trachomatis* e da *Neisseria gonorrhoea* (ISS-EpiCentro, 2019).

L'“Annual Epidemiological Report” di ECDC, utilizzando i dati raccolti nel 2019 dal sistema di sorveglianza europeo, *The European Surveillance System* (TESS), attivo in 29 Paesi, ha riportato 35.039 casi confermati di sifilide. È stato riportato un tasso di notifica di 7,4 casi ogni 100.000 abitanti e i tassi più elevati sono stati evidenziati in Irlanda, Islanda, Malta, Regno Unito e Spagna (ECDC, 2022a).

Informazioni sullo stadio della malattia sono disponibili per 13 Paesi, con una prevalenza degli stadi primario e secondario, rispettivamente, del 34% e del 25% dei casi notificati.

La maggior parte dei casi di sifilide è stata osservata nei sottogruppi di popolazione di età 25-34 anni e ≥45 anni. Il tasso di notifica è risultato circa nove volte maggiore nella popolazione maschile (12,8 casi ogni 100.000 abitanti, n. 26.910) rispetto a quella femminile (1,5 casi ogni 100.000 abitanti, n. 3.135), con un picco osservato negli uomini di età compresa tra 25 e 34 anni (31 casi ogni 100.000 abitanti). Nella popolazione maschile l'incremento continuo delle notifiche di sifilide osservato dal 2010 al 2019 è stato determinato dall'incremento dei casi di sifilide nei MSM (ECDC, 2022a).

Nel 2019, secondo i dati riportati da TESSy, sono stati osservati 72 casi confermati di SC in 13 Paesi dell'Unione Europea/Area Economica Europea (12 Paesi hanno riportato nessun caso), con tasso nazionale variabile da 0,3 (n. 1) casi a 60 (n. 37) casi ogni 100.000 abitanti; dato complessivamente in aumento per il secondo anno consecutivo dal 2010 e, almeno in parte, attribuibile all'aumento dei casi rilevato in Bulgaria (ECDC, 2022b).

In Italia sono stati accertati 6500 casi di sifilide nel 2021 e 10548 casi nel 2022 (ECDC, 2023).

Il sistema di sorveglianza sentinella delle IST – basato su centri clinici dislocati sul territorio nazionale – ha segnalato, nel periodo 1° gennaio 1991 - 31 dicembre 2021, 10.022 nuovi casi di sifilide primaria e secondaria (I-II), di cui 91,7% (n. 9.189) in uomini e 8,3% (n. 833) in donne. L'età mediana dei soggetti con sifilide I-II è stata di 36 anni (IQR 29-45). In particolare, le diagnosi di sifilide I-II sono risultate più frequenti nei soggetti di età uguale o maggiore a 45 anni (9,2%). Il 58,2% dei soggetti con sifilide I-II ha riferito di aver avuto da due a cinque partner sessuali nei sei mesi precedenti la diagnosi; il 60,8% dei casi di sifilide I-II sono stati segnalati in MSM. Il sistema ha registrato un andamento relativamente stabile fino al 2000. Dopo il 2000 i casi di sifilide I-II hanno evidenziato un aumento rilevante: nel 2005 si è osservato un aumento delle diagnosi di circa cinque volte rispetto al 2000 e un nuovo picco nel 2016. Dal 2016 al 2020, si è osservata una riduzione dei casi del 23% e un successivo picco nel 2021 sovrapponibile a quello del 2016. Solo tra gli MSM si è rilevato un picco nel 2021 più alto del 10% rispetto a quello del 2016) (Salfa *et al.*, 2023).

Il medesimo sistema di sorveglianza sentinella delle IST – basato su centri clinici dislocati sul territorio nazionale – ha segnalato, dal 1° gennaio 1991 al 31 dicembre 2021, 12.151 nuovi casi di sifilide latente, di cui il 67,1% (n. 8.159) in uomini e il 32,9% (n. 3.992) in donne. L'età mediana dei soggetti con sifilide latente è stata di 39 anni (IQR 30-50). In particolare, le diagnosi di sifilide

latente sono risultate più frequenti nei soggetti di età uguale o maggiore a 45 anni (15,2%). Il 31,5% dei soggetti con sifilide latente ha riferito di aver avuto da due a cinque partner sessuali nei sei mesi precedenti la diagnosi e il 72,3% dei casi di sifilide latente sono stati segnalati in eterosessuali. Il sistema ha registrato un andamento in decremento dal 2004 al 2021, solo tra gli MSM si è osservato un aumento dei casi fino al 2021 (Salfa *et al.*, 2023).

Non sono disponibili dati nazionali di incidenza della sifilide in gravidanza. Uno studio condotto nella provincia di Trento in una popolazione di 38.712 donne in gravidanza ha riportato 112 casi di sifilide, risultato dell'offerta dello screening universale dal 2007 al 2014 (aderenza del 99,3% del campione) (Dalmartello *et al.*, 2019).

Nel 2019 il sistema di sorveglianza europeo ha riportato un tasso di sifilide congenita pari a 1 caso ogni 100.000 nati vivi (n. 4), in riduzione rispetto al 2018 (1,6 casi ogni 100.000 nati vivi, n. 7) e invariato rispetto al 2015 (ECDC, 2022b).

I fattori di rischio di infezione da *T. pallidum* sono principalmente legati al comportamento sessuale: essere MSM, avere rapporti sessuali con uso non corretto e incostante di contraccettivi di barriera, avere o aver avuto multipli partner sessuali, avere un nuovo partner, l'anamnesi propria o del partner positiva per IST, essere sieropositivi per HIV, assumere la profilassi pre-esposizione per la prevenzione di HIV, utilizzare network o applicazioni d'incontri online per la ricerca di partner sessuali e offrire rapporti sessuali in cambio di denaro o droga. Altri fattori di rischio sono identificati nelle situazioni di vulnerabilità sociale e di difficile accesso ai servizi sanitari quali povertà, detenzione carceraria propria o del partner, instabilità abitativa, essere senza fissa dimora, appartenere ad una minoranza etnica, essere un immigrato o un rifugiato e abusare di alcol e droghe (ECDC, 2019; ECDC, 2022a; Salfa *et al.*, 2023).

Interventi di prevenzione

La prevenzione primaria della sifilide, analogamente alle altre IST, avviene attraverso il corretto utilizzo di adeguate precauzioni, come l'uso di preservativi maschili o femminili a ogni rapporto sessuale vaginale o l'uso di preservativi maschili durante i rapporti anali; l'uso di preservativi per coprire il pene o di un tessuto in lattice o plastica (*dental dam*) per coprire i genitali femminili in caso di rapporto sessuale orale; la non condivisione di giocattoli sessuali o il loro accurato lavaggio dopo l'uso e la loro copertura con un nuovo preservativo prima che un altro individuo li utilizzi (NHS, 2022). Attenzione deve essere posta alle lesioni sifilitiche non coperte dai contraccettivi di barriera, evitandone il contatto. I rapporti sessuali dovrebbero essere evitati in caso di infezione propria o del partner sino al completamento del ciclo di terapia e alla dimostrazione della sua efficacia. In considerazione della possibilità di trasmissione ematica della sifilide deve essere evitata la condivisione degli aghi in caso di utilizzo di droghe per via endovenosa (NHS, 2022).

Ulteriori strategie per la riduzione del rischio di infezione sono la riduzione del numero dei partner, il consumo consapevole di alcool e l'astensione dall'uso di sostanze stupefacenti (Salfa *et al.*, 2023).

Per la prevenzione secondaria i CDC raccomandano l'esecuzione dello screening sierologico a tutte le donne in gravidanza alla prima visita prenatale, ai MSM sessualmente attivi, ai conviventi sessualmente attivi di persone affette da HIV e a tutti coloro che assumono la profilassi pre-esposizione per la prevenzione di HIV (Tabella 1).

Tabella 1. Sifilide: raccomandazioni in gravidanza di agenzie di salute pubblica o società scientifiche estere per anno e Paese

Paese/Organizzazione (rif.)	Raccomandazione
Canada Public Health Agency (PHAC, 2022)	- Screening a tutte le donne in gravidanza nel primo trimestre o alla prima visita prenatale - Se fattori di rischio, ripetizione dello screening tra 28 e 32 settimane di gestazione e al parto. - Se rischio persistente di infezione considerare di ripetere lo screening più frequentemente - A tutte le donne se episodio di morte intrauterina oltre le 20 settimane di gestazione
Europa EADV (Janier <i>et al.</i>, 2021)	- Screening a tutte le donne in gravidanza alla prima visita prenatale - Se fattori di rischio, ripetizione dello screening nel terzo trimestre (tra 28 e 32 settimane di gestazione) e al parto - Al parto se nessuna determinazione sierologica precedente
USA ACOG (ACOG, 2021)	- Screening a tutte le donne in gravidanza alla prima visita prenatale - Se fattori di rischio, ripetizione dello screening al parto
USA AHRQ (Lin <i>et al.</i>, 2018)	Screening a tutte le donne in gravidanza alla prima visita prenatale
USA CDC (Workowski <i>et al.</i>, 2021)	- Screening a tutte le donne in gravidanza alla prima visita prenatale - Se fattori di rischio, ripetizione dello screening nel terzo trimestre (a 28 settimane di gestazione) e al parto - A tutte le donne se episodio di morte intrauterina oltre le 20 settimane di gestazione - Al parto se nessuna determinazione sierologica precedente

L'anamnesi riguardante comportamenti sessuali a rischio e il trattamento del partner dovrebbe essere raccolta per valutare il rischio infettivo (Workowski *et al.*, 2021).

Per le donne in gravidanza viene raccomandato di ripetere lo screening nel terzo trimestre (dopo le 28 settimane di gestazione) e al parto se vivono in comunità a elevata prevalenza di sifilide o in condizioni di aumentato rischio di infezione durante la gravidanza, ovvero in caso di multipli partner sessuali, offerta di rapporti sessuali in cambio di denaro o droga, associazione tra sesso e uso di droghe, uso di eroina e metanfetamina, accesso tardivo (dal secondo trimestre di gravidanza) o nessun accesso ai servizi di assistenza prenatale, detenzione carceraria della donna o del partner e instabilità abitativa. In caso di assenza di precedente determinazione sierologica, lo screening per sifilide dovrebbe essere offerto al momento del parto (Workowski *et al.*, 2021; Janier *et al.*, 2021).

ACOG raccomanda lo screening unicamente alle donne in gravidanza offrendolo universalmente alla prima visita prenatale e, se presenti fattori di rischio, anche al momento del parto (ACOG, 2021) (Tabella 1).

Le linee guida di *Public Health Agency of Canada* (PHAC) “Canadian guidelines on sexually transmitted infections” raccomandano lo screening per sifilide alle persone con fattori di rischio e a tutte le donne in gravidanza nel primo trimestre o alla prima visita prenatale. In gravidanza è raccomandata la ripetizione dello screening tra le 28 e le 32 settimane di gestazione e al parto per le donne con fattori di rischio per infezione o re-infezione e per quelle che vivono in aree ad alta prevalenza di sifilide. Nelle donne in gravidanza con rischio persistente di infezione dovrebbe essere valutata la possibilità di ripetere lo screening più frequentemente (PHAC, 2022) (Tabella 1).

In caso di Morte Endouterina del Feto (MEF) le indicazioni sono diverse: il test sierologico per sifilide viene raccomandato in tutte le donne con un episodio di MEF successiva alle 20 settimane di gestazione (PHAC, 2022); il test viene raccomandato solo in presenza di sospetto clinico e/o placentare di sifilide (Fondazione Confalonieri Ragonese, 2023).

Non sono disponibili in commercio test di amplificazione degli acidi nucleici (NAAT) per il rilevamento diretto del *T. pallidum*. Pertanto, lo screening della sifilide richiede l'utilizzo di test sierologici per la diagnosi presuntiva.

La diagnosi sierologica di infezione luetica può essere eseguita con due tipi di test: (i) test treponemici che evidenziano anticorpi diretti contro antigeni specifici di *T. pallidum* (TPHA), e (ii) test non treponemici che evidenziano anticorpi diretti contro antigeni lipoidi rilasciati dai tessuti danneggiati durante l'infezione (qualitativi o quantitativi, VDRL e RPR, rispettivamente).

L'utilizzo di un solo tipo di test è insufficiente per la diagnosi e può esitare in risultati falsi negativi in persone affette da sifilide primaria e falsi positivi in persone non affette o precedentemente trattate per sifilide. Nell'ambito dei programmi di screening i test treponemici immunometrici/immunoenzimatici (ELISA o EIA o CLIA o CMIA o ECLIA), non operatore dipendenti, rappresentano i test di prima scelta. TPHA e RPR dovrebbero essere utilizzati come *reflex*, cioè solo in caso di positività del test immunometrico/immunoenzimatico, al fine di confermare o meno la diagnosi e di permettere di definire al meglio lo stato di attività dell'infezione. I test di screening possono essere utilizzati ricorrendo a due algoritmi diversi, quello tradizionale basato su test non treponemico, preferibilmente quantitativo (RPR e VDRL) e l'algoritmo inverso basato sull'uso di test treponemici, utilizzando un test immunometrico/immunoenzimatico automatizzato (ELISA o EIA o CLIA o CMIA o ECLIA) e non operatore dipendente come il TPHA. I test di screening dovrebbero essere basati sulla ricerca di anticorpi totali in modo da rilevare quadri laboratoristici associati ad infezioni molto recenti o molto remote.

Aspetti regolatori, documenti di indirizzo e sistema di sorveglianza in Italia

In Italia lo screening sierologico per sifilide (esteso anche al partner) è raccomandato unicamente alla prima visita prenatale e alla fine della gravidanza mediante test treponemico (ISS-EpiCentro 2019; ISS-SNLG, 2011). L'esame è compreso nelle prestazioni specialistiche per il controllo della gravidanza fisiologica escluse dalla partecipazione al costo (DPCM 12 gennaio 2018 all.to 10b). (Italia, 2017).

La sifilide è una IST soggetta a notifica obbligatoria sulla base del Decreto Ministeriale 7 marzo 2022 “Revisione del sistema di segnalazione delle malattie infettive (PREMAL)” (Ministero della Salute, 2022). A causa di un incompleto rispetto dell'obbligatorietà di notifica, il sistema di sorveglianza si avvale dei dati provenienti dal Sistema di sorveglianza sentinella delle IST basato

su centri clinici pubblici specializzati nella diagnosi e nella cura delle IST (DPCM 3 marzo 2017) (Italia, 2017b) e coordinato dal COA dell'ISS (Salfa *et al.*, 2023).

Trattamenti di provata efficacia

Il trattamento della sifilide consiste nella somministrazione di penicillina G. Non sono disponibili prove di efficacia di uno specifico schema terapeutico nelle donne in gravidanza e il regime di trattamento dovrebbe essere quello raccomandato secondo lo stadio dell'infezione (Workowski *et al.*, 2021).

In gravidanza, in caso di diagnosi di sifilide primaria, secondaria o latente precoce, è consigliata una somministrazione aggiuntiva di 2,4 milioni di unità di penicillina G intramuscolo a una settimana di distanza dalla precedente. Il medesimo dosaggio è consigliato in caso di reperto ultrasonografico suggestivo di infezione placentare o fetale dopo la somministrazione della prima dose. In caso di sifilide latente tardiva l'intervallo ottimale tra le dosi dovrebbe essere di 7 giorni, intervalli superiori a 9 giorni determinano la ripetizione dell'intero ciclo terapeutico (Workowski *et al.*, 2021).

L'efficacia del trattamento con penicillina G è di circa il 100% nelle donne in gravidanza (Alexander *et al.*, 1999). L'efficacia nella prevenzione della sifilide congenita è pari al 98%, il trattamento può risultare inefficace in caso di parto entro 30 giorni dalla terapia (Alexander *et al.*, 1999; Workowski *et al.*, 2021).

Non sono raccomandati altri composti antibiotici nelle donne in gravidanza affette da sifilide, anche in presenza di allergia alle penicilline. La penicillina è un farmaco sicuro con esiti avversi gravi (es. anafilassi) raramente documentati. La reazione di *Jarisch-Herxheimer* – che si verifica nelle donne affette da sifilide a elevata carica batterica dopo qualsiasi terapia antimicrobica, sebbene più comunemente con le penicilline, e che può determinare travaglio precoce, sofferenza fetale o morte intrauterina – non è considerata motivo di sospensione del trattamento (Lin *et al.*, 2018; Workowski *et al.*, 2021).

Non vi è indicazione al taglio cesareo elettivo se non in presenza di lesioni sifilitiche attive nel canale vaginale in donne prossime al parto (Tzialla *et al.*, 2022).

Interpretazione delle prove

Lo screening della sifilide non è stato considerato nella linea guida sull'assistenza prenatale di NICE (NICE, 2021). È stata quindi condotta una revisione sistematica di revisioni sistematiche sullo screening della sifilide ed è stata selezionata, quale documento di riferimento, la revisione sistematica di AHRQ “Screening for syphilis infection in pregnant women: a reaffirmation evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force” (Lin *et al.*, 2018). Successivamente, è stata condotta una revisione rapida della letteratura con limiti temporali 01/01/2017 – 31/12/2023 (Materiali supplementari). La revisione rapida della letteratura non ha identificato alcuno studio, pubblicato successivamente agli studi già inclusi nella revisione sistematica di AHRQ, di valutazione comparativa dell'efficacia dello screening della sifilide offerto a tutte le donne in gravidanza rispetto ad una popolazione di donne in gravidanza selezionate sulla base dei fattori di rischio (Lin *et al.*, 2018). Il processo di screening e selezione degli studi è descritto in Figura 1 (Page *et al.*, 2021).

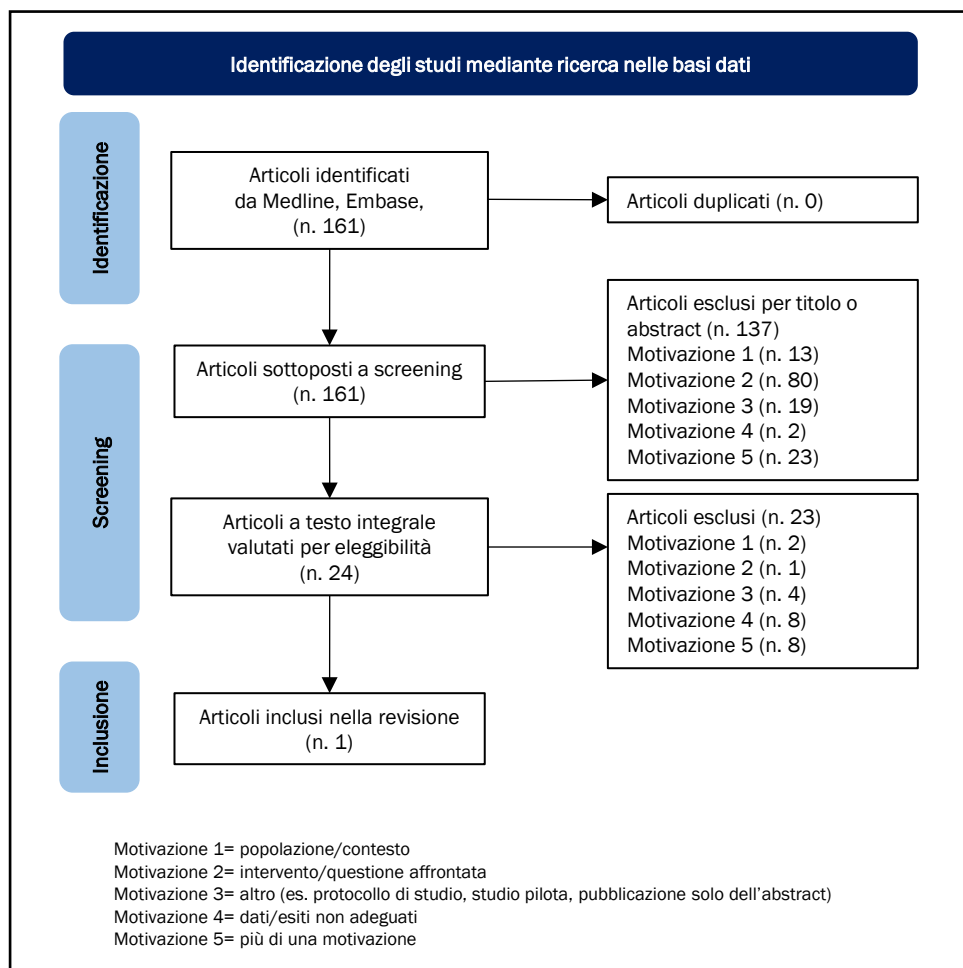


Figura 1. QUESITI 2.11 Sifilide: diagramma di flusso del processo di selezione degli studi

Le prove disponibili sull'efficacia dello screening universale sono riconducibili ad uno studio osservazionale, incluso nella revisione sistematica di AHQR, condotto in 2.441.237 donne in gravidanza in una popolazione ad alta incidenza di sifilide (Qin *et al.*, 2014). L'offerta dello screening della sifilide con algoritmo tradizionale ha permesso di ridurre i casi di SC dal 11,7% al 3,2% e di ridurre gli eventi avversi ostetrici dal 42,7% al 19,2%.

La revisione rapida della letteratura ha identificato uno studio, pubblicato successivamente alla revisione sistematica di AHQR (Lin *et al.*, 2018), di valutazione del rapporto beneficio/danno della ripetizione dello screening della sifilide nel terzo trimestre di gravidanza (Huntington *et al.*, 2020). Lo studio – una analisi costo/efficacia su dati del Regno Unito, applicata a una popolazione ipotetica di 725.891 donne in gravidanza con prevalenza di sifilide di 0,04% e incidenza di 1,7 casi ogni 100.000 – ha stimato, associata alla ripetizione dello screening nel terzo

trimestre, una riduzione dei casi di SC (5,5 casi), di parto pretermine (2 casi), di morte neonatale (0,1 casi) e di morte endouterina (0,3 casi) in un anno. Il modello analizzato da Huntington *et al.* è risultato costo-efficace quando applicato a popolazioni di donne in gravidanza con incidenza di sifilide di almeno 5 casi ogni 100.000 donne.

I potenziali danni psicologici di uno screening universale comprendono risultati falsi positivi e negativi e lo stigma e l'ansia in caso di risultato positivo. La revisione sistematica di AHRQ include sei studi che hanno riportato i danni, limitatamente alla frequenza di falsi positivi e negativi, conseguenti allo screening per la sifilide con test treponemici e non-treponemici (Lin *et al.*, 2018). Fra le persone positive ai test treponemici EIA e *Chemiluminescence Immuno-Assay* (CIA) si osserva una frequenza di falsi positivi compresa tra 46,5% e 88,2% nel confronto con i risultati di due ulteriori test treponemici o non treponemici (Boonchaoy *et al.*, 2016; Mmaje *et al.*, 2015; Henrich *et al.*, 2011; Wang *et al.*, 2016). Due studi hanno rilevato, rispettivamente, l'assenza di falsi negativi dei test treponemici CIA e *Treponema pallidum particle agglutination* (TPPA) (Wellinghausen *et al.*, 2011) e il 2,9% di falsi negativi del test non-treponemico RPR per effetto del fenomeno prozona (Liu *et al.*, 2014).

Né la revisione di AHRQ (Lin *et al.*, 2018), né la successiva revisione rapida condotta per questa linea guida hanno identificato studi che valutassero i danni psicologici, come l'ansia, conseguenti allo screening o effetti dello screening sul cambiamento dei comportamenti a rischio o sulla percezione del rischio.

Raccomandazione

1. Lo screening sierologico della sifilide con test treponemici immunometrici/immunoenzimatici per la ricerca degli anticorpi (ELISA o EIA o CLIA o CMIA) deve essere offerto a tutte le donne in gravidanza alla prima visita prenatale e nel terzo trimestre. In caso di positività del test immunometrico/immunoenzimatico devono essere sempre offerti come *reflex* un test treponemico (TPHA) e successivamente un test non treponemico quantitativo (RPR o VDRL), al fine di confermare la diagnosi e definire lo stato di attività della malattia.

(raccomandazione forte, qualità delle prove molto bassa).

La Raccomandazione 1 è sostenuta dalla disponibilità di trattamenti con favorevole rapporto benefici/danni per la terapia della sifilide in gravidanza.

Bibliografia

- ACOG. Chlamydia, gonorrhea, and syphilis. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2021. Disponibile all'indirizzo: <https://www.acog.org/womens-health/faqs/chlamydia-gonorrhea-and-syphilis> (ultimo accesso 20/09/2023)
- 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. doi: 10.1016/s0029-7844(98)00338-x.

- 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. doi: 10.1080/14767058.2018.1424822.
- ECDC. Congenital syphilis. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2019. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2022b. Disponibile all'indirizzo: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/congenital-syphilis-annual-epidemiological-report-2019> (ultimo accesso 20/9/2023)
- 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. Disponibile all'indirizzo: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/syphilis-and-congenital-syphilis-europe-review-epidemiological-trends-2007-2018>. (ultimo accesso 20/09/2023)
- ECDC. Syphilis. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2019. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2022a. Disponibile all'indirizzo: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/syphilis-annual-epidemiological-report-2019> (ultimo accesso 20/9/2023)
- Fondazione Confalonieri Ragonese. Gestione della morte endouterina fetale (MEF). Prendersi cura della natimortalità. Milano: Fondazione Agoi; 2023. Disponibile all'indirizzo: <https://www.agoi.it/media/8827/17-raccomandazioni-mef-definitiva-7-febbraio-2023-min.pdf> (ultimo accesso 20/09/2023)
- 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. doi: 10.1097/OLQ.0b013e31822e60e1.
- 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. doi: 10.1136/bmjopen-2020-038505.
- ISS-EpiCentro. Sifilide. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2019. Disponibile all'indirizzo: <https://www.epicentro.iss.it/sifilide/> (ultimo accesso 20/09/2023).
- ISS-SNLG. Gravidanza fisiologica. Aggiornamento 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (Linea Guida 20). Disponibile all'indirizzo: https://www.epicentro.iss.it/itoss/pdf/gravidanza%20fisiologica_allegato.pdf (ultimo accesso 4/12/2023)
- 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 2017a.
- Italia. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 3 marzo 2017. Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie. *Gazzetta Ufficiale, Serie Generale* n.109, 12 maggio 2017b.
- 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. doi: 10.1111/jdv.16946.
- Kingston M, French P, Higgins S, McQuillan O, Sukthankar A, Stott C, *et al*. UK national guidelines on the management of syphilis 2015. *Int J STD AIDS*. 2016 May;27(6):421-46. doi: 10.1177/0956462415624059.

- 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 [Internet]. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018 Sep. (Evidence Synthesis, No. 167.)
- 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. doi: 10.1093/cid/ciu325.
- McDonald R, O'Callaghan K, Torrone E, Barbee L, Grey J, Jackson D, *et al*. Vital signs: missed opportunities for preventing congenital syphilis - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023 Nov 17;72(46):1269-1274. doi: 10.15585/mmwr.mm7246e1.
- Ministero della Salute. Decreto 7 marzo 2022. Revisione del sistema di segnalazione delle malattie infettive (PREMAL). *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n.82 del 7-4-2022.
- 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. doi: 10.1093/cid/civ445.
- NHS. Health A to Z. Syphilis. National Health Service; 2022. Disponibile all'indirizzo: <https://www.nhs.uk/conditions/syphilis/> (ultimo accesso 20/09/2023)
- NICE. Antenatal care. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2021. (NG201).
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
- PHAC. Canadian guidelines on sexually transmitted infections. Ottawa, ON: Public Health Agency of Canada; 2022. Disponibile all'indirizzo: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/infectious-diseases/sexual-health-sexually-transmitted-infections/canadian-guidelines/syphilis.html> (ultimo accesso 20/09/2023).
- 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. doi: 10.1371/journal.pone.0102203.
- 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* 2023;36(5):3-39
- 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. doi: 10.3109/23744235.2015.1044465.
- Wellinghausen N, Diitenberger 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):1375-7. doi: 10.1515/CCLM.2011.643.
- 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. doi: 10.15585/mmwr.rr7004a1.
- Yang J, Zeng XM, Men YL, Zhao LS. Elective caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to child transmission of hepatitis B virus--a systematic review. *Virol J*. 2008 Aug 28;5:100. doi: 10.1186/1743-422X-5-100.

2.12. 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?

Lo *Streptococcus agalactiae* (Streptococco β -emolitico di gruppo B, SGB) è un batterio Gram positivo facoltativo; l'intestino ne rappresenta il serbatoio e può colonizzare il tratto genitourinario femminile.

Le donne in gravidanza possono essere portatrici di SGB senza presentare sintomi, pertanto, la sola presenza di SGB nella regione vagino-rettale non rappresenta una condizione patologica per la donna.

La colonizzazione della regione vagino-rettale può avvenire cronicamente (36%), transitoriamente (20%) o in modo intermittente (15%) nelle donne in gravidanza (Tzialla *et al.*, 2022) e si può associare a infezioni materne del tratto genito-urinario e del liquido amniotico, a endometriti, parto pretermine e natimortalità (ACOG, 2020). In particolare, lo SGB è responsabile del 20-25% delle batteriurie sintomatiche nelle donne in gravidanza ospedalizzate e di 3,8 casi di sepsi ogni 10.000 donne in gravidanza (Hall *et al.*, 2017).

Lo SGB può essere trasmesso verticalmente al parto o, precedentemente, per migrazione ascendente dalla vagina all'utero o per invasione attraverso le membrane amniotiche intatte (Hasperhoven *et al.*, 2020).

La colonizzazione materna da SGB aumenta di 29 volte il rischio di infezione neonatale precoce (*Early Onset Disease*, EOD). Circa il 50% dei neonati nati da madre colonizzata non sottoposta a Profilassi Antibiotica Intra-partum (PAI) risulta colonizzato, di questi l'1-2% svilupperà un'infezione precoce da SGB, percentuale che cresce al 15% nei nati pretermine (Tzialla *et al.*, 2022).

La EOD da SGB è la più frequente causa di sepsi neonatale precoce, si manifesta entro la prima settimana di vita, nel 94,7% nelle prime 48 ore, con una mortalità pari a 6,9% (19,2% nei nati pretermine e 2,1% nei nati a termine) e sequele in 6% dei casi (Tzialla *et al.*, 2022).

La EOD da SGB si manifesta come batteriemia senza focus nella maggior parte dei casi (83-84%), altre manifestazioni includono la meningite (4,9-9,5%), lo shock settico (1%) e la polmonite (6-7%) (Tzialla *et al.*, 2022).

Le infezioni neonatali tardive (oltre la prima settimana di vita) da SGB rappresentano condizioni a trasmissione orizzontale le cui fonti più frequenti possono essere il personale ospedaliero e la

madre. Sono strettamente correlate all'età gestazionale e si manifestano principalmente con batteriemia senza focus (61-65%) e meningite (31,4%). La mortalità è pari a 5,4% nella prima circostanza, pari a 9,7% in caso di meningite (Tzialla *et al.*, 2022).

Epidemiologia

Non sono noti dati di incidenza e prevalenza della colonizzazione da SGB nella popolazione generale. IDSA riporta una prevalenza di colonizzazione da SGB nelle donne in gravidanza pari a 19,2% (IC95% 17,7-20,7) a livello globale (Russell *et al.*, 2017). Una revisione sistematica (n. 299.924 donne in 85 Paesi del mondo) ha osservato frequenze variabili nelle diverse aree geografiche con tassi di colonizzazione da SGB nelle donne in gravidanza è del 22,2% (IC95% 19,1-25,4) in Europa settentrionale, del 23,0% (IC95% 19,2-26,8) in Europa orientale, del 17,6% (IC95% 14,5-20,8) in Europa meridionale e del 19,5% (IC95% 13,9-25,1) in Europa occidentale (Russell *et al.*, 2017).

Uno studio multicentrico condotto in otto Paesi europei dal 2008 al 2010 ha riportato 153 casi di infezione neonatale invasiva da GBS, 82 dei quali a esordio precoce. La colonizzazione materna da SGB era stata valutata nel 40,2% (n. 33) dei casi di EOD e risultata positiva nel 48,5% dei casi (n. 16) (Lohrmann *et al.*, 2022).

In Italia non sono disponibili dati nazionali di incidenza della colonizzazione da SGB nelle donne in gravidanza.

Dal 2003, tutti i punti nascita della Regione Emilia-Romagna e, su base volontaria, altri centri nascita del Paese contribuiscono al Sistema di sorveglianza attiva delle infezioni invasive neonatali da SGB che prevede la segnalazione dei casi al Dipartimento di Malattie Infettive dell'ISS e la spedizione del ceppo batterico per la caratterizzazione microbiologica. Nel quadriennio 2015-2018 sono stati segnalati 145 casi di infezione invasiva neonatale, 51 casi di infezione precoce e 94 casi di infezione tardiva. Il test per la ricerca dello SGB era stato eseguito in 87% dei casi di infezione neonatale e risultato positivo nel 33,4% delle infezioni precoci e nel 54,9% delle infezioni tardive. Nel 15,7% le partorienti non avevano ricevuto la PAI pur essendo indicata. In base ai dati di incidenza dell'Emilia-Romagna, si stima che in Italia ci siano circa 300 casi di infezione invasiva neonatale da SGB ogni anno (Lindh *et al.*, 2020).

In uno studio di coorte retrospettivo *area-based*, GBS Prevention Working Group Emilia-Romagna ha riscontrato 100 casi di infezione tardiva con un'incidenza pari a 0.43 casi ogni 1000 nati vivi dal 2003 al 2010 (Berardi *et al.*, 2013) e 27 casi di infezione precoce da SGB con un'incidenza pari a 0.18 casi ogni 1000 nati vivi dal 2009 al 2012 (Berardi *et al.*, 2016).

Oltre alla colonizzazione vagino-rettale materna da SGB al termine della gravidanza e al parto, tra i fattori di rischio per lo sviluppo di infezione neonatale invasiva da SGB sono inclusi la rottura prolungata delle membrane amniotiche, la sospetta infezione materna intra-partum, compresa la sospetta corioamnionite, la giovane età materna, l'etnia nera, l'aver un esame culturale positivo per GBS durante la gravidanza (es: urinocoltura e/o tampone vagino-rettale), l'aver avuto un precedente figlio affetto da EOD da SGB, il parto pretermine (<37 settimane di gestazione), il peso alla nascita <1500 g e l'iperpiressia $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (ACOG, 2020; RCOG, 2017).

L'urinocoltura positiva per SGB eseguita a qualsiasi trimestre di gravidanza e a qualsiasi carica batterica è considerata equivalente a una colonizzazione vagino-rettale ad alta carica batterica (ACOG, 2020).

L'aver avuto un precedente neonato affetto da infezione invasiva da SGB, la colonizzazione da SGB a partire dalla 36^a settimana di gestazione (a meno che non si effettui un parto cesareo prima dell'inizio del travaglio a membrane amniotiche intatte), la batteriuria da SGB riscontrata a qualunque epoca di gestazione, o, in caso di colonizzazione da SGB non nota, il parto pretermine, la prolungata rottura delle membrane amniotiche (≥ 18 ore), il rialzo termico in travaglio ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), la positività intra-partum per SGB al test di amplificazione degli acidi nucleici (NAAT) e la colonizzazione da SGB in una precedente gravidanza rappresentano indicazioni alla PAI (ACOG, 2020; RCOG, 2017).

Interventi di prevenzione

Prevenzione della colonizzazione materna da SGB

Lavorare come operatore sanitario, avere un buono stato socioeconomico, essere sovrappeso o obesi, essere di etnia africana, avere scarsa igiene personale e rapporti sessuali frequenti sono condizioni associate alla colonizzazione da SGB (Stapleton *et al.*, 2005; Foxman *et al.*, 2007; Le Doare *et al.*, 2013).

Attualmente, non si è in grado di definire con certezza se vi siano azioni efficaci per prevenire la colonizzazione da SGB in gravidanza.

Vaccini per la prevenzione della colonizzazione materna e neonatale sono attualmente in fase di studio (RCOG, 2017; Stephens *et al.*, 2023).

Prevenzione della colonizzazione/infezione neonatale da SGB

La prevenzione della colonizzazione/infezione nel neonato si attua mediante la PAI.

L'ACOG raccomanda lo screening mediante tampone vagino-rettale tra le 36⁺⁰ e 37⁺⁷ settimane di gestazione. Il campione per la coltura deve essere ottenuto utilizzando un unico tampone nella parte inferiore della vagina (vicino all'introito) senza utilizzare lo speculum e poi nel retto. La finestra temporale entro la quale effettuare lo screening per ottenere risultati validi è di 5 settimane e, quindi, comprende tutti i parti fino a 41⁺⁰ settimane di gestazione (ACOG, 2020).

L'auto-raccolta del campione produce risultati simili a quelli ottenuti dagli operatori sanitari in caso di adeguata istruzione delle donne in gravidanza (ACOG, 2020).

RCOG, considerando lo scarso valore predittivo dello screening rispetto allo sviluppo di infezione da SGB nel neonato, il rischio di somministrazione inappropriata di antibiotici e il possibile aumento dei rischi correlati come antibiotico-resistenza e anafilassi, raccomanda di effettuare la PAI solo sulla base dei fattori di rischio, senza testare la colonizzazione per SGB (RCOG, 2017).

Attualmente, l'esame colturale è lo standard per l'esecuzione dello screening antepartum per la colonizzazione da SGB. Al fine di massimizzare l'identificazione di SGB nelle colture il campione viene incubato in un brodo di arricchimento prima dell'inoculazione su piastre di coltura agar.

Il test di amplificazione degli acidi nucleici (NAAT) su brodo selettivo arricchito può essere utilizzato come metodo aggiuntivo o alternativo alla coltura tradizionale. I tassi di rilevazione di SGB con il NAAT sono equivalenti a quelli dello screening basato sulle colture o migliori quando

il NAAT è preceduto da una fase di incubazione di 18-24 ore in brodo di arricchimento. Escludendo la fase di incubazione, il test NAAT può essere utilizzato come test rapido al momento del travaglio con sensibilità molto variabile e tassi di fallimento del 7-10% circa. Inoltre, il test NAAT non fornisce indicazioni circa la sensibilità agli antibiotici, particolarmente importante in caso di allergia alla penicillina.

Attualmente, l'approccio che contempla il solo test NAAT intra-partum non ha dimostrato di poter sostituire adeguatamente lo screening prenatale con metodo colturale a 36⁺⁰-37⁺⁶ settimane di gestazione.

Aspetti regolatori, documenti di indirizzo e sistema di sorveglianza

In Italia lo stato di colonizzazione materna e le infezioni neonatali da SGB non sono soggette a notifica obbligatoria e non sono attivi sistemi di sorveglianza a copertura nazionale.

Le segnalazioni, su base volontaria, al Dipartimento di Malattie Infettive dell'ISS vengono, quando possibile, accompagnate dalla spedizione del ceppo batterico (isolato da sangue o fluido cefalorachidiano) per la caratterizzazione microbiologica centralizzata (Lindh *et al.*, 2020).

L'esame è compreso a 36-37 settimane nelle prestazioni specialistiche per il controllo della gravidanza fisiologica escluse dalla partecipazione al costo (DPCM 12 gennaio 2017 all.to 10b) (Italia, 2017).

Trattamenti di provata efficacia

La colonizzazione vagino-rettale da SGB non richiede trattamento in quanto tale.

La PAI viene indicata in presenza dei fattori di rischio materni per colonizzazione/infezione da SGB e in caso di documentata colonizzazione/infezione da SGB (ACOG, 2020; RCOG, 2017).

La penicillina G endovenosa è il farmaco di prima linea (ACOG, 2020). L'utilizzo di ampicillina endovenosa è considerato una valida alternativa alla penicillina G per la pari efficacia (Ohlsson *et al.*, 2014), tuttavia, la penicillina G è da preferirsi per lo spettro di attività antimicrobica più ristretto e mirato contro i batteri gram-positivi e la minore probabilità di indurre resistenza.

Si raccomanda di somministrare 3 g (5 milioni di unità) di penicillina per via endovenosa appena possibile dopo l'inizio del travaglio e 1,5 g (2,5-3 milioni di unità) ogni 4 ore fino al parto (ACOG, 2020; RCOG, 2017).

La concentrazione di penicillina G minima inibitoria per lo SGB viene superata nel sangue cordonale dopo un'ora dalla somministrazione, ma non se ne conosce l'effetto sulla colonizzazione e infezione del neonato. Dopo 2 ore dalla somministrazione di penicillina G si osserva una riduzione della colonizzazione neonatale e dopo 4 ore una riduzione del rischio di EOD da SGB (RCOG, 2017). Questo dosaggio è stato individuato con l'obiettivo di ottenere livelli adeguati di farmaco (superiori alla concentrazione minima inibitoria per lo SGB) nel sangue fetale e nel liquido amniotico, riducendo al minimo il rischio di tossicità materna.

Il trattamento prenatale per la colonizzazione vaginale o rettale da SGB non riduce la probabilità di colonizzazione da SGB al momento del parto (RCOG, 2017). Pertanto, è raccomandato iniziare la PAI prima possibile dopo l'insorgenza del travaglio e proseguirla regolarmente fino al

parto. Per ottimizzare l'efficacia della PAI, la prima dose deve essere somministrata almeno 4 ore prima del parto (RCOG, 2017).

Nelle donne con allergia alla penicillina la profilassi dovrebbe essere effettuata con antibiotici diversi sulla base della valutazione del rischio di allergia. In caso di basso rischio (sospetto, sintomi non specifici, storia familiare indicativa) è raccomandato l'utilizzo di una cefalosporina per via endovenosa (es. cefuroxime 1,5 g di dose di carico seguita da 750 mg ogni 8 ore oppure cefazolina 2 g di dose di carico seguita da 1 g ogni 8 ore).

In caso di alto rischio (storia di sintomi suggestivi per anafilassi, o manifestazioni cutanee o sistemiche tardive come sindrome di Stevens-Johnson, eosinofilia, ecc.) è raccomandato l'utilizzo di vancomicina per via endovenosa (20 mg/kg ogni 8 ore o 1 g ogni 12 ore, max 2 g per dose) (ACOG, 2020; RCOG, 2017).

Sebbene la resistenza batterica agli antibiotici sia globalmente in aumento, la sensibilità alla penicillina dei ceppi di SGB isolati in casi di sepsi neonatali è conservata; risultano in aumento i ceppi resistenti alle cefalosporine di terza generazione (cefotiam, ceftibuten) che, pur rappresentando un primo passaggio per la resistenza alla penicillina, ne conservano la sensibilità (Hayes *et al.*, 2020).

In uno studio condotto su 477 campioni ottenuti da donne in gravidanza non sono stati riscontrati ceppi resistenti a penicillina G, ampicillina e meropenem (Moroi, 2019).

L'utilizzo di lavande vaginali o l'applicazione di gel con soluzioni antisettiche nelle donne colonizzate da SGB non è raccomandato nella prevenzione del rischio di EOD da SGB nel neonato (WHO, 2015).

Interpretazione delle prove

Lo screening della colonizzazione da SGB e la PAI delle infezioni invasive da SGB non sono state considerate nella linea guida sull'assistenza prenatale di NICE (NICE, 2021). È stata quindi condotta una revisione sistematica di revisioni sistematiche sullo screening della colonizzazione da SGB e la terapia antibiotica profilattica delle infezioni invasive neonatali da SGB ed è stato selezionato, quale documento di riferimento, il *Committee Opinion* di ACOG che, unitamente a *American Academy of Pediatrics*, dal 2018 è stato delegato dai CDC alla produzione di raccomandazioni sulla profilassi delle infezioni da SGB (ACOG, 2020).

Successivamente, è stata condotta una revisione rapida della letteratura con limiti temporali 01/01/2019 - 31/12/2023 (Materiali supplementari). La revisione rapida della letteratura ha identificato 2 studi, pubblicati successivamente agli studi già inclusi nella raccomandazione di ACOG (ACOG, 2020), per la valutazione dell'efficacia della PAI basata sullo screening della colonizzazione da SGB e della PAI basata sui fattori di rischio (Hasperhoven *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2020). Il processo di screening e selezione degli studi è descritto in Figura 1 (Page *et al.*, 2021).

Le prove disponibili sull'efficacia della PAI basata sullo screening della colonizzazione da SGB sono riconducibili a una metanalisi di quattro studi osservazionali (n. 3.172.204 nati vivi) che evidenzia una riduzione del 69% del rischio di EOD da SGB (n. 1333 casi totali di EOD da SGB) nei neonati le cui madri erano state sottoposte a screening rispetto a quelle per le quali non era stato applicato alcun protocollo di screening e PAI (Hasperhoven *et al.*, 2020).

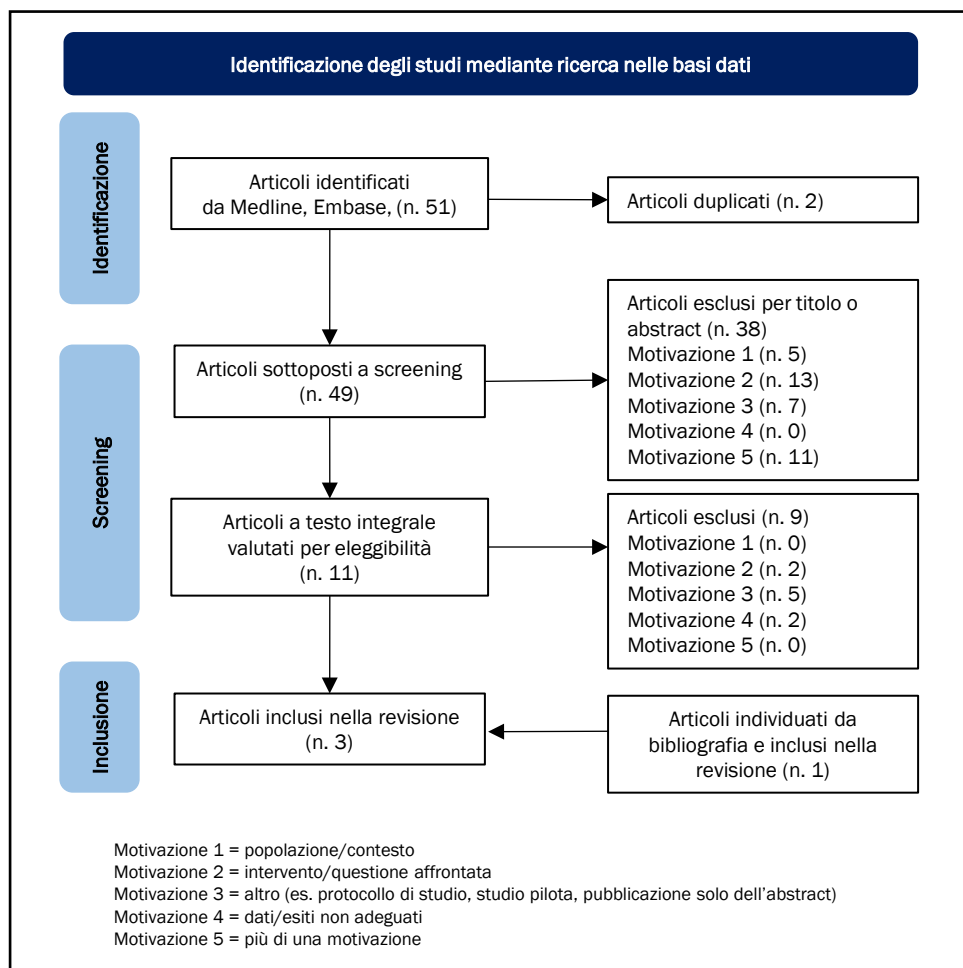


Figura 1. QUESITI 2.12 Infezione da Streptococco di gruppo B: diagramma di flusso del processo di selezione degli studi

Le prove disponibili sull'efficacia della PAI in presenza di fattori di rischio senza accertata colonizzazione da SGB sono riconducibili a una metanalisi di sette studi osservazionali (n. 7.506.263 nati vivi), inclusa nella medesima revisione sistematica di Hasperhoven *et al.*, che evidenzia una riduzione, non statisticamente significativa, del 14% del rischio di EOD da SGB (n. 531 casi totali di EOD da SGB) (Hasperhoven *et al.*, 2020).

Per la valutazione comparativa tra PAI basata sullo screening e sulla presenza di fattori di rischio e PAI basata unicamente sulla presenza dei fattori di rischio la revisione rapida della letteratura ha identificato tre studi, pubblicati successivamente agli studi già inclusi nel documento di ACOG (ACOG, 2020), di cui due metanalisi (Hasperhoven *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2020) e una revisione sistematica (Rao *et al.*, 2020). L'analisi delle fonti bibliografiche ha condotto all'inclusione

di ulteriori tre studi osservazionali (Gopal Rao *et al.*, 2017a; Gopal Rao *et al.*, 2017b; Ma *et al.*, 2018) e di uno studio di modellazione (Bevan *et al.*, 2019).

La metanalisi condotta da Li *et al.*, che include tutti gli studi analizzati anche da Hasperhoven *et al.*, rispetto alla valutazione comparativa tra PAI basata sullo screening e sulla presenza di fattori di rischio e PAI basata unicamente sulla presenza dei fattori di rischio, osserva una riduzione del rischio di EOD da SGB neonatale del 55% analizzando una popolazione complessiva di 604.869 nati vivi (Li *et al.*, 2020).

Risultati analoghi sono descritti in 2 studi osservazionali che hanno riportato una riduzione dell'incidenza di EOD da SGB nel neonato da 1 caso a 0,24 casi ogni 1000 nati vivi ($p < 0,001$) e da 0,99 a 0,16 casi ogni 1000 nati vivi ($p < 0,05$), rispettivamente, dopo l'introduzione dello screening della colonizzazione da SGB (Gopal Rao *et al.*, 2017b; Ma *et al.*, 2018).

Inoltre, in uno studio condotto sulla medesima popolazione osservata da Gopal Rao *et al.* il non avere più eseguito lo screening per la colonizzazione da SGB e l'essere ritornati alla somministrazione della PAI unicamente sulla base dei fattori di rischio ha determinato un aumento dell'incidenza di EOD da SGB neonatale da 0,33 casi ogni 1000 nati vivi a 1,79 casi ogni 1000 nati vivi ($p < 0,01$) (Gopal Rao *et al.*, 2017a).

Bevan *et al.*, in uno studio di modellazione condotto su una popolazione ipotetica di 711.999 nati vivi con un'incidenza di EOD da SGB, in assenza di PAI, di 0,59 casi ogni 1.000 nati vivi, riporta la necessità di trattare ulteriori 1.675-1.854 donne in gravidanza per prevenire un caso di EOD da SGB effettuando la PAI basata anche sullo screening per SGB rispetto a quella basata unicamente sui fattori di rischio, e definisce l'efficacia dello screening limitata.

Né la raccomandazione di ACOG, né la successiva revisione rapida condotta per questa linea guida hanno identificato studi che valutassero l'efficacia della PAI basata sullo screening e sui fattori di rischio o basata unicamente sui fattori di rischio rispetto a esiti diversi dalla EOD da SGB nel neonato.

La revisione rapida della letteratura non ha identificato alcuno studio, pubblicato successivamente agli studi già inclusi nel documento di riferimento (ACOG, 2020), che valutasse l'efficacia della PAI con penicillina G. Le prove disponibili derivano da una metanalisi, inclusa tra le fonti bibliografiche del documento di riferimento, che dimostra l'efficacia della PAI con penicillina G nel ridurre il rischio di EOD da SGB nel neonato, ma non nella riduzione del rischio di sepsi neonatali tardive, degli episodi infettivi materni e della mortalità neonatale (Ohlsson *et al.*, 2014).

I potenziali danni psicologici di uno screening comprendono risultati falsi positivi e negativi e lo stigma e l'ansia in caso di risultato positivo.

L'accuratezza del test non può essere misurata in quanto il test di screening è esso stesso lo standard di riferimento. Sono stati riportati risultati falsi positivi e falsi negativi discordi dello stesso test condotto in momenti diversi nella donna in gravidanza o sul neonato, conseguenza non solo dei possibili limiti del test di screening, ma anche della transitorietà dello stato di colonizzazione materno e della variabilità della trasmissione materno-neonatale (UK NSC, 2017).

UK NSC riporta che fino al 28% delle donne positive allo screening a 35-37 settimane di gestazione risulteranno negative al parto e, pertanto, probabilmente sovraesposte alla PAI e che fino al 9% delle donne negative allo screening risulteranno positive al parto e, pertanto, non adeguatamente trattate (UK NSC, 2017).

Il valore predittivo positivo, inteso come probabilità del neonato di essere affetto da EOD da SGB in caso di screening materno positivo a 35-37 settimane di gestazione, è difficilmente calcolabile sulla base della qualità degli studi disponibili ed è stimato essere dello 0,2% (UK NSC, 2017).

Né il documento di ACOG (2020), né la successiva revisione rapida condotta per questa linea guida hanno identificato studi che valutassero i danni psicologici, come l'ansia, conseguenti allo screening o effetti dello screening sul cambiamento dei comportamenti a rischio o sulla percezione del rischio.

Nella Tabella 1 sono riportate le raccomandazioni di agenzie di salute pubblica o società scientifiche estere per lo screening della colonizzazione da streptococco di gruppo B in gravidanza.

Tabella 1. Infezione da Streptococco di gruppo B: raccomandazioni in gravidanza di agenzie di salute pubblica o società scientifiche estere per anno e Paese

Paese/Organizzazione (rif.)	Raccomandazione
Australia RANZCOG (RANZCOG, 2019)	- Lo screening è raccomandato a tutte le donne in gravidanza mediante tampone vagino-rettale a 35⁺⁰-37⁺⁶ settimane di gestazione o 3-5 settimane prima del parto in gravidanze ad alto rischio o un approccio basato sui fattori di rischio sono entrambe strategie accettabili per ridurre il rischio di sepsi neonatale precoce. - Se l'esito del tampone vagino-rettale per SGB non è noto all'inizio del travaglio la PAI è indicata per le donne che presentano fattori di rischio. - La PAI deve essere offerta a tutte le donne ad alto rischio di sepsi neonatale precoce da SGB.
Canada SOGC (Money et al., 2018)	- Lo screening è raccomandato a tutte le donne in gravidanza, indipendentemente dalla modalità di parto prevista, mediante tampone vagino-rettale a 36⁺⁰-37⁺⁶ settimane di gestazione. - La PAI è indicata all'inizio del travaglio o della rottura delle membrane in caso di test di screening positivo o in presenza di fattori di rischio: - precedente neonato con EOD da SGB; - batteriuria da SGB durante l'attuale gravidanza; - rottura delle membrane >18 ore indipendentemente dall'esito del test di screening; - travaglio o rottura delle membrane amniotiche a <37 settimane gestazionali (PAI per almeno 48 ore, a meno che non vi sia stata una coltura del tampone vaginale/rettale o un NAAT negativo nelle precedenti 5 settimane).
Francia HAS (ANAES, 2001) (aggiornato 2006)	- Lo screening sistematico è raccomandato a termine di gravidanza, tra la 34⁺⁰ e la 38⁺⁰ settimana di gestazione. Il trattamento in gravidanza in caso di colonizzazione da SGB asintomatica non è giustificato. - Il test di screening è un tampone colturale senza arricchimento selettivo di un campione vaginale (Viene campionata tutta la cavità vaginale, compresa imperativamente la scansione delle pareti della metà inferiore della vagina fino al vestibolo e alla vulva). - Se possibile, il test per gli antigeni SGB mediante test rapidi è raccomandato solo nelle donne in gravidanza non sottoposte a screening in tarda gravidanza che sono ricoverate in ospedale per rottura prematura delle membrane (PROM). - Non è necessario prelevare un campione ano-rettale come parte dello screening. - Lo screening sistematico per SGB è inutile nelle donne con una storia di infezione materno-fetale da SGB o che hanno presentato batteriuria da SGB

Paese/Organizzazione (rif.)	Raccomandazione
Germania DGGG, DGHM, DGPI, DGPM, GNPI* Consensus 2016 (Franz et al., 2017)	durante la gravidanza, perché in esse la profilassi antibiotica per-partum sarà sistematica. - La PAI per SGB è raccomandata in caso di: - screening positivo, - donne con storia di infezione neonatale da SGB, - batteriuria da SGB durante la gravidanza, - assenza di screening per SGB se 1 dei fattori di rischio è presente: parto pretermine ($< 37^{+0}$), rottura delle membrane > 12 ore, febbre materna durante il travaglio (temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$). - Lo screening è raccomandato a tutte le donne in gravidanza mediante tampone vagino-rettale a 35^{+0}-37^{+6} settimane di gestazione. - La PAI deve essere effettuata in presenza di fattori di rischio e in caso di tampone vagino-rettale positivo per SGB all'inizio del travaglio o alla rottura delle membrane amniotiche. - La PAI per SGB non è necessaria per le donne sottoposte a taglio cesareo programmato fuori travaglio e con membrane integre. - Se l'esito del tampone vagino-rettale per SGB non è noto all'inizio del travaglio la PAI è indicata in caso di: - Parto pretermine imminente ($< 37^{+0}$ settimane) - Rottura delle membrane amniotiche ≥ 18 ore - Febbre materna $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ - Nei casi di parto pretermine ($< 37^{+0}$) dovrebbe essere eseguita una coltura per SGB al fine di evitare il trattamento antibiotico se il risultato fosse negativo.
Regno Unito RCOG (Hughes et al., 2017)	- Lo screening prenatale universale non è raccomandato. - Se eseguito, il tampone vagino-rettale per SGB dovrebbe essere effettuato idealmente a 35-37 settimane di gestazione o 3-5 settimane prima della data prevista del parto (nelle gravidanze gemellari dovrebbe essere eseguito a 32-34 settimane di gestazione). - La PAI deve essere effettuata in presenza di fattori di rischio (in caso di colonizzazione da SGB in una precedente gravidanza discutere con la donna la possibilità di ripetere il test e/o di effettuare la PAI). - La PAI per SGB non è necessaria per le donne sottoposte a taglio cesareo programmato fuori travaglio e con membrane integre.
Spagna SEIMC, SEGO, SEN, SEQ, SEMFYC* Consensus, 2012 (Alós Cortés et al., 2013)	- Lo screening è raccomandato a tutte le donne in gravidanza mediante tampone vagino-rettale a 35^{+0}-37^{+6} settimane di gestazione (preferibilmente alla 36^a settimana). - Ripetere il tampone vagino-rettale se sono trascorse più di 5 settimane dall'ultima coltura e il parto non è ancora avvenuto. - Non è necessario effettuare lo screening in caso di precedente bambino con EOD da SGB e/o batteriuria da SGB durante l'attuale gravidanza ma è raccomandata la PAI. - La PAI deve essere effettuata in presenza di tampone vagino-rettale positivo per SGB eseguito nelle 5 settimane precedenti il parto e in presenza di fattori di rischio inclusa la colonizzazione da SGB nella precedente gravidanza. - La PAI per SGB non è necessaria per le donne sottoposte a taglio cesareo programmato fuori travaglio e con membrane integre

* **DGGG**: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, **DGHM**: Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie; **DGPI**: Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie; **DGPM**: Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin; **GNPI**: Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin; **SEIMC**: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; **SEGO**: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia; **SEN**: Sociedad Española de Neonatología; **SEQ**: Sociedad Española de Quimioterapia; **SEMFYC**: Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria

Paese/Organizzazione (rif.)	Raccomandazione
USA ■ ACOG (ACOG, 2020)	- Lo screening è raccomandato a tutte le donne in gravidanza, indipendentemente dalla modalità di parto prevista, mediante tampone vagino-rettale a 36⁺⁰- 37⁺⁶ settimane di gestazione. - Non è necessario effettuare lo screening in caso di precedente neonato con EOD da SGB e/o batteriuria da GBS durante l'attuale gravidanza ma è raccomandata la PAI. - La PAI deve essere effettuata in presenza di fattori di rischio e in caso di tampone vagino-rettale positivo per SGB. - La PAI per SGB non è necessaria per le donne sottoposte a taglio cesareo programmato fuori travaglio e con membrane integre. - Se l'esito del tampone vagino-rettale per SGB non è noto all'inizio del travaglio: - la PAI è indicata per le donne che presentano fattori di rischio - è ragionevole offrire la PAI in caso di attuale gravidanza priva di fattori di rischio ma colonizzazione da SGB in una gravidanza precedente.
USA ■ American Society of Microbiology (Filkins et al., 2021)	Lo screening è raccomandato a tutte le donne in gravidanza, indipendentemente dalla modalità di parto prevista, a 36⁺⁰- 37⁺⁶ settimane di gestazione a meno che la PAI non sia già raccomandata a causa di fattori di rischio identificati.
■ WHO (WHO, 2015)	La somministrazione di antibiotici intra-partum alle donne con colonizzazione da SGB è raccomandata per prevenire l'EOD

DGGG: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, **DGHM** Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie; **DGPI:** Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie; **DGPM** Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin; **GNPI** Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin

Raccomandazioni

1. Lo screening della colonizzazione da streptococco di gruppo B deve essere offerto a tutte le donne in gravidanza, indipendentemente dalla modalità di parto prevista, tra 36⁺⁰ e 37⁺⁶ settimane di gestazione, mediante l'esecuzione di un tampone vaginale e rettale e la coltura su terreno selettivo.
2. Un trattamento antibiotico intraparto deve essere offerto alle donne in gravidanza risultate positive allo screening.
3. Un trattamento antibiotico intraparto deve essere offerto alle donne in gravidanza che non hanno eseguito lo screening e presentano fattori di rischio per colonizzazione da streptococco di gruppo B.

(raccomandazioni forti, qualità delle prove molto bassa)

Le Raccomandazioni 1-3 attribuiscono valore alla possibilità di identificare, attraverso lo screening, le donne nelle quali il trattamento antibiotico intraparto è potenzialmente in grado di ridurre una infezione neonatale da EOD da SGB e alla possibilità di ridurre il numero delle donne che arrivano al parto con tampone eseguito da oltre 5 settimane (considerato l'intervallo

ottimale), considerando che, comunque, prima delle 37 settimane compiute, vi è indicazione alla profilassi antibiotica intraparto indipendentemente dal risultato dello screening.

Bibliografia

- ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists). Prevention of Group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns: ACOG Committee Opinion, Number 797. *Obstet Gynecol.* 2020 Feb;135(2):e51-e72. doi: 10.1097/AOG.0000000000003668. Erratum in: *Obstet Gynecol.* 2020 Apr;135(4):978-979.
- Alós Cortés JI, Andreu Domingo A, Arribas Mir L, Cabero Roura L, de Cueto López M, López Sastre J, *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]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013 Mar;31(3):159-72. Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2012.03.013.
- ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé). Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce. Recommandation de bonne pratique - Mis en ligne le 01 sept. 2001 - Mis à jour le 19 juil. 2006. Paris: ANAES; 2001. Disponible all'indirizzo: https://www.has-sante.fr/jcms/c_272118/fr/prevention-antenatale-du-risque-infectieux-bacterien-neonatal-precoce (ultimo accesso 10/10/2023)
- Berardi A, Baroni L, Bacchi Reggiani ML, Ambretti S, Biasucci G, Bolognesi S, *et al.*; 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. doi: 10.3109/14767058.2015.1114093.
- Berardi A, Rossi C, Lugli L, Creti R, Bacchi Reggiani ML, Lanari M, *et al.*; GBS Prevention Working Group, Emilia-Romagna. Group B streptococcus late-onset disease: 2003-2010. *Pediatrics.* 2013 Feb;131(2):e361-8. doi: 10.1542/peds.2012.1231.
- Filkins L, Hauser J, Robinson-Dunn B, Tibbetts R, Boyanton B, Revell P. Published 10 March 2020. Updated 23 July 2021. Guidelines for the Detection and Identification of Group B Streptococcus. American Society for Microbiology.
- 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. doi: 10.1016/j.annepidem.2007.05.014. E
- Franz A, Härtel C, Herting E, Kehl S, Gille C, Doubek K, Spellerberg B, Maier RF, Vetter K, Eglin K. Prophylaxe der Neugeboreneninfektion – 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. German. doi: 10.1055/s-0043-105207.
- 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 Apr 18;7(4):e014634. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014634.
- 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 Nov 19;7(11):e018795. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018795.

- Hall J, Adams NH, Bartlett L, Seale AC, Lamagni T, Bianchi-Jassir F, *et al.* 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. doi: 10.1093/cid/cix660.
- Hasperhoven GF, Al-Nasiry S, Bekker V, Villamor E, Kramer B. Universal screening versus 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):680-91. doi: 10.1111/1471-0528.16085.
- 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):253-69. doi: 10.1080/1040841X.2020.1758626.
- Hughes RG, Brocklehurst P, Steer PJ, Heath P, Stenson BM on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. Green-top Guideline No. 36. *BJOG* 2017;124:e280–e305
- 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.
- Le Doare K, Heath PT. An overview of global GBS epidemiology. *Vaccine.* 2013 Aug 28;31 Suppl 4:D7-12. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.01.009.
- 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):740-8. doi: 10.1097/INF.0000000000002674.
- Lindh E, Imperi M, Alfarone 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, *et al.*; DEVANI Study Group. Neonatal invasive disease caused by Streptococcus agalactiae in Europe: the DEVANI multi-center study. *Infection.* 2023 Aug;51(4):981-91. doi: 10.1007/s15010-022-01965-x.
- Ma TWL, Chan V, So CH, Hui ASY, Lee CN, Hui APW, So PL, Kong CW, Fung B, Leung KY. 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 Apr;31(7):881-887. doi: 10.1080/14767058.2017.1300649.
- Money, D., & Allen, V. M. (2018). No. 298-The Prevention of Early-Onset Neonatal Group B Streptococcal Disease. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*, 40(8), e665–e674. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.05.032>
- Moroi H, Kimura K, Kotani T, Tsuda H, Banno H, Jin W, *et al.* Isolation of group B Streptococcus with reduced β -lactam susceptibility from pregnant women. *Emerg Microbes Infect.* 2019;8(1):2-7. doi: 10.1080/22221751.2018.1557987.
- 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. doi: 10.1002/14651858.CD007467.pub4.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

- RANZCOG. Maternal Group B Streptococcus in pregnancy: screening and management. Statement C-Obs 19. Melbourne: Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians & Gynaecologists; 2019. Disponibile all'indirizzo: <https://ranzco.edu.au/wp-content/uploads/2022/05/Maternal-Group-B-Streptococcus-in-Pregnancy-Screening-and-Management.pdf> (ultimo accesso 10/10/2023)
- Rao GG, Khanna P. To screen or not to screen women for Group B Streptococcus (*Streptococcus agalactiae*) to prevent early onset sepsis in newborns: recent advances in the unresolved debate. *Ther Adv Infect Dis*. 2020 Jul 13;7:2049936120942424. doi: 10.1177/2049936120942424.
- Russell NJ, Seale AC, O'Driscoll M, O'Sullivan C, Bianchi-Jassir F, Gonzalez-Guarin J, *et al.*; GBS Maternal Colonization Investigator Group. Maternal colonization with Group B Streptococcus and serotype distribution worldwide: systematic review and meta-analyses. *Clin Infect Dis*. 2017 Nov 6;65(suppl_2):S100-S111. doi: 10.1093/cid/cix658.
- 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. doi: 10.1097/01.AOG.0000187893.52488.4b.
- 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. doi: 10.1016/j.ajog.2022.07.051.
- Tzialla C, Pedicino R, Stolfi I (Ed.). *Manuale di Infettivologia Neonatale*, 3ª ed. Roma: Antonio Delfino Editore; 2022.
- UK NSC. Antenatal screening programme - Group B streptococcus. London: UK National Screening Committee; 2017. Disponibile all'indirizzo: <https://view-health-screening-recommendations.service.gov.uk/group-b-streptococcus/> (ultimo accesso 16/07/2023).
- WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Maternal Peripartum Infections. Geneva: World Health Organization; 2015

2.13. TOXOPLASMOSI

QUESITI

- Alle donne in gravidanza dovrebbe essere offerto lo screening della toxoplasmosi?
- Alla donna che sieroconverte in gravidanza dovrebbe essere offerto un trattamento antiprotozoario?
- Quali sono l'efficacia e la sicurezza delle indagini per diagnosticare l'avvenuta infezione fetale da *Toxoplasma gondii* in una madre che sieroconverte in gravidanza?
- Le donne in gravidanza dovrebbero ricevere informazioni relative alla prevenzione primaria della toxoplasmosi?

Il *Toxoplasma gondii* è un parassita intracellulare obbligato che vive nel gatto e in altri animali a sangue caldo e che occasionalmente può infettare l'uomo (Skariah *et al.*, 2010).

Il *T. gondii* presenta un ciclo vitale complesso: nelle cellule intestinali dei felini compie la riproduzione sessuata, mentre nelle cellule extra-intestinali dell'ospite intermedio compie la riproduzione asessuata. Gli ospiti intermedi in natura (uccelli, roditori, ecc.) si infettano dopo l'ingestione di materiale contenente oocisti che si trasformano rapidamente in tachizoiti, i quali si diffondono in tutto il corpo e formano cisti tissutali nei tessuti neuronali e muscolari. I gatti si infettano dopo aver consumato i tessuti infetti degli ospiti intermedi (Elmore *et al.*, 2010; Dubey *et al.*, 2009, Skariah *et al.*, 2010). L'infezione da *T. gondii* nell'uomo causa la toxoplasmosi che presenta un decorso quasi asintomatico negli individui immunocompetenti e può manifestarsi con sindrome simil-influenzale, linfadenopatia, astenia, cefalea (Cook *et al.*, 2000). Nell'ospite umano, i parassiti restano in forma latente sotto forma di cisti nei tessuti, più comunemente nel muscolo scheletrico, miocardio, cervello e occhi; queste cisti probabilmente restano per tutta la vita nei tessuti dell'ospite e possono riattivarsi se l'ospite diventa immunocompromesso (Maldonado *et al.*, 2017).

L'uomo contrae questa infezione ingerendo cisti contenute in carni crude o poco cotte (inclusi affettati, carne secca, ecc.), attraverso il contatto con feci di gatto o di altro materiale contaminato (suolo, acqua), inclusa frutta a verdura mal lavata e contaminata. Più raramente la trasmissione avviene attraverso una trasfusione di sangue o un trapianto di organi (Contopoulos-Ioannidis & Montoya *et al.*, 2013).

La donna in gravidanza contrae generalmente l'infezione consumando carni crude o poco cotte (30-63% delle infezioni) (Cook *et al.*, 2000), manipolando terreno infetto, ingerendo acqua contaminata o entrando a contatto con feci di gatto (Paquet & Yudin, 2018).

Più del 90% delle donne in gravidanza che contraggono l'infezione sono asintomatiche e l'infezione si risolve spontaneamente. Più raramente si manifestano sintomi simil-influenzali (febbre, malessere, linfadenopatia) (Paquet & Yudin, 2018).

La trasmissione al feto avviene circa 1-4 mesi dopo la colonizzazione placentare da parte dei tachizoiti. Il rischio di trasmissione aumenta con il progredire dell'epoca gestazionale, con un

tasso di trasmissione che passa dal 6-15% nel primo trimestre al 60-81% nel terzo trimestre (Maldonado *et al.*, 2017; Paquet & Yudin, 2018).

I principali fattori di rischio correlati con un aumentato rischio di trasmissione materno-fetale sono rappresentati dall'infezione acuta durante la gravidanza, da condizioni di immunocompromissione, dal mancato trattamento antepartum e da alta carica parassitaria e alta virulenza del parassita (Wallon *et al.*, 2013; Maldonado *et al.*, 2017).

L'infezione congenita è caratterizzata dalla *tetrade di Sabin*: corioretinite, idrocefalo, calcificazioni endocraniche e convulsioni (Stray-Pedersen, 1993).

Alcuni segni ecografici che possono far sospettare un'infezione da *T. gondii*, comuni anche in altre infezioni congenite, sono: calcificazioni endocraniche, microcefalia, idrocefalo, ascite, epatosplenomegalia, restrizione di crescita intrauterina (Jones *et al.*, 2003; Dubey & Jones, 2008).

Fino al 90% dei neonati con un'infezione congenita non presenta segni caratteristici dell'infezione alla nascita (Brown *et al.*, 2009). Le forme congenite più gravi si manifestano nei feti infettati nel primo e secondo trimestre. I neonati infetti che non riceveranno un trattamento appropriato sono a rischio di sviluppare sequele a lungo termine: corioretinite (85% dei neonati), disturbi neurologici maggiori (8%), deficit psicomotori e mentali (31%) (Wilson *et al.*, 1980; Dubey & Jones, 2008; Di Carlo *et al.*, 2008; Brown *et al.*, 2009).

Epidemiologia

La prevalenza della toxoplasmosi varia a seconda delle condizioni climatiche (con una maggiore diffusione nei Paesi caldo-umidi), delle condizioni igieniche (contaminazione dell'acqua, sistema fognario, ecc.) e delle abitudini alimentari (consumo di carne, utilizzo di prodotti congelati, ecc.) (CDC, 2018).

L'infezione da *T. gondii* rappresenta la terza causa di morte da tossinfezione alimentare (Jones *et al.*, 2001; Dubey & Jones, 2008).

A livello globale la stima complessiva di sieroprevalenza della toxoplasmosi nella popolazione varia dal 10% all'80% (Pappas *et al.*, 2009; Flegr *et al.*, 2014), con notevoli differenze tra Paesi e regioni geografiche. Si riscontrano alte prevalenze di sieroconversione (>50%) nei Paesi ad alto consumo di carne cruda (54% in Francia) e nelle regioni tropicali dell'America Latina o dell'Africa subsahariana, dove i gatti sono numerosi e il clima è favorevole alla sopravvivenza delle oocisti (Cook *et al.*, 2000; Jones *et al.*, 2001; Di Carlo *et al.*, 2008). Il miglioramento delle condizioni igienico-sanitarie unitamente all'aumento dei livelli socioeconomici, hanno portato ad una diminuzione della sieroprevalenza nella maggior parte dei Paesi ad alto reddito (Robert-Gangneux & Dardé, 2012).

Negli Stati Uniti, il 15% delle donne in età fertile (15-44 anni) ha contratto una infezione da *T. gondii*, con tasso di incidenza di toxoplasmosi congenita pari a 0,5 ogni 10.000 nati vivi (Maldonado *et al.*, 2017). In Europa la prevalenza della sieropositività alla toxoplasmosi delle donne in età fertile è molto variabile: in Francia si stima che il 70% delle donne in gravidanza siano suscettibili a *T. gondii*, con un tasso di infezione primaria pari al 2,1% (Nogareda *et al.*, 2014; Mandelbrot *et al.*, 2021), a differenza di Austria, Svezia e Regno Unito, che riportano rispettivamente un tasso di infezione primaria in gravidanza pari a 0,8 su 1000 (Prusa *et al.*, 2017), 0,5 su 1000 (Maldonado *et al.*, 2017), 0,1 su 1000 (Gilbert & Peckham, 2002).

Il tasso di incidenza globale dell'infezione congenita è stimato di 1,5 casi ogni 1.000 nati vivi, con percentuali più elevate in Sud America, in alcuni Paesi del Medio Oriente e in Paesi a basso reddito e percentuali più basse nei Paesi europei (Torgerson & Mastroiacovo, 2013). A livello europeo il programma EUROTOXO (Bénard *et al.* 2008) riporta un'incidenza di infezione congenita da *T. gondii* variabile tra i diversi Paesi: 0,7 casi ogni 10.000 nati in Svezia, 0,8 casi ogni 10.000 nati in Regno Unito, 1 caso ogni 10.000 nati in Austria, 1,6 casi ogni 10.000 nati in Danimarca, 5 casi ogni 10.000 nati in Svizzera e 11 casi ogni 10.000 nati in Polonia, 13 casi ogni 10.000 nati in Germania.

In Francia a partire dal 2007, grazie a un sistema di sorveglianza nazionale che coinvolge i dati trasmessi da laboratori certificati per la diagnosi prenatale o coinvolti in diagnosi sierologiche neonatali, è stata stimata una prevalenza di toxoplasmosi congenita pari a 3,3 casi per 10.000 nati vivi (IC95% 2,9-3,7) e una prevalenza di toxoplasmosi congenita sintomatica pari a 0,34 casi ogni 10.000 nati vivi (IC95% 0,2-0,5). Informazioni aggiornate riportano una incidenza della toxoplasmosi congenita pari a 1,0 ogni 10.000 nati vivi in Austria, 0,5 ogni 10.000 nati vivi negli Stati Uniti e 2,9 ogni 10.000 nati vivi in Francia (Peyron *et al.*, 2017; Prusa *et al.*, 2015; Maldonado *et al.*, 2017).

Non essendo la toxoplasmosi soggetta a notifica obbligatoria, in assenza di un sistema di sorveglianza dedicato, in Italia non sono disponibili dati epidemiologici su scala nazionale. Le informazioni disponibili per alcune aree geografiche descrivono un trend di riduzione della prevalenza della sieropositività al *T. gondii* nelle donne in età fertile (Pinto *et al.*, 2012), da 48,5% nel 1995 (Valcavi *et al.*, 1995) a 31,4% nel 2001 (Vezzo *et al.*, 2001) fino a 21,4% nel 2005 (De Paschale *et al.*, 2008).

Interventi di prevenzione

Non è disponibile un vaccino contro l'infezione da *T. gondii*; quindi, la prevenzione primaria si basa sull'adozione di adeguate norme igieniche e comportamentali. Queste prevedono: l'utilizzo di guanti e la pulizia accurata di mani e unghie dopo la manipolazione di materiale potenzialmente contaminato da feci di gatto (sabbia, terra, ad esempio per esposizione durante il giardinaggio); la riduzione del rischio di esposizione dei gatti domestici al virus tenendo i gatti in casa e offrendo loro solo alimenti cotti, conservati o secchi; l'utilizzo di guanti durante la pulizia della lettiera del gatto, che va eseguita regolarmente (ogni 24 ore) disinfettando la lettiera vuota con acqua quasi bollente per cinque minuti; il consumo di carne ben cotta (>67°C) o congelata ad almeno -20°C, temperatura che permette l'eliminazione delle cisti di *T. gondii*; il consumo di uova cotte e latte pastorizzato; il lavaggio accurato sotto acqua corrente di frutta e ortaggi freschi prima del consumo; la pulizia di mani, superfici o utensili che sono venuti a contatto con carne cruda, frutta o ortaggi freschi; il consumo di acqua non contaminata da oocisti (Paquet *et al.*, 2018; NHS, 2023).

Ulteriori strategie per la riduzione del rischio di infezione consistono nell'evitare il consumo di carne essiccata e di alimenti stagionati o affumicati, poiché questi processi di lavorazione degli alimenti non restituiscono necessariamente prodotti privi di cisti parassitarie. La refrigerazione degli alimenti non elimina il parassita, che risulta ancora vitale dopo 68 giorni a una temperatura di 4°C. La cottura al microonde non distrugge i parassiti (Paquet *et al.*, 2018).

Aspetti regolatori, documenti di indirizzo e sistema di sorveglianza in Italia

In Italia la toxoplasmosi non è una malattia infettiva soggetta a notifica obbligatoria.

Lo screening per *T. gondii* è raccomandato alle donne in gravidanza (ISS-SNLG, 2011) e consiste in una sierologia al primo controllo prenatale, ripetuta ogni 4-6 settimane se il primo esame risulta negativo, fino al termine della gravidanza. Le donne inoltre devono essere informate delle misure igieniche che possono aiutare a prevenire l'infezione in gravidanza.

Lo screening sierologico dell'infezione da *T. gondii* è incluso tra gli esami offerti gratuitamente dal Servizio Sanitario Nazionale alle donne in gravidanza (DPCM 12 gennaio 2017) (Italia, 2017).

Diagnostica e trattamenti di provata efficacia

La diagnosi dell'infezione materna è suggerita dalla comparsa degli anticorpi specifici in individui precedentemente sieronegativi. La diagnosi dell'infezione fetale può essere eseguita mediante rilevazione del DNA del parassita nel liquido amniotico mediante PCR. Il prelievo del liquido amniotico dovrebbe essere eseguito almeno dopo 4 settimane dall'infezione materna e dopo 18 settimane di gravidanza.

I segni ecografici che possono suggerire l'infezione fetale sono spesso aspecifici e includono ventricolomegalia, emorragie intracraniche, calcificazioni intracraniche, microcefalia, ascite, epatosplenomegalia, restrizione della crescita intrauterina e idrope (Khalil, 2020).

Non esiste un consenso universale sulle modalità di trattamento per le donne con infezione primaria in gravidanza. I trattamenti farmacologici della toxoplasmosi in gravidanza hanno due obiettivi terapeutici diversi, a seconda se sia avvenuta o meno l'infezione fetale.

La spiramicina è un macrolide utilizzato per ridurre il rischio di trasmissione di *T. gondii* dalla madre al feto. Non attraversando la placenta, il farmaco non è utilizzabile nella terapia dell'infezione fetale. La spiramicina è utilizzata nella profilassi dell'infezione fetale in diversi Paesi europei e negli Stati Uniti al dosaggio di 1 g ogni 8 ore.

Se l'infezione fetale è confermata con amniocentesi o è fortemente sospetta, i farmaci usati per il trattamento sono pirimetamina e sulfadiazina. La pirimetamina è un antagonista dell'acido folico e agisce in maniera sinergica con i sulfamidici. Questo farmaco non dovrebbe essere prescritto nel primo trimestre di gravidanza a causa del suo potenziale effetto teratogeno. La pirimetamina può ridurre la produzione delle cellule del sangue nel midollo osseo; tale effetto, comunque reversibile, può essere mitigato con la somministrazione di acido folico.

Poiché la sulfadiazina può causare una crisi emolitica in individui con deficit di glucosio 6-fosfato deidrogenasi (G6PDH), il test della G6PDH deve essere prescritto prima di iniziare il trattamento.

Interpretazione delle prove

Lo screening della toxoplasmosi, il trattamento delle donne con sieroconversione in gravidanza e le indagini per diagnosticare l'avvenuta infezione fetale non sono stati considerati nella linea guida sull'assistenza prenatale di NICE (NICE, 2021). È stata condotta una revisione sistematica di revisioni sistematiche sullo screening della toxoplasmosi, sul trattamento antiprotosoario nelle donne che sieroconvertono in gravidanza e l'efficacia e la sicurezza delle indagini per

diagnosticare l'avvenuta infezione fetale da *T. gondii*. La ricerca non ha identificato alcun documento di riferimento.

È stata quindi condotta una revisione sistematica di RCT, revisioni sistematiche di RCT con metanalisi e revisioni sistematiche di studi osservazionali, con limiti temporali 01/01/2012 - 31/12/2023 (Materiali supplementari). Non sono stati identificati studi comparativi sul beneficio dello screening sierologico per toxoplasmosi *vs.* nessuno screening né sull'efficacia del trattamento antiprotozoiario nelle donne che sieroconvertono in gravidanza. Non sono stati identificati studi sull'efficacia e la sicurezza delle indagini per diagnosticare l'avvenuta infezione fetale da *T. gondii* nelle donne con sieroconversione in gravidanza. Il processo di screening e selezione degli studi è descritto in Figura 1 (Page *et al.*, 2021). Nella Tabella 1 sono riportate le raccomandazioni di agenzie di salute pubblica o società scientifiche estere per lo screening della toxoplasmosi in gravidanza.

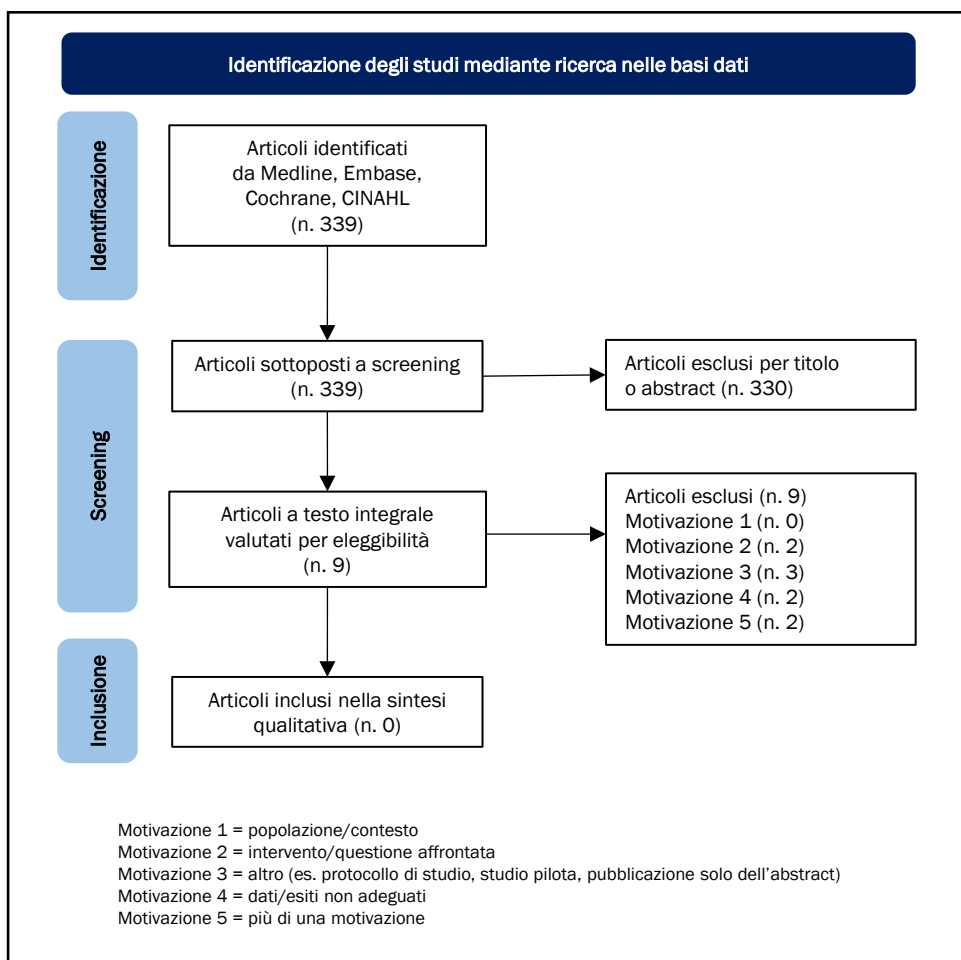


Figura 1. QUESM 2.13 Toxoplasmosi: diagramma di flusso del processo di selezione degli studi

Tabella 1. Toxoplasmosi: raccomandazioni in gravidanza di agenzie di salute pubblica o società scientifiche estere per anno e Paese

Paese/Organizzazione (rif.)	Raccomandazione
Canada ▪ SOGC (Paquet <i>et al.</i>, 2018)	▪ Lo screening universale non dovrebbe essere offerto in gravidanza alle donne a basso rischio, ma unicamente alle donne a rischio di infezione primaria ▪ L'amniocentesi dovrebbe essere offerta per identificare la presenza di <i>T. gondii</i> nel liquido amniotico con PCR in caso di: (a) diagnosi di infezione primaria, (b) il test sierologico non è in grado di confermare o escludere l'infezione acuta, (c) in presenza di anomalie fetali all'esame ecografico ▪ Se l'infezione materna è confermata, ma il feto non è ancora infetto, si raccomanda il trattamento con spiramicina come profilassi ▪ La combinazione di pirimetamina, sulfadiazina e acido folico dovrebbe essere offerta come trattamento nelle donne in cui l'infezione fetale è stata confermata o è altamente sospetta.
Francia ▪ French Multidisciplinary Working Group, (Peyron <i>et al.</i>, 2019)	▪ Screening universale ▪ Offrire diagnosi prenatale con l'amniocentesi per la ricerca di DNA del <i>T. gondii</i> nel liquido amniotico attraverso PCR ▪ Spiramicina come profilassi per la prevenzione dell'infezione congenita ▪ Pirimetamina e sulfadiazina in caso di diagnosi di infezione fetale con amniocentesi o nelle infezioni del terzo trimestre in assenza di amniocentesi per ridurre la severità del danno fetale
Francia ▪ HAS (Peyron <i>et al.</i>, 2017)	▪ Screening universale ▪ Nella donna con sieroconversione in gravidanza è raccomandata l'amniocentesi per confermare l'infezione mediante la ricerca di DNA del <i>T. gondii</i> nel liquido amniotico
Regno Unito ▪ ISUOG (Khalil, 2020)	▪ L'infezione fetale dovrebbe essere diagnosticata tramite la ricerca di DNA del <i>T. gondii</i> nel liquido amniotico ▪ Le donne in gravidanza dovrebbero essere informate che la sensibilità del metodo molecolare nell'identificare il DNA del <i>T. gondii</i> nel liquido amniotico è inferiore o uguale al 90%, risultati falsi negativi possono verificarsi in caso di basse concentrazioni di DNA ▪ La spiramicina dovrebbe essere usata per prevenire la trasmissione verticale. Il trattamento con Spiramicina dovrebbe essere iniziato al più presto (entro 3 settimane) dalla sieroconversione ▪ Se la trasmissione verticale è confermata, l'infezione fetale deve essere trattata con la sola spiramicina per 1 settimana (1 g cp/ tre volte al giorno), seguita da pirimetamina (50 mg una volta al giorno) più sulfadiazina (1 g tre volte al giorno) più acido folinico (50 mg a settimana) durante tutta la gravidanza e il bambino trattato per il primo anno di vita ▪ La combinazione di pirimetamina, sulfadiazina e acido folinico può essere più efficace della spiramicina nel prevenire la trasmissione verticale, ma sono necessari più dati prima che questo possa essere adottato nella pratica clinica
Regno Unito ▪ National Screening Committee (UK NSC, 2016)	▪ Non eseguire screening universale

Paese/Organizzazione (rif.)	Raccomandazione
USA ■ ACOG (Davis <i>et al.</i> , 2015)	- Lo screening sierologico universale non è raccomandato nelle donne in gravidanza - Lo screening prenatale dovrebbe essere limitato alle donne immunocompromesse o HIV positive - L'amniocentesi dovrebbe essere offerta alle donne in gravidanza quando si sospetta un'infezione fetale. La PCR su liquido amniotico è il test di prima scelta, data la sua relativa alta sensibilità e specificità e il rischio più basso della funicolocentesi - Le donne con sieroconversione in gravidanza dovrebbero essere trattate con spiramicina per ridurre il rischio del peggio materno-fetale - Le infezioni fetali congenite dovrebbero essere trattate con una combinazione di pirimetamina, sulfadiazina e acido folico

A livello globale la stima complessiva di sieroprevalenza della toxoplasmosi nella popolazione varia dal 10% all'80% (Pappas *et al.*, 2009; Flegr *et al.*, 2014), con notevoli differenze tra Paesi e regioni geografiche.

Una ridotta sieroprevalenza aumenta la percentuale di donne in gravidanza suscettibili di infezione primaria e, contestualmente, il più basso livello di circolazione del parassita nell'ambiente diminuisce il rischio globale di acquisizione dell'infezione durante la gravidanza.

Il rischio complessivo di trasmissione materno-fetale aumenta al crescere dell'epoca gestazionale in cui avviene la sieroconversione materna (SYROCOT, 2007).

La gravità della manifestazione dell'infezione congenita è invece peggiore quando contratta precocemente (Allain *et al.*, 1998; Muñoz Batet *et al.*, 2004).

I dati di uno studio caso-controllo multicentrico europeo mostrano come la carne cruda o poco cotta rappresenti la modalità di trasmissione responsabile di oltre il 30-63% dei casi di sieroconversione da *T. gondii* durante la gravidanza (Cook *et al.*, 2000)

Data la scarsa sintomatologia dell'infezione, i test diagnostici hanno un ruolo primario nel rilevare precocemente la malattia. I test sierologici disponibili in commercio hanno mostrato una buona accuratezza, intesa come la percentuale di tutti i risultati corretti, compresa tra 98,9% e 100% per le IgG, tra 99,0% e 100% per le IgM (Calderaro *et al.*, 2008). I test per IgG hanno una sensibilità pari al 100% e una specificità del 97-100% (Calderaro *et al.*, 2008); mentre la specificità dei test per IgM è compresa tra 77,5% e 98,6% (Wilson, 1997). In Paesi a bassa prevalenza di infezione da *T. gondii*, un test con una buona specificità, ma comunque inferiore al 100%, determina comunque un numero elevato di falsi positivi.

La diagnosi di infezione fetale viene eseguita mediante la ricerca del DNA del parassita nel liquido amniotico. Tale test dovrebbe essere eseguito almeno 4 settimane dopo l'infezione materna e almeno dopo la diciottesima settimana di gestazione. Le capacità diagnostiche si riducono fortemente nelle infezioni contratte nel terzo trimestre, nel quale il valore predittivo negativo è compreso, nei diversi studi, fra 31% e 100% (Maldonado *et al.*, 2017).

Gli interventi di prevenzione primaria hanno verosimilmente un effetto sul rischio di contagio della donna in gravidanza, ma al momento non esistono studi di buona qualità in grado di confermare e quantificare l'efficacia dei diversi interventi educativi.

Le prove disponibili sull'efficacia del trattamento antiprotosoario nel ridurre il rischio di trasmissione verticale nelle donne in gravidanza con sieroconversione da *T. gondii* sono riconducibili a studi osservazionali prospettici e retrospettivi. Non sono stati condotti RCT per valutare l'efficacia dello screening antepartum della toxoplasmosi e dei programmi di trattamento per la riduzione del rischio di trasmissione materno-fetale.

Il tempo che intercorre tra l'infezione materna e l'inizio della terapia sembra essere un elemento cruciale nel ridurre il rischio di trasmissione al feto. Quando il trattamento antepartum è avviato entro 3 settimane dalla sieroconversione materna, le probabilità di trasmissione verticale si riducono del 52% rispetto a un trattamento ritardato (SYROCOT, 2007). Uno studio ha riportato la riduzione di 6 volte del rischio di trasmissione verticale a seguito del trattamento (Prusa *et al.*, 2015). L'efficacia del trattamento antiprotosoario nel prevenire la trasmissione verticale riportata in letteratura potrebbe essere sottostimata a causa della prosecuzione di alcune gravidanze che, in assenza di terapia, avrebbero potuto esitare in aborto o morte intrauterina (Maldonado *et al.*, 2017).

Gli effetti del trattamento antiprotosoario prenatale nel ridurre i rischi di toxoplasmosi congenita sintomatica sono stati analizzati da studi di coorte osservazionali prospettici e retrospettivi. I risultati sembrano suggerire un'efficacia del trattamento nel ridurre l'incidenza e la gravità della toxoplasmosi congenita, in particolare se il trattamento è instaurato precocemente (Maldonado *et al.*, 2017).

Raccomandazioni

1. Lo screening sierologico della toxoplasmosi deve essere offerto a tutte le donne in gravidanza alla prima visita e ripetuto ogni 4-6 settimane, se il primo esame risulta negativo, fino al termine della gravidanza
2. Informazioni sulla toxoplasmosi e sulle misure igieniche e i comportamenti in grado di ridurre il rischio di acquisizione dell'infezione devono essere offerte a tutte le donne in gravidanza che risultano negative al test sierologico

raccomandazioni forti, qualità delle prove molto bassa

Bibliografia

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. doi: 10.1016/s0163-4453(98)80012-1.

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. doi: 10.2807/ese.13.15.18834-en.

- 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. doi: 10.1016/j.ijporl.2009.01.012.
- 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. doi: 10.1128/CVI.00025-08.
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Parasites – Toxoplasmosis (*Toxoplasma* Infection) Epidemiology & Risk Factors. Atlanta, GA: CDC; 2018. Disponibile all'indirizzo: <https://www.cdc.gov/parasites/toxoplasmosis/epi.html>. (ultimo accesso 20/09/2023)
- 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. Edinburgh: Elsevier Saunders; 2012. p.1308
- 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. doi: 10.1136/bmj.321.7254.142.
- Davis SM, Anderson BL, Schulkin J, Jones K, Vanden Eng J, Jones JL. Survey of obstetrician-gynecologists in the United States about toxoplasmosis: 2012 update. *Arch Gynecol Obstet*. 2015 Mar;291(3):545-55. doi: 10.1007/s00404-014-3450-y.
- De Paschale M, Agrappi C, Clerici P, Mirri P, Manco MT, Cavallari S, Viganò EF. Seroprevalence and incidence of *Toxoplasma gondii* infection in the Legnano area of Italy. *Clin Microbiol Infect*. 2008 Feb;14(2):186-9. doi: 10.1111/j.1469-0691.2007.01883.x.
- 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.
- Dubey JP, Jones JL. *Toxoplasma gondii* infection in humans and animals in the United States. *Int J Parasitol*. 2008 Sep;38(11):1257-78. doi: 10.1016/j.ijpara.2008.03.007.
- 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. doi: 10.1016/j.cvsm.2009.08.001.
- 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. doi: 10.1016/j.pt.2010.01.009.
- 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. doi: 10.1371/journal.pone.0090203.
- Gilbert RE, Peckham CS. Congenital toxoplasmosis in the United Kingdom: to screen or not to screen? *J Med Screen*. 2002;9(3):135-41. doi: 10.1136/jms.9.3.135.
- ISS-SNLG. *Gravidanza fisiologica. Aggiornamento 2011*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (Linea Guida 20). Disponibile all'indirizzo: https://www.epicentro.iss.it/itoss/pdf/gravidanza%20fisiologica_allegato.pdf (ultimo accesso 4/12/2023)
- 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*.

- 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. doi: 10.1093/aje/154.4.357.
- 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. doi: 10.3201/eid0911.030098.
- Khalil A, Sotiriadis A, Chaoui R, da Silva Costa F, D'Antonio F, Heath PT, Jones C, Malinger G, Odibo A, Prefumo F, Salomon LJ, Wood S, Ville Y. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in congenital infection. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020 Jul;56(1):128-151. doi: 10.1002/uog.21991..
- 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. doi: 10.1542/peds.2016-3860.
- Mandelbrot L, Kieffer F, Wallon M, Winer N, Massardier J, Picone O, Fuchs F, Benoist G, Garcia-Meric P, L'Ollivier C, Paris L, Piarroux R, Villena I, Peyron F. Toxoplasmose pendant la grossesse : proposition actuelle de prise en charge pratique [Toxoplasmosis in pregnancy: Practical Management]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2021 Oct;49(10):782-791. French. doi: 10.1016/j.gofs.2021.03.003.
- 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. Spanish. doi: 10.1016/s0025-7753(04)74396-1.
- NHS. Health A to Z. Toxoplasmosis. London: National Health Service; 2023. Disponible all'indirizzo: <https://www.nhs.uk/conditions/toxoplasmosis> (ultimo accesso 20/09/2023)
- NICE. Antenatal care. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2021. (NG201).
- 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. doi: 10.1017/S0950268813002756.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
- 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. doi: 10.1016/j.ijpara.2009.04.003. Epub 2009 May 9.
- Paquet C, Yudin MH. No. 285-Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018 Aug;40(8):e687-e693. doi: 10.1016/j.jogc.2018.05.036.
- Peyron F, L'ollivier C, Mandelbrot L, Wallon M, Piarroux R, Kieffer F, Hadjadj E, Paris L, Garcia-Meric P. Maternal and Congenital Toxoplasmosis: Diagnosis and Treatment Recommendations of a French Multidisciplinary Working Group. *Pathogens*. 2019 Feb 18;8(1):24. doi: 10.3390/pathogens8010024.
- 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. doi: 10.1371/journal.pntd.0005222.

- 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. doi: 10.1007/s10096-011-1422-8.
- 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. doi: 10.1093/cid/ciu724.
- Prusa AR, Kasper DC, Sawers L, Walter E, Hayde M, Stillwaggon E. Congenital toxoplasmosis in Austria: Prenatal screening for prevention is cost-saving. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017 Jul 10;11(7):e0005648. doi: 10.1371/journal.pntd.0005648.
- Robert-Gangneux F, Dardé ML. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev*. 2012 Apr;25(2):264-96. doi: 10.1128/CMR.05013-11. Erratum in: *Clin Microbiol Rev*. 2012 Jul;25(3):583. P
- Skariah S, McIntyre MK, Mordue DG. *Toxoplasma gondii*: determinants of tachyzoite to bradyzoite conversion. *Parasitol Res*. 2010 Jul;107(2):253-60. doi: 10.1007/s00436-010-1899-6.
- Stray-Pedersen B. Toxoplasmosis in pregnancy. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. 1993 Mar;7(1):107-37. doi: 10.1016/s0950-3552(05)80149-x. P
- 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. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60072-5.
- Torgerson PR, Mastroiacovo P. The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review. *Bull World Health Organ*. 2013 Jul 1;91(7):501-8. doi: 10.2471/BLT.12.111732..
- UK NSC. Antenatal screening programme - Toxoplasmosis. London: UK National Screening Committee; 2016. Disponibile all'indirizzo: <https://view-health-screening-recommendations.service.gov.uk/toxoplasmosis/> (ultimo accesso 27/09/2023)
- 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. doi: 10.1007/BF01719439.
- 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. doi: 10.1093/cid/cit032.
- 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.
- Wilson M, Remington JS, Clavet C, Varney G, Press C, Ware D. Evaluation of six commercial kits for detection of human immunoglobulin M antibodies to *Toxoplasma gondii*. The FDA Toxoplasmosis Ad Hoc Working Group. *J Clin Microbiol*. 1997 Dec;35(12):3112-5. doi: 10.1128/jcm.35.12.3112-3115.1997.

2.14 TUBERCOLOSI (TB)

QUESITO

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

La tubercolosi (TB) è una patologia infettiva e contagiosa, causata dal *Mycobacterium tuberculosis*, la quale colpisce principalmente i polmoni ma può diffondersi anche ad altri organi, quali cervello e reni (Jonas *et al.*, 2023). Il batterio della TB si trasmette attraverso inalazione di goccioline (*droplet*) emesse attraverso tosse o starnuti di pazienti affetti da TB polmonare in fase attiva. La trasmissione del micobatterio può esitare in una mancata infezione, in una infezione attiva (malattia tubercolare) o in una infezione latente (infezione tubercolare) caratterizzata dalla diffusione del micobatterio nell'organismo ospite senza segni/sintomi clinici o strumentali di malattia. L'infezione tubercolare non è contagiosa, ma può progredire nella sua forma attiva e diventare quindi trasmissibile. Si stima che circa il 30% delle persone esposte al *M. tuberculosis* sviluppi una infezione tubercolare, che può progredire in forma attiva nel 5-10% circa dei casi.

I sintomi negli individui con malattia tubercolare sono principalmente tosse produttiva, febbre, brividi, perdita di peso e sudorazione notturna.

Sono considerate a maggior rischio di acquisire il *M. tuberculosis* le persone con ridotto accesso alle cure per condizioni di privazione sociale e quelle che vivono in aree isolate, i detenuti e i rifugiati (WHO, 2021a). Rientrano tra i fattori di rischio anche la cittadinanza straniera, l'etnia non bianca e le condizioni di immunodepressione connesse a terapie o patologie come diabete e infezione da HIV, oltre ai contatti stretti con pazienti affetti da TB (Jonas *et al.*, 2023; WHO, 2021a).

Epidemiologia

A livello globale, nel 2014, le persone con infezione tubercolare sono state stimate in 1,7 miliardi, pari al 23% della popolazione mondiale; nel 2020, sono stati stimati in 10 milioni gli individui affetti da malattia tubercolare e in 1,5 milioni circa i decessi connessi a TB (Jonas *et al.*, 2023).

Negli ultimi 40 anni, il tasso di TB ha mostrato un andamento decrescente, indipendentemente dalle misure di contenimento messe in atto durante la pandemia di SARS-CoV-2, che possono aver contribuito a questa riduzione.

L'incidenza è doppia negli uomini rispetto alle donne, maggiore nelle persone oltre i 14 anni di età e aumenta tra 25 e 44 anni (9,0/100.000) (ECDC, 2022). Nel 2020, il 71,8% dei casi è stato trattato con successo, lo 0,8% senza successo e il 7,6% degli individui affetti è deceduto (il 3,7% è stato perso al follow-up, nel 2,3% il trattamento era ancora in corso e del 13,9% non si hanno informazioni). La sorveglianza ha segnalato resistenza alla rifampicina nel 4,3% dei casi (649 casi) e resistenza multi-farmaco nel 4,2% (595 casi) (ECDC, 2022).

Negli Stati Uniti, nel 2020, è stato stimato un tasso di incidenza di malattia tubercolare pari a 2,2 casi per 100.000 abitanti, in riduzione rispetto al tasso di 2,7/100.000 rilevato nel 2019 (Jonas *et al.*, 2023).

In 29 Paesi europei, nello stesso anno, è stato stimato un tasso di incidenza di 7,6 casi per 100.000 abitanti, in progressiva riduzione dal 1996 quando è stato attivato il sistema di sorveglianza europeo (ECDC, 2022). Il tasso di incidenza stimato in Italia è pari a 3,8/100.000, inferiore a quello registrato in Francia (6,8/100.000) e Germania (5,0/100.000).

A livello globale, nel 2011, sono stati rilevati 216.500 casi di malattia tubercolare in gravidanza (Sugarman *et al.*, 2014), con una prevalenza di 360 casi per 100.000 gravidanze in Africa e di 60/100.000 in Europa. La stima di incidenza in Europa – disponibile solo per le donne di età compresa tra 11 e 44 anni – è pari a 9/100.000 (Sugarman *et al.*, 2014).

Sulla gravidanza come fattore di rischio per TB le informazioni sono discordanti. Uno studio di coorte svedese (n. 650.000 donne di età 15-49 anni) ha osservato un rischio di infezione aumentato del 40% in gravidanza e del 90% entro 6 mesi dal parto (Jonsson *et al.*, 2020), ma agenzie di salute pubblica diverse concordano nel non comprendere le donne in gravidanza fra le categorie ad aumentato rischio di TB (WHO, 2022a; PHE, 2019; CDC, 2014; Mathad & Gupta, 2012). La trasmissione congenita della malattia può avvenire attraverso il liquido amniotico, per diffusione ematogena o entrambi (Pop *et al.*, 2021).

La malattia tubercolare è associata a diversi esiti avversi in gravidanza, che variano in base all'epoca gestazionale in cui avviene la diagnosi, alla gravità della malattia, alla sensibilità ai farmaci, alla eventuale diffusione extra-polmonare e alla coinfezione con HIV (Orazulike *et al.*, 2021). Una prognosi infausta è stata osservata nelle donne con malattia avanzata diagnosticata alla fine della gravidanza e in puerperio, in caso di coinfezione da HIV e diabete e in quelle scarsamente aderenti al trattamento. I principali esiti avversi della malattia tubercolare in gravidanza includono l'aborto spontaneo, feti piccoli per età gestazionale, preeclampsia, parto pretermine, emorragia post-partum, basso peso alla nascita e mortalità neonatale. Una revisione sistematica e meta-analisi osserva, inoltre, un aumento del rischio complessivo di morbosità materna, anemia, taglio cesareo e asfissia neonatale (Sobhy *et al.*, 2017). La coinfezione da TB in donne HIV positive è risultata associata ad aumento del rischio di mortalità materna e infantile di quasi il 300% (Orazulike *et al.*, 2021).

Interventi di prevenzione

La prevenzione della malattia tubercolare consiste nell'identificazione, attraverso lo screening, dei casi di infezione tubercolare e nel trattamento per evitare la sua progressione (Jonas *et al.*, 2023).

A causa di molteplici fattori, tra cui le fisiologiche alterazioni ormonali e immunitarie della gestazione, le donne in gravidanza hanno un maggior rischio di sviluppare i sintomi legati all'infezione tubercolare, anche nei 6 mesi successivi al parto (WHO, 2022a). Inoltre, i bambini nati da donne con malattia tubercolare sono a rischio di contrarre l'infezione e di svilupparne rapidamente i sintomi, se la madre non viene trattata.

Per questi motivi le donne in gravidanza devono essere informate sull'importanza della prevenzione dell'infezione e, in caso di malattia tubercolare, devono essere sottoposte a costante valutazione della funzione respiratoria, regolare monitoraggio fetale e tempestiva somministrazione di farmaci antitubercolari dall'inizio della gravidanza (WHO, 2022a).

WHO raccomanda lo screening per l'infezione tubercolare a ogni incontro prenatale nelle donne che vivono in aree con una prevalenza superiore a 100 casi per 100.000 abitanti (WHO, 2022a).

Altre agenzie di salute pubblica e società scientifiche hanno prodotto raccomandazioni conformi a quelle della WHO (Tabella 1). Nelle donne a rischio lo screening dovrebbe continuare nell'immediato post-partum, quando persiste una maggiore probabilità di riattivazione dell'infezione tubercolare (Maugans *et al.*, 2023).

Tabella 1. Tubercolosi: raccomandazioni in gravidanza di agenzie di salute pubblica o società scientifiche estere per anno e Paese

Paese/Organizzazione (rif.)	Raccomandazione
Canada ▪ SOGC (Sulis <i>et al.</i> , 2018)	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).
Italia ▪ Istituto Superiore di Sanità (ISS-SNLG, 2018)	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.
Italia ▪ Ministero della Salute (Min. Sal. 1998)	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.
Regno Unito ▪ Public Health England (PHE/GOV.UK, 2019)	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.
USA ▪ American Academy of Pediatrics-American College of Obstetricians and Gynecologists (AAP-ACOG, 2017)	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.
USA ▪ Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 2014)	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).
▪ WHO (WHO, 2022a)	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.

In assenza dei seguenti quattro sintomi: tosse, sudorazione notturna, febbre e perdita di peso (da valutare non solo come riduzione di peso, ma anche come aumento ponderale non adeguato), si ritiene improbabile la diagnosi di malattia attiva (WHO, 2022a). Il *Tuberculin Skin Test* (TST), noto come test di Mantoux, è sicuro in gravidanza e non sono state osservate differenze con la sensibilità rilevata nella popolazione generale (Nolan *et al.*, 1997; Loto & Awowole, 2012); i possibili falsi positivi, dovuti alla reattività crociata con il bacillo di Calmette-Guérin e micobatteri non tubercolari, e i falsi negativi negli individui immunosoppressi ne limitano la predittività (Hoffmann *et al.*, 2013; Miele *et al.*, 2020).

I test di rilascio dell'interferone-gamma (*Interferon-Gamma Release Assay*, IGRA), al contrario, non reagiscono in risposta alla maggior parte dei ceppi di micobatteri non tubercolari, ma sono più costosi del TST, richiedono un prelievo di sangue e una corretta e tempestiva raccolta, conservazione ed elaborazione dei campioni (Jonas *et al.*, 2023).

Due revisioni sistematiche e una metanalisi, incluse nella linea guida “Il controllo della tubercolosi tra gli immigrati in Italia” (ISS-SNLG, 2018), hanno valutato il rapporto costo-efficacia (calcolato in termini di QALY) dei test di screening in popolazioni a rischio di contrarre l'infezione. La prima revisione sistematica ha incluso 8 studi; solo in uno di questi lo screening con TST è risultato costo-efficace nelle persone immigrate, presenti nel territorio di arrivo da meno di 5 anni; i test IGRA sono risultati moderatamente costo-efficaci sia negli immigrati presenti da meno di 5 anni (1 studio) che in quelli presenti da più di 5 anni (1 studio) (Campbell *et al.*, 2015b). La metanalisi (n. 45 studi) ha rilevato un numero maggiore di persone positive all'infezione tubercolare con l'utilizzo di TST rispetto agli IGRA (OR 1,46; IC95% 1,07-2,01) (Campbell *et al.*, 2015a). È stato osservato che “la mancanza di studi longitudinali sulla riattivazione nella TB nei migranti non permette di stabilire quale sia il test di screening più appropriato per la diagnosi di TB latente in questa popolazione, né di valutare se la ricerca di infezione latente contribuisca effettivamente a ridurre l'incidenza di malattia tubercolare” (ISS-SNLG, 2018). Nella seconda revisione sistematica, in tutti i 13 studi inclusi, l'utilizzo di test IGRA risulta costo-efficace (rispetto a TST e alla combinazione TST-IGRA), grazie a un impiego più razionale degli esami diagnostici e della terapia farmacologica a seguito dell'utilizzo di questi test (Nienhaus *et al.*, 2011); anche in questo caso, la linea guida ISS-SNLG (2018) raccomanda “cautela nell'utilizzare le indicazioni fornite, fino a quando le evidenze disponibili per la realizzazione di analisi economiche non saranno ampliate”.

I soli test di screening non permettono di distinguere tra l'infezione tubercolare e la malattia e, non determinando direttamente la presenza del micobatterio, possono valutare solo la risposta immunitaria a seguito dell'esposizione agli antigeni tubercolari (Jonas *et al.*, 2023). Inoltre, l'accuratezza dello screening e dei test per la TB può essere influenzata dall'eventuale coinfezione con il virus dell'HIV e da altre cause di immunosoppressione (Gounder *et al.*, 2011).

In gravidanza, tutte le donne con IGRA o TST positivo dovrebbero essere valutate per la malattia tubercolare, che può includere uno screening dei sintomi e un campione di espettorato per i test molecolari e/o colturali (Mathad *et al.*, 2022). Qualora lo striscio di espettorato insieme alla reazione a catena della polimerasi in tempo reale (PCR) (Orazulike *et al.*, 2021) non fossero disponibili, WHO raccomanda il più recente test di amplificazione isotermica TB LAMP o Loop mediata (WHO, 2021b).

Per confermare il sospetto diagnostico si può ricorrere alla radiografia del torace (HPA, 2009). In gravidanza l'uso di basse dosi di radiazioni (<0,01 mGy) e la schermatura dell'addome permettono di trascurare i rischi legati all'esposizione fetale alle radiazioni (HPA, 2009) e una radiografia del torace dovrebbe essere eseguita ogni volta che si sospetta una malattia tubercolare con coinvolgimento polmonare (Miele *et al.*, 2020).

La diagnosi di infezione tubercolare si basa quindi su una valutazione clinica e non sul risultato di un singolo test (Lewinsohn *et al.*, 2017; CDC, 2022; Yanh *et al.*, 2012). Se i test di screening risultano positivi, per escludere la malattia tubercolare sono comunque necessarie un'accurata anamnesi, la valutazione dei sintomi, un esame fisico, test di *imaging* (radiografia e/o TC e/o

RMN del torace), campionamento dell'espettorato e altri test di laboratorio (Lewinsohn *et al.*, 2017; CDC, 2022; Yang *et al.*, 2012).

Aspetti regolatori, documenti di indirizzo e sistema di sorveglianza in Italia

Le *Linee guida per il controllo della malattia tubercolare* del Ministero della Salute dispongono che tutti i casi di sospetta malattia tubercolare vengano tempestivamente segnalati ai Servizi di igiene pubblica, in modo da consentire un'efficace ricerca dei contatti (Ministero della Salute, 1998).

La TB non è stata trattata nella linea guida "Gravidanza fisiologica" (ISS-SNLG, 2011).

Trattamenti di provata efficacia

Il trattamento dipende dallo stadio della malattia, dalla eventuale resistenza ai farmaci e dalla presenza di comorbidità. Il trattamento della malattia tubercolare per le donne in gravidanza è lo stesso utilizzato al di fuori della gravidanza e prevede la combinazione di isoniazide, rifampicina, pirazinamide ed etambutolo per 2 mesi e durante i successivi 4 mesi la somministrazione di rifampicina e isoniazide (WHO, 2022b; Denti *et al.*, 2015; Abdelwahab *et al.*, 2020). Per tutta la durata della terapia con isoniazide è necessaria la supplementazione con piridossina (vitamina B6).

Le modificazioni fisiologiche della gravidanza alterano significativamente la farmacocinetica di tutti i principi attivi (Widen *et al.*, 2014) e questo può comportare cambiamenti nel metabolismo dei farmaci contro la TB (Schalkwijk *et al.*, 2017; Shiu *et al.*, 2021). Sebbene i farmaci anti-TB attraversino la placenta, non sono stati dimostrati effetti avversi sul feto (PHE, 2019), tranne che per la streptomina, che deve essere evitata in gravidanza perché può danneggiare l'VIII nervo cranico, responsabile dell'udito e dell'equilibrio (Orazulike *et al.*, 2021).

Il trattamento standard per la malattia tubercolare resistente all'isoniazide prevede 6 mesi di rifampicina, etambutolo, pirazinamide e levofloxacina (WHO, 2022c), ma i fluorochinoloni (es. levofloxacina) non sono raccomandati durante la gravidanza e l'allattamento, a causa dei possibili effetti avversi sul bambino (Mathad *et al.*, 2022). Le donne in gravidanza affette da malattia tubercolare resistente ai farmaci dovrebbero ricevere consulenza in merito ai rischi per il feto di alcuni farmaci antitubercolari di seconda linea (CDC, 2020). Sono ancora in corso studi sui regimi terapeutici alternativi per il trattamento della TB multi-resistente e della TB ampiamente resistente ai farmaci nelle donne in gravidanza (WHO, 2022c).

Il trattamento dell'infezione tubercolare (ex tubercolosi latente) può essere differito fino a 3 mesi dopo la gravidanza, a meno che la paziente non sia immunocompromessa o abbia avuto una recente esposizione al micobatterio (Gould *et al.*, 2021). In questo caso l'isoniazide associata a piridossina è la terapia di uso più comune; altri schemi sono disponibili (es. rifampicina associata a isoniazide). La paziente deve comunque essere riferita a un centro specialistico.

L'indicazione e le tempistiche del trattamento dell'infezione tubercolare in gravidanza differiscono in contesti ad alta e bassa incidenza e a seconda della eventuale coinfezione con HIV (Mathad *et al.*, 2022). Generalmente, in contesti a bassa incidenza di TB, il trattamento è indicato per le donne in gravidanza con IGRA o TST positivi, una volta esclusa la malattia attiva, con i metodi sopra citati. Tuttavia, se una donna ha avuto una recente esposizione o recente conversione dei test, il trattamento deve essere iniziato immediatamente, anche durante il primo trimestre di gravidanza.

Le conoscenze disponibili non indicano una modalità di parto preferenziale in donne con infezione/malattia tubercolare; in una donna con infezione/malattia tubercolare senza altre indicazioni al taglio cesareo il parto per via vaginale offre il miglior rapporto benefici/danni.

L'allattamento al seno dovrebbe essere sempre incoraggiato nelle donne trattate con farmaci antitubercolari di prima linea, dal momento che la concentrazione di questi farmaci nel latte materno non è tossica per il neonato (PHE, 2019). Sebbene i farmaci nel latte materno non siano un trattamento efficace per la TB in un lattante, l'allattamento al seno in combinazione con la terapia farmacologica per la infezione/malattia tubercolare potrebbe avere qualche effetto protettivo sul neonato (PHE, 2019).

Interpretazione delle prove

Lo screening dell'infezione da *M. tuberculosis* non è considerato nella linea guida sull'assistenza prenatale del NICE (NICE, 2021). È stata quindi condotta una revisione sistematica di revisioni sistematiche sullo screening dell'infezione da *M. Tuberculosis* ed è stata selezionata, quale documento di riferimento, la revisione sistematica di AHRQ (Jonas *et al.*, 2023). Successivamente, una revisione rapida della letteratura (Materiali supplementari) non ha identificato alcun altro studio sull'efficacia dello screening dell'infezione da *M. tuberculosis* in gravidanza o nella popolazione generale. Il processo di screening e selezione degli studi è descritto in Figura 1 (Page *et al.*, 2021).

Le prove selezionate per il quesito 81 derivano dalla consultazione della bibliografia degli articoli prodotti dalla revisione rapida della letteratura e dai documenti prodotti da altre organizzazioni (Tabella 1). Tutti gli studi considerati sono stati condotti in aree con elevata circolazione di micobatterio tubercolare; nessuno ha valutato una popolazione di donne con gravidanza fisiologica: in alcuni è stata valutata la popolazione generale, in altri donne in gravidanza positive ad HIV.

Screening nei casi di rischio

WHO raccomanda uno screening di popolazione per l'infezione tubercolare nelle aree con una prevalenza di 500 casi per 100.000 abitanti (WHO, 2021a). Il razionale di questa raccomandazione si basa su prove di efficacia derivanti da un unico studio randomizzato controllato in cluster (Marks *et al.*, 2019) e da uno studio osservazionale condotto in Cina, entrambi su popolazione generale (Liu *et al.*, 2019). Il primo, condotto in Vietnam, in un'area con una prevalenza di casi di tubercolosi di 350/100.000, ha osservato una riduzione statisticamente significativa della prevalenza di infezione nel gruppo di intervento (126/100.000), ovvero gli individui sottoposti a screening una volta all'anno per tre anni, rispetto a quella rilevata nel gruppo di controllo (226/100.000), ovvero gli individui non sottoposti a screening (Marks *et al.*, 2019). Lo studio osservazionale – condotto in tre siti della Cina orientale, tutti con un'elevata prevalenza di infezione/malattia tubercolare – ha riportato un aumento nel numero di casi di positività individuati in seguito all'implementazione di una campagna di screening triennale (Liu *et al.*, 2019).

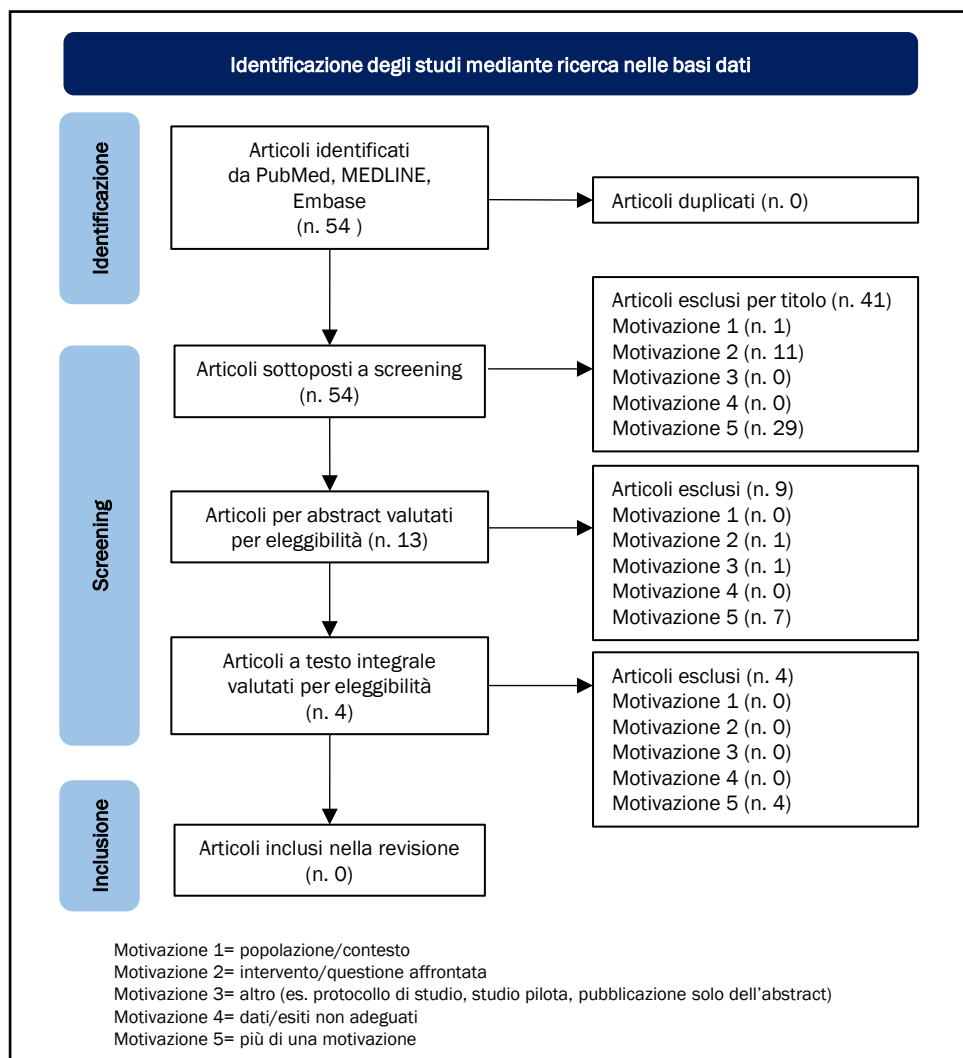


Figura 1. QUESITO 2.14 Tubercolosi: diagramma di flusso del processo di selezione degli studi

WHO raccomanda lo screening in persone conviventi o in stretto contatto con individui affetti da malattia tubercolare, vista l'elevata prevalenza di TB (360 per 100.000) in queste categorie (WHO, 2021a). Uno studio clinico randomizzato in cluster condotto in Vietnam ha riportato un incremento di segnalazioni di 2,5 volte e una riduzione del 40% della mortalità nei cluster di screening in conviventi o in contatti stretti rispetto ai controlli (Fox *et al.*, 2018). Uno studio clinico randomizzato in cluster, condotto in Sud Africa e Zambia, non ha rilevato una differenza statisticamente significativa nella prevalenza di TB rilevata in 64.463 persone inserite in un

programma di screening di ricerca attiva dei casi di TB, né in quello basato sulla ricerca di casi nei conviventi con persone HIV-positive (Ayles *et al.*, 2013).

Accuratezza del test di screening

Una revisione sistematica di 133 studi ha raccolto le conoscenze su sensibilità e specificità dei test di screening per TB (TST e 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). La specificità di TST è stata valutata in dodici studi ed è risultata compresa tra 95% e 98%, in base alla soglia di indurimento della papula al momento dell'iniezione della tubercolina; la specificità degli IGRA è stata valutata in 4 studi ed è risultata compresa tra 95% e 97% in base ai diversi tipi di test (T-SPOT.TB, QFT-GIT, QFT-Gold Plus). La sensibilità di TST è stata valutata in 21 studi ed è risultata compresa tra 60% e 81%; la sensibilità degli IGRA è stata valutata in 96 studi ed è risultata compresa tra 81% e 90% in base ai diversi tipi di test.

Trattamento farmacologico

Le informazioni derivanti da studi clinici randomizzati controllati che includano donne in gravidanza sono limitate; considerati i danni conseguenti a una infezione non trattata, il rapporto beneficio/danno del trattamento standard (2 mesi di isoniazide, rifampicina, etambutolo e pirazinamide e successivi 4 mesi di isoniazide e rifampicina) viene valutato comunque favorevole (WHO, 2022c).

Una revisione sistematica condotta per valutare gli esiti associati all'uso della terapia preventiva con isoniazide in gravidanza (WHO, 2020), ha incluso 2 studi clinici randomizzati controllati (Gupta *et al.*, 2019; Taylor *et al.*, 2013) e 2 studi osservazionali (Salazar-Austin *et al.*, 2020; Kalk *et al.*, 2020). Tutti gli studi hanno incluso donne HIV positive, soggette a un rischio aumentato di contrarre la TB. Lo studio di Gupta *et al.* (2019) è stato realizzato in tredici siti ad alta incidenza di TB e ha confrontato la sicurezza della terapia iniziata in gravidanza (gruppo 1) oppure dodici settimane dopo il parto (gruppo 2). La proporzione di eventi avversi materni legati al farmaco è risultata simile nei due gruppi, mentre nel gruppo 1 è stata rilevata un'incidenza maggiore di esiti avversi della gravidanza, (tra cui aborto, natimortalità, basso peso alla nascita, nascita pretermine, anomalie congenite). Taylor *et al.* (2013) hanno valutato gli effetti a lungo termine della profilassi con isoniazide e nessuna delle donne trattate ha mostrato segni di malattia epatica durante la gravidanza o nel post-partum. Salazar-Austin *et al.* (2020) hanno confrontato l'occorrenza di esiti avversi della gravidanza (tra cui aborto, basso peso alla nascita, nascita pretermine, anomalie congenite, infezione tubercolare materna e neonatale, mortalità materna e neonatale) in donne in terapia con isoniazide e in donne non in terapia, riportando un rischio aumentato di 2,5 volte nelle donne non trattate. Kalk *et al.* (2020) hanno condotto uno studio sull'efficacia dell'isoniazide nel prevenire l'evoluzione verso la malattia tubercolare, mostrando un ruolo protettivo nei confronti dell'infezione e una ridotta percentuale di esiti avversi. Nessuno dei quattro studi ha riportato un rischio aumentato di epatotossicità o morte materna nei gruppi trattati con isoniazide.

I risultati di due RCT condotti in 87 donne in gravidanza esposte inavvertitamente a due regimi terapeutici per la prevenzione della TB (3 mesi di isoniazide e rifampicina; 9 mesi di isoniazide) sono descritti in uno studio condotto negli Stati Uniti. 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) (Moro *et al.*, 2018). Queste proporzioni non

sono dissimili da quelle di aborto (17%) e anomalie congenite (3%) osservate nelle donne in gravidanza statunitensi. Non sono state segnalate morti materne, morti fetali o morti neonatali/post-neonatali nelle donne trattate.

Raccomandazione

1. Lo screening dell'infezione tubercolare attraverso l'intradermoreazione di Mantoux o test IGRA deve essere offerto alle donne in gravidanza a rischio di infezione/riattivazione (donne provenienti da Paesi con incidenza di tubercolosi >100/100.000* e/o con limitato accesso alle cure e/o immunosopresse).

(raccomandazione forte, qualità delle prove bassa).

*Africa: Angola, Botswana, Burundi, Cameroon, Chad, Congo, Costa d'Avorio, eSwatini, Etiopia, Gabon, Gambia, Ghana, Guinea, Guinea Equatoriale, Guinea-Bissau, Kenya, Lesotho, Liberia, Madagascar, Malawi, Mozambico, Namibia, Nigeria, Repubblica Centrafricana, Repubblica Democratica del Congo, Repubblica Unita di Tanzania, São Tomé e Príncipe, Senegal, Sierra Leone, Sudafrica, Sudan del Sud, Uganda, Zambia, Zimbabwe; Americhe: Bolivia, Haiti, Perù; Europa: Groenlandia, Kirgizstan; Mediterraneo Orientale: Afghanistan, Djibouti, Pakistan, Somalia; Pacifico Orientale: Cambogia, Filippine, Isole Marshall, Kiribati, Laos, Mongolia, Nauru, Papua Nuova Guinea, Tuvalu, Vietnam; Sud-Est Asiatico: Bangladesh, Bhutan, India, Indonesia, Myanmar, Nepal, Repubblica Popolare Democratica di Corea, Thailandia, Timor Est

In Tabella 2 vengono riportati i Paesi ad alta incidenza di tubercolosi con le rispettive Regioni WHO.

La Raccomandazione 1 è sostenuta:

- dal basso tasso di incidenza di TB in Italia (<20/100.000);
- dalla concordanza con le raccomandazioni prodotte da altre agenzie di salute pubblica;
- dalla disponibilità di un trattamento sicuro in gravidanza.

Raccomandazione

2. In caso di positività di uno dei due test, la donna in gravidanza deve essere inviata presso un centro specialistico per la presa in carico.

(raccomandazione di buona pratica clinica).

Tabella 2. Paesi con incidenza di tubercolosi >100/100.000 (anno 2020) (WHO, 2020)

Stato	Regione WHO	Tasso stimato per 100.000 individui	Numero di casi
Afghanistan	Mediterraneo Orientale	193	75.000
Angola	Africa	350	115.000
Bangladesh	Sud-Est Asiatico	218	360.000
Bhutan	Sud-Est Asiatico	165	1.300
Bolivia	Americhe	105	12.000
Botswana	Africa	236	5.600
Burundi	Africa	103	12.000
Cambogia	Pacifico Occidentale	274	46.000
Cameroon	Africa	174	46.000
Chad	Africa	144	24.000

Stato	Regione WHO	Tasso stimato per 100.000 Individui	Numero di casi
Congo	Africa	379	21.000
Costa d'Avorio	Africa	135	36.000
Djibouti	Mediterraneo Orientale	224	2.200
eSwatini	Africa	319	3.700
Etiopia	Africa	132	151.000
Filippine	Pacifico Occidentale	539	591.000
Gabon	Africa	527	12.000
Gambia	Africa	157	3.800
Ghana	Africa	143	44.000
Groenlandia	Europa	150	85
Guinea	Africa	179	23.000
Guinea Equatoriale	Africa	280	3.900
Guinea-Bissau	Africa	361	7.100
Haiti	Americhe	168	19.000
India	Sud-Est Asiatico	188	2.590.000
Indonesia	Sud-Est Asiatico	301	824.000
Isole Marshall	Pacifico Occidentale	483	290
Kenya	Africa	259	139.000
Kiribati	Pacifico Occidentale	425	510
Kyrgyzstan	Europa	105	6.900
Laos	Pacifico Occidentale	149	11.000
Lesotho	Africa	650	14.000
Liberia	Africa	314	16.000
Madagascar	Africa	238	66.000
Malawi	Africa	141	27.000
Mongolia	Pacifico Occidentale	437	14.000
Mozambico	Africa	368	115.000
Myanmar	Sud-Est Asiatico	308	167.000
Namibia	Africa	460	12.000
Nauru	Pacifico Occidentale	180	20
Nepal	Sud-Est Asiatico	235	69.000
Nigeria	Africa	219	452.000
Pakistan	Mediterraneo Orientale	259	573.000
Papua Nuova Guinea	Pacifico Occidentale	441	39.000
Perù	Americhe	116	38.000
Repubblica Centrafricana	Africa	540	26.000
Repubblica Democratica del Congo	Africa	319	286.000
Repubblica Popolare Democratica di Corea	Sud-Est Asiatico	523	135.000
Repubblica Unita di Tanzania	Africa	222	133.000
São Tomé e Príncipe	Africa	118	260
Senegal	Africa	117	20.000
Sierra Leone	Africa	298	24.000
Somalia	Mediterraneo Orientale	259	41.000

Stato	Regione WHO	Tasso stimato per 100.000 Individui	Numero di casi
Sudafrica	Africa	554	328.000
Sudan del Sud	Africa	232	26.000
Thailandia	Sud-Est Asiatico	150	105.000
Timor-Leste	Sud-Est Asiatico	508	6.700
Tuvalu	Pacifico Occidentale	296	35
Uganda	Africa	196	90.000
Vietnam	Pacifico Occidentale	176	172.000
Zambia	Africa	319	59.000
Zimbabwe	Africa	193	29.000

Bibliografia

- AAP-ACOG. Guidelines for perinatal care. Eight Edition. American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists; 2017.
- 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. doi: 10.1128/AAC.01978-19.
- Ayles H, Muyoyeta M, Du Toit E, Schaap A, Floyd S, Simwinga M, *et al*; 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. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61131-9.
- 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*. 2015b Apr;19(2):107-17. doi: 10.1007/s40291-015-0135-6.
- 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*. 2015a Aug;13(4):325-40. doi: 10.1007/s40258-015-0183-4.
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Division of Tuberculosis Elimination (DTBE) Strategic Plan 2022-2026. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2022. Disponibile all'indirizzo: <https://www.cdc.gov/tb/about/strategicplan.htm> (ultimo accesso 12/07/2023)
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Division of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention; 2014. Disponibile all'indirizzo: <https://www.cdc.gov/tb/topic/populations/pregnancy/default.htm> (ultimo accesso 21/02/2024)
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Division of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention; 2020. Disponibile all'indirizzo: <https://www.cdc.gov/tb/topic/treatment/pregnancy.htm#:~:text=Pregnant%20women%20who%20are%20being,of%20second%20line%20antituberculosis%20drugs>. (ultimo accesso 21/02/2024)
- 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. doi: 10.1128/AAC.02051-15.

- ECDC. Tuberculosis. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2020. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2022.
- Fox GJ, Nhung NV, Sy DN, Hoa NLP, Anh LTN, Anh NT, *et al.* Household-contact investigation for detection of tuberculosis in Vietnam. *N Engl J Med.* 2018 Jan 18;378(3):221-229. doi: 10.1056/NEJMoa1700209.
- 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. doi: 10.7573/dic.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. doi: 10.1097/QAI.0b013e31821ac9c1.
- Gupta A, Montepiedra G, Aaron L, Theron G, McCarthy K, Bradford S, *et al.*; 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):1333-46. doi: 10.1056/NEJMoa1813060.
- 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. doi: 10.1371/journal.pone.0062211.
- HPA. 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: Health Protection Agency; 2009.
- ISS-SNLG (Istituto Superiore di Sanità- Sistema Nazionale Linee Guida). Il controllo della tubercolosi tra gli immigrati in Italia. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2018. (Linea guida 2). Disponibile all'indirizzo: https://www.iss.it/documents/20126/0/LG_tubercolosi.pdf/25b23756-b119-2e08-012b-86d880734fa4?t=1582277492054 (ultimo accesso 04/12/2023)
- ISS-SNLG (Istituto Superiore di Sanità- Sistema Nazionale Linee Guida). Gravidanza fisiologica. Aggiornamento 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (Linea Guida 20). Disponibile all'indirizzo: https://www.epicentro.iss.it/itoss/pdf/gravidanza%20fisiologica_allegato.pdf (ultimo accesso 4/12/2023)
- Jonas DE, Riley S, Lee L, *et al.* 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. (Evidence Synthesis, No. 226).
- Jonsson J, Kühlmann-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. doi: 10.1183/13993003.01886-2019.
- 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. doi: 10.1093/cid/ciz1224.
- Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, *et al.* 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. doi: 10.1093/cid/ciw778.

- Liu K, Peng Y, Zhou Q, Cheng J, Yu H, Tang L, *et al.* 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. doi: 10.1016/j.ijid.2019.07.029.
- Loto OM, Awowole I. Tuberculosis in pregnancy: a review. *J Pregnancy.* 2012;2012:379271. doi: 10.1155/2012/379271.
- Marks GB, Nguyen NV, Nguyen PTB, Nguyen TA, Nguyen HB, Tran KH, *et al.* Community-wide screening for tuberculosis in a high-prevalence setting. *N Engl J Med.* 2019 Oct 3;381(14):1347-1357. doi: 10.1056/NEJMoa1902129.
- Mathad JS, Gupta A. Tuberculosis in pregnant and postpartum women: epidemiology, management, and research gaps. *Clin Infect Dis.* 2012 Dec;55(11):1532-49. doi: 10.1093/cid/cis732.
- 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. doi: 10.3390/pathogens11121481.
- Maugans C, Loveday M, Hlangu S, Waitt C, Van Schalkwyk M, van de Water B, *et al.* Best practices for the care of pregnant people living with TB. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2023 May 1;27(5):357-366. doi: 10.5588/ijtld.23.0031.
- Miele K, Bamrah Morris S, Tepper NK. Tuberculosis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2020 Jun;135(6):1444-53. doi: 10.1097/AOG.0000000000003890.
- 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. Roma: Ministero della Salute; 1998. Disponibile all'indirizzo: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_615_allegato.pdf (ultimo accesso 21/02/2024).
- Moro RN, Scott NA, Vernon A, Tepper NK, Goldberg SV, Schwartzman K, *et al.* Exposure to latent tuberculosis treatment during pregnancy. The PREVENT TB and the iAdhere Trials. *Ann Am Thorac Soc.* 2018 May;15(5):570-580. doi: 10.1513/AnnalsATS.201704-326OC.
- Nienhaus A, Schablon A, Costa JT, Diel R.. Systematic review of cost and cost-effectiveness of different TB-screening strategies. *BMC Health Services Research* 2011;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.
- Orazulike N, Sharma JB, Sharma S, Umeora OJ. Tuberculosis (TB) in pregnancy - A review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021 Apr;259:167-177. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.02.016.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
- PHE. Pregnancy and tuberculosis: information for clinicians. Published 1 November 2013. Last updated 17 December 2019. London: Public Health England; 2019. Disponibile all'indirizzo: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/851836/RA_Pregnancy_TB_Clinicians.pdf (ultimo accesso 12/07/2023)
- Pop LG, Bacalbasa N, Suci ID, Ionescu P, Toader OD. Tuberculosis in pregnancy. *J Med Life.* 2021 Mar-Apr;14(2):165-169. doi: 10.25122/jml-2021-0001.

- 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. doi: 10.1093/cid/ciz1024.
- Schalkwijk S, Greupink R, Burger D. Free drug concentrations in pregnancy: Bound to measure unbound? *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Dec;83(12):2595-8. doi: 10.1111/bcp.13432.
- 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. doi: 10.1007/s13318-020-00657-x.
- 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):727-33. doi: 10.1111/1471-0528.14408.
- Sulis, G., & Pai, M. (2018). Tuberculosis in Pregnancy: A Treacherous Yet Neglected Issue. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada: JOGC*, 40(8), 1003–1005. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.04.041>
- 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. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70330-4.
- 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. doi: 10.1155/2013/195637.
- WHO. 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: World Health Organization; 2022a. Disponibile all'indirizzo: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/365953/9789240057562-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (ultimo accesso 12/07/2023)
- WHO. Operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment – drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2022b. Disponibile all'indirizzo: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1425339/retrieve> (ultimo accesso 12/07/2023)
- WHO. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022c.
- WHO. Tuberculosis by country: rates per 100,000 people. 2020. Disponibile all'indirizzo <https://www.gov.uk/government/publications/tuberculosis-tb-by-country-rates-per-100000-people> (ultimo accesso 30/12/2023)
- WHO. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Disponibile all'indirizzo: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331170> (ultimo accesso 30/12/2023)
- WHO. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 2: screening – systematic screening for tuberculosis disease. Geneva: World Health Organization; 2021a. Disponibile all'indirizzo: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/340255> (ultimo accesso 12/07/2023)
- WHO. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection 2021 update. Geneva: World Health Organization; 2021b. Disponibile all'indirizzo: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342331> (ultimo accesso 12/07/2023)
- 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. doi: 10.1111/j.1574-695X.2012.01002.x.

2.15 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?

La vaginosi batterica (VB) è una disbiosi dovuta a una diminuzione della fisiologica presenza nella flora vaginale di lattobacilli che vengono sostituiti da batteri anaerobi come *Mobiluncus*, *Gardnerella vaginalis* e *Prevotella*. Questa alterazione dell'ecosistema vaginale provoca un aumento del pH vaginale, accompagnato nei casi sintomatici, da perdite bianco-grigiastre e/o maleodoranti (*fish odor*); altri sintomi sono bruciore e prurito (Kahwati *et al.*, 2019). Molte VB sono asintomatiche e si presentano come tali nel 50% dei casi diagnosticati in gravidanza (Joeseof *et al.*, 2005).

Le donne affette da VB sono a maggior rischio di acquisizione di IST, come HIV, *N. gonorrhoea*, *C. trachomatis*, *T. vaginalis*, *M. genitalium*, HPV e HSV-2 e di complicazioni dopo interventi chirurgici ginecologici. La VB aumenta il rischio di acquisizione dell'infezione da HIV perché i batteri specifici associati alla VB possono aumentare la suscettibilità all'HIV e il rischio di trasmissione dell'HIV a partner sessuali maschi (Workowski *et al.*, 2021).

In gravidanza, la VB è associata a esiti avversi, inclusi rottura prematura delle membrane, parto pretermine e aborto spontaneo tardivo. Una meta-analisi (24 studi, n. 24.190) condotta nel 2007 ha rilevato nelle donne in gravidanza con VB asintomatica, rispetto alle donne in gravidanza senza VB, un rischio aumentato di parto pretermine prima delle 37 settimane (OR 2,16; IC95% 1,56-3,00), di aborto spontaneo (OR 6,32; IC95% 3,65-10,94) e di infezioni materne (OR 2,53; IC95% 1,26-5,08). Non è stata osservata un'associazione statisticamente significativa tra VB asintomatica e aumento della mortalità perinatale o delle infezioni neonatali (Leitch *et al.*, 2007).

La VB può essere diagnosticata:

- utilizzando i criteri clinici di Amsel, in presenza di almeno tre di questi segni: 1) perdite vaginali bianco-grigiastre, omogenee, che ricoprono le pareti vaginali; 2) *clue cells* alla osservazione microscopica; 3) odore di pesce (*fish odor*) al *Whiff test* (test dell'odore eseguito aggiungendo idrossido di potassio al 10%); 4) pH vaginale > 4,5 (Amsel *et al.*, 1983);
- prelevando delle secrezioni vaginali e allestendo un vetrino con colorazione di Gram per valutare la proporzione tra lattobacilli e altri batteri secondo i criteri di Nugent (Nugent *et al.*, 1991);
- eseguendo un test di amplificazione degli acidi nucleici (o NAAT) su tampone vaginale (Danby *et al.*, 2021).

I fattori di rischio per la VB includono: basso livello di istruzione, basso livello socioeconomico, tabagismo, elevato indice di massa corporea, uso di lavande vaginali, concomitanti IST (tra cui *Herpes simplex virus 2*), più partner sessuali di sesso maschile, partner femminili, relazioni sessuali con più di una persona, un nuovo partner sessuale, mancato uso di contraccettivi di barriera, utilizzo di IUD contenenti rame (Workowski *et al.*, 2021). Nei Materiali Supplementari è disponibile una tabella che dettaglia i fattori di rischio per questa condizione.

Epidemiologia

La prevalenza di VB a livello mondiale è elevata e varia tra diverse etnie e diverse aree del mondo, nonché all'interno della stessa area. La prevalenza di VB nella popolazione generale delle donne in età fertile in Europa è pari a 23% (Peebles *et al.*, 2019). Non sono disponibili dati aggiornati sulla prevalenza della condizione in Italia; uno studio italiano (n. 1441) condotto tra il 1989 e il 1994 ha evidenziato una prevalenza di VB pari a 4,9% in donne nel terzo trimestre di gravidanza asintomatiche (Cristiano *et al.*, 1996).

Interventi di prevenzione

La prevenzione della VB consiste in una corretta igiene personale, evitando l'uso di lavande vaginali, saponi aggressivi e deodoranti vaginali che alterano il naturale pH vaginale (NHS, 2022). Anche l'uso di contraccettivi di barriera a ogni rapporto sessuale e un ridotto numero di partner possono facilitare la prevenzione dell'infezione (Workowski *et al.*, 2021).

Trattamenti di provata efficacia

Il trattamento della VB è indicato solo in presenza di sintomatologia. I benefici accertati della terapia nelle donne non in gravidanza sono l'alleviamento dei sintomi vaginali. Altri potenziali benefici del trattamento includono la riduzione del rischio di contrarre HIV, *N. gonorrhoea*, *C. trachomatis*, *T. vaginalis*, *M. genitalium*, HPV e HSV-2 (Workowski *et al.*, 2021). I trattamenti raccomandati da CDC per la VB sintomatica sono:

- metronidazolo orale 500 mg per 2 volte al giorno per 7 giorni;
- metronidazolo in gel 0,75%: 1 applicazione intravaginale (5 g) al giorno per 5 giorni;
- clindamicina crema al 2%: 1 applicazione intravaginale (5 g) al giorno per 7 giorni.

Il metronidazolo attraversa la placenta, ma in numerosi studi (trasversali, caso-controllo e di coorte) condotti in donne in gravidanza non sono stati osservati teratogenicità o effetti mutageni nei neonati; anche la terapia con clindamicina vaginale è ritenuta sicura per le donne in gravidanza (Workowski *et al.*, 2021).

Aspetti regolatori, documenti di indirizzo e sistema di sorveglianza in Italia

Lo screening della VB non è raccomandato nelle donne in gravidanza asintomatiche e senza fattori di rischio per parto pretermine (ISS-SNLG, 2011).

Interpretazione delle prove

Lo screening e il trattamento della VB asintomatica non sono considerati nella linea guida sull'assistenza prenatale di NICE (NICE, 2021). È stata quindi condotta una revisione sistematica di revisioni sistematiche su screening di VB ed è stata selezionata, quale documento di riferimento, la revisione sistematica di AHRQ (Kahwati *et al.*, 2019).

Successivamente è stata condotta una revisione rapida della letteratura (Materiali supplementari) che non ha identificato alcuno studio in grado di soddisfare i criteri di ricerca e pubblicato successivamente agli studi già inclusi nella revisione sistematica di AHRQ (Kahwati *et al.*, 2019). Il processo di screening e selezione degli studi è descritto in Figura 1 (Page *et al.*, 2021).

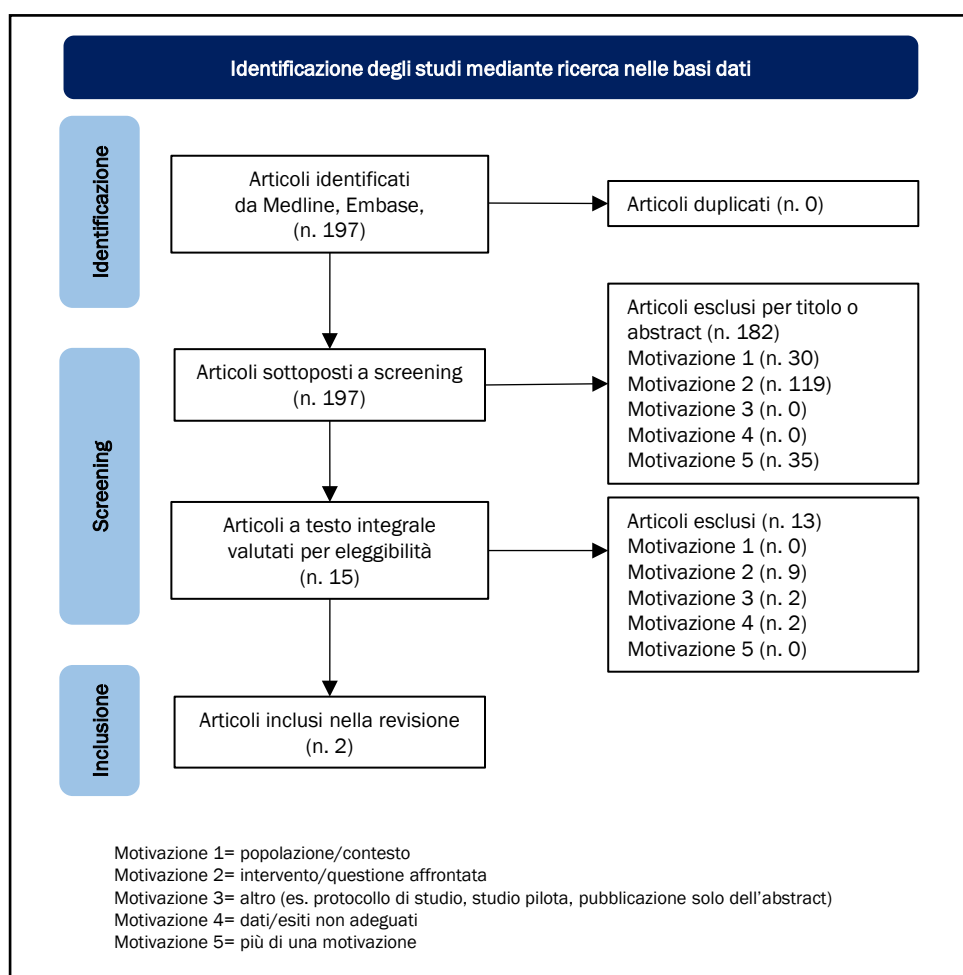


Figura 1. QUESITI 2.15 Vaginosi batterica asintomatica: diagramma di flusso del processo di selezione degli studi

Screening

Non sono disponibili studi comparativi sull'efficacia dello screening della VB *vs.* nessuno screening (Kahwati *et al.*, 2019).

Trattamento

La revisione sistematica (Kahwati *et al.*, 2019) non ha rilevato differenze statisticamente significative tra trattamento con metronidazolo o clindamicina *vs.* placebo nel ridurre – nella popolazione generale di donne in gravidanza con VB asintomatica – l'incidenza di travaglio pretermine, rottura prematura pretermine delle membrane (pPRoM), rottura prematura delle membrane (PRoM), parto pretermine spontaneo, parto pretermine <37 settimane di età gestazionale, parto pretermine <32 o 34 settimane di età gestazionale, peso alla nascita <2.500 g <1.500 g, natimortalità, mortalità neonatale e infezione materna peri partum. Negli studi inclusi, la percentuale di donne in gravidanza con precedente parto pretermine variava da 1,6% a 10,9%. In Kahwati *et al.* (2019) sono inclusi cinque RCT che hanno valutato la frequenza di parto pretermine <37 settimane di età gestazionale (4 RCT) o di parto pretermine <34 settimane di età gestazionale (2 RCT) in donne con precedente parto pretermine trattate con metronidazolo orale (4 RCT) o clindamicina vaginale (1 RCT). I risultati discordanti degli studi e l'imprecisione delle stime rendono queste prove inconclusive sull'efficacia del trattamento della VB asintomatica in donne con precedente parto pretermine. Nelle donne in gravidanza a rischio di parto pretermine il numero limitato, l'eterogeneità e i risultati contrastanti e imprecisi degli studi non consentono di definire se il trattamento della VB asintomatica fornisca un beneficio nella riduzione degli esiti avversi. Le prove disponibili non consentono di determinare il rapporto beneficio/danno dello screening della VB asintomatica in questa popolazione (US Preventive Services Task Force, 2020).

Raccomandazione

1. Lo screening della vaginosi batterica non deve essere offerto alle donne in gravidanza asintomatiche e senza fattori di rischio identificati per parto pretermine

raccomandazione forte; qualità delle prove bassa o molto bassa

La Raccomandazione 1 è sostenuta dalle prove disponibili che indicano che in questa popolazione il trattamento non riduce il rischio di parto pretermine né altri esiti avversi materni e feto-neonatali.

Bibliografia

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. doi: 10.1016/0002-9343(83)91112-9.

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. doi: 10.1007/BF00145302.

- 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. doi: 10.1097/LGT.0000000000000576.
- ISS-SNLG. Gravidanza fisiologica. Aggiornamento 2011. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (Linea Guida 20). Disponibile all'indirizzo: https://www.epicentro.iss.it/itoss/pdf/gravidanza%20fisiologica_allegato.pdf (ultimo accesso 4/12/2023)
- Joesoef MR, Schmid G. Bacterial vaginosis. *Clin Evid*. 2005 Jun;(13):1968-78.
- Kahwati LC, Clark R, Berkman ND, *et al*. Screening for bacterial vaginosis in pregnant adolescents and women to prevent preterm delivery: an updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2019. (Evidence Synthesis Number 190)
- Leitch 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. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2006.12.005.
- NHS. Health A to Z: Bacterial vaginosis. National Health Service; 2022. Disponibile all'indirizzo: <https://www.nhs.uk/conditions/bacterial-vaginosis/>. (ultimo accesso 27/10/2022).
- 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. doi: 10.1128/jcm.29.2.297-301.1991.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
- 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. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000972.
- 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. doi: 10.15585/mmwr.rr7004a1.