

## Screening delle infezioni in gravidanza

Brunella Guerra - Bologna

Nonostante i progressi della ricerca farmacologica, la patologia infettiva costituisce ancora oggi, anche nei paesi sviluppati, una delle principali cause di morbidità materna e di mortalità e morbidità perinatale. Che le gravide siano più esposte alle infezioni è un dato di fatto, riconducibile sia a motivi di carattere sociale, come un più stretto contatto con i propri figli o comunque con bambini nell'età in cui vengono contratte le tipiche malattie dell'infanzia, sia alle modificazioni immunologiche indotte dallo stato gravidico responsabili di una condizione di moderata depressione dell'immunità cellulo-mediata facilitante l'instaurarsi di processi infettivi esogeni o la riattivazione di eventuali infezioni latenti.

L'impossibilità di prevedere caso per caso l'impatto dell'infezione materna sul prodotto del concepimento - mediato da una molteplicità di fattori che includono l'epoca gestazionale, la via di trasmissione, la teratogenicità dell'agente infettivo, la virulenza dei ceppi implicati, l'immatùrità del sistema immunitario fetale nonché probabili differenze genetiche nella suscettibilità alla risposta dell'ospite - rende ragione della grande preoccupazione che il riscontro di una malattia infettiva determina nella gravida e nel medico curante.

Oggi, innegabili progressi diagnostici e terapeutici permettono una gestione efficace in molti casi, ma - data la subclinicità della maggior parte delle infezioni nella gravida - si rendono necessari screening specifici per l'identificazione dei casi su cui attuare gli interventi preventivi disponibili. Il possibile inserimento degli screening infettivologici - come di ogni altro screening - nei programmi di gestione della gravidanza è materia complessa che prevede in primis la valutazione dei costi in relazione ai possibili benefici derivanti da una gestione finalizzata a prevenire o a ridurre gli effetti dell'infezione sul feto o sul neonato e deve tenere conto dei dati di incidenza dell'infezione congenita, della semplicità ed accuratezza dei test diagnostici di primo livello, della disponibilità, affidabilità e sicurezza delle indagini di approfondimento sulla madre e sul feto, dell'efficacia dei vaccini e delle terapie, ma anche ad esempio della possibilità di identificazione in epoca precoce di gravidanza dei feti a maggior rischio di gravi handicap e dei costi della riabilitazione dei soggetti handicappati. Inoltre non dovrebbe essere trascurato l'impatto emotivo indotto dallo screening stesso, in assenza di misure preventive soddisfacenti, con possibili risvolti indesiderati come il ricorso tout-court all'interruzione volontaria della gravidanza. Infine, trattandosi di conoscenze in continua evoluzione, deve esserne previsto il periodico aggiornamento.

E' in quest'ottica che vanno lette le linee di indirizzo fornite dal vigente Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 12 gennaio 2017, pubblicato in Gazzetta Ufficiale il 18 marzo 2017 che definisce gli attuali livelli essenziali di assistenza. Il documento indica "le prestazioni specialistiche ambulatoriali per le donne in stato di gravidanza e a tutela della maternità fruita presso le strutture sanitarie pubbliche e private accreditate, ivi compresi i consultori familiari." escluse dalla partecipazione al costo. L'attuale normativa tiene conto del vecchio DM del 1998 e delle Linee Guida nazionali per la sorveglianza della gravidanza fisiologica coordinate dall'Istituto Superiore di Sanità ed edite nel 2010. Del precedente Decreto del 1998 viene conservata l'articolazione in due fasi, preconcezionale e prenatale, che consente una più ampia protezione; dalle Linee Guida per la gravidanza fisiologica vengono recepite le indicazioni per la scelta delle indagini infettivologiche prenatali da screenare.

Tra le malattie infettive trasmissibili al feto per cui è previsto lo screening gratuito preconcezionale sono Rosolia, Sifilide e infezione da HIV, le ultime due estese anche al partner in relazione alla trasmissibilità sessuale che le caratterizza.

In epoca prenatale, nel primo trimestre, è prevista la sierologia per Rosolia da ripetere in caso di recettività non oltre le 17 settimane, epoca dopo la quale il rischio di danno fetale è da ritenersi trascurabile; la sierologia per Toxoplasmosi da ripetere in caso di recettività a cadenza mensile fino al termine; gli esami per la sifilide e l'infezione da HIV (estese anche al partner data la trasmissibilità sessuale) e l'urinocultura. Inoltre - ma solo nelle gravide a rischio - la ricerca di Chlamydia e Gonococco e la sierologia per l'epatite C. Nel terzo trimestre (33-37 sett.) troviamo la ricerca dell'epatite B e lo screening per lo Streptococco beta emolitico, gli esami per Sifilide e infezione da HIV nei casi risultati recettivi al primo controllo o non screenati. In sintesi in epoca

preconcezionale è stato soppresso lo screening per la Toxoplasmosi e in epoca prenatale lo screening per l'epatite C, prima previsto nel terzo trimestre su tutte le gravide, oggi riservato solo alle gravide a rischio in epoca precoce di gestazione.

Anche se mancano a tutt'oggi dati certi sul rapporto costo-benefici di alcuni di questi screening, esistono tuttavia per tutte le infezioni previste supporti preventivi o terapeutici in grado di migliorare l'outcome neonatale.

Lo screening per la Rosolia è finalizzato essenzialmente ad evitare la grave forma congenita, estendendo la vaccinazione alle donne ancora non immuni in fase pre-concezionale. Infatti, nonostante l'introduzione del vaccino in Italia dal 1972, l'attuale copertura vaccinale è ancora molto al di sotto di quella attesa per un controllo efficace della rosolia congenita. Un intervento vaccinale aggiuntivo è dunque previsto per alcune categorie. Una delle categorie eleggibili - oltre alle adolescenti non vaccinate e alle puerpere non immuni - è rappresentata appunto dalle donne in età fertile non gravide che prendano contatto con le strutture sanitarie in previsione di una gravidanza. Lo screening preconcezionale ha dunque come obiettivo primario l'opportunità della vaccinazione per le donne ancora recettive al virus della rosolia in previsione di una gravidanza, potendo riprogrammarla dopo un solo mese. La richiesta del test alla prima visita prenatale è mirata invece alla ripetizione mensile fino alla 17 settimana nei casi risultati non immuni e a pianificare la vaccinazione dopo il parto. Va detto che la mancanza di terapia non consente, in caso di infezione contratta durante la gravidanza, una gestione clinica soddisfacente e l'interruzione volontaria della gravidanza rientra nella rosa delle opzioni offerte alla coppia, dato che per l'alto rischio di trasmissione e di danno fetale, poche sono in realtà le probabilità per il feto di sfuggire alla malattia. Pienamente giustificato è lo screening per l'infezione da HIV. Oggi infatti non solo i dati epidemiologici, che riportano un ampio coinvolgimento delle donne in età riproduttiva e dei loro nati, ma anche la possibilità di specifici interventi di prevenzione della trasmissione madre-figlio ne supportano senza ombra di dubbio l'opportunità. E' stata l'evidenziazione di alcuni fattori in grado di influenzare significativamente la trasmissione verticale a consentire via via la messa in atto di una serie di misure preventive (terapia antiretrovirale durante la gravidanza, profilassi al parto, taglio cesareo in caso di mancata soppressione della carica virale o in assenza di terapia antiretrovirale, profilassi neonatale e allattamento artificiale) risultate determinanti per l'abbattimento del tasso di trasmissione. Dunque, se la ricaduta dello screening prenatale è più che evidente, anche quello preconcezionale, peraltro esteso anche al partner, sembra poter offrire alcuni vantaggi come una terapia adeguata all'evento riproduttivo in caso di sieropositività della donna in procinto di procreare oppure il counselling comportamentale per evitare il contagio se è il partner ad essere sieropositivo e, in ogni caso, l'opportunità per la coppia di una decisione più consapevole. La ripetizione del test nel terzo trimestre in tutte le gravide consente inoltre di recuperare i casi "persi" per mancata esecuzione del test alla prima visita prenatale o in caso di sieroconversione in gravidanza.

Sulla possibilità di un intervento terapeutico precoce si basa l'ormai storico screening per la Sifilide. Nonostante il drammatico declino di incidenza dopo la diffusione dell'impiego della penicillina, la malattia non è mai stata del tutto debellata e periodiche recrudescenze anche nei paesi sviluppati hanno riproposto il grave problema della Sifilide congenita. Anche in Italia l'incremento recente dei casi di sifilide nella popolazione adulta - specie in relazione all'attuale fenomeno migratorio da paesi, come l'Europa dell'Est o l'Africa, in cui la Sifilide è ancora un problema rilevante - fa temere una ripresa della malattia tra le donne in età riproduttiva cui l'incidenza della forma congenita è strettamente correlata. L'effettuazione dei test sierologici in epoca preconcezionale e al primo controllo in gravidanza consente dunque, attraverso l'identificazione dei casi, la tempestiva messa in atto della terapia con una significativa riduzione del rischio fetale. Inoltre, trattandosi di una malattia a trasmissione sessuale, per ottimizzare il risultato è prevista l'estensione delle indagini al partner per poter identificare i casi a rischio di acquisizione, intervenendo in tempo utile con la terapia, il counselling e un adeguato follow up. Considerato ancora oggi tra quelli di efficacia incerta o moderata, lo screening per la Toxoplasmosi ha però dalla sua alcune motivazioni a supporto di innegabile peso ovvero la possibilità di interventi preventivi e terapeutici.. Il rationale dello screening si basa innanzitutto sulla possibilità di mettere in atto misure preventive primarie in relazione all'ormai noto ciclo vitale del parassita e quindi alle modalità di contagio. Laddove l'informazione alla gravida sieronegativa è stata fatta sistematicamente (Francia, Belgio) si è assistito ad una riduzione di circa i 2/3 dell'infezione in

gravidanza. L'altra motivazione allo screening è rappresentata dalla possibilità di terapia prenatale e postnatale. La Spiramicina, in caso di markers sierologici deponenti per infezione certamente o probabilmente contratta in gravidanza e la Pirimetamina e Sulfadiazina, in caso di infezione fetale, sembrano in grado di ridurre in modo significativo rispettivamente l'incidenza e la severità dell'infezione congenita a patto che vengano somministrati con tempestività. Per la verità un punto debole in questo algoritmo c'è e consiste nel fatto che i dati che supportano l'efficacia della terapia derivano da studi in cui le madri trattate sono state confrontate con controlli storici e non da trials clinici controllati, ciononostante per motivi etici è difficile pensare realisticamente a futuri trials randomizzati su interventi terapeutici ormai da tempo di uso corrente. Nell'attuale Decreto lo screening preconcezionale per la toxoplasmosi non è presente, ma tutte le donne in procinto di avere una gravidanza di cui non sia noto lo stato immunitario vanno considerate come suscettibili all'infezione e a tutte indistintamente vanno somministrate le misure comportamentali per la prevenzione primaria.

Le modificazioni ormonali e anatomiche proprie della gestazione predispongono alla dilatazione ureterale, alla riduzione del tono vescicale, alla stasi urinaria, al reflusso vescico-ureterale e di conseguenza alle infezioni delle vie urinarie. La batteriuria asintomatica evolve in pielonefrite nel 20-40% dei casi, mentre in assenza di batteriuria l'incidenza di pielonefrite è inferiore all'1%. La batteriuria asintomatica è stata inoltre associata a complicanze ostetriche quali parto pretermine e nati di basso peso. Dunque un'urinocultura in epoca gestazionale precoce (<14 sett.) o comunque alla prima visita prenatale evita la persistenza di batteri nelle vie urinarie e riduce il potenziale sviluppo di pielonefriti e di esiti avversi neonatali. Ovviamente in caso di successivo riscontro di batteri all'esame urina l'urinocultura dovrà essere ripetuta per opportuna terapia.

Ancora sulla disponibilità di un intervento terapeutico precoce si basano gli screening per l'infezione da Chlamydia Trachomatis e Gonococco, due infezioni trasmissibili per via sessuale, note per essere potenzialmente responsabili della malattia infiammatoria pelvica e di complicanze riproduttive. In gravidanza esse possono essere trasmesse al feto per via intraparto dando luogo a patologie neonatali rappresentate principalmente, per quanto riguarda l'infezione da Chlamydia, da congiuntivite da inclusi e polmonite interstiziale e, in caso di Gonorrea, da problemi oculari (ophthalmia neonatorum) o infezioni distrettuali (faringiti, proctiti) fino alla più rara forma disseminata. Poiché non ci sono sufficienti evidenze sull'efficacia del trattamento nella riduzione degli esiti neonatali avversi lo screening di routine per la gonorrea e CT non è esteso a tutte le gravide, ma offerto selettivamente alle gravide a rischio di infezione (età < 25aa, comportamento sessuale promiscuo, presenza di sintomi).

Per quanto riguarda l'Epatite C, i dati ad oggi disponibili indicano che, nonostante l'alta prevalenza nella popolazione generale e in quella femminile gravida che certamente ha contribuito all'inserimento di questa infezione nel programma governativo, i risvolti della trasmissione verticale sono meno temibili del previsto. In particolare, il tasso di trasmissione madre-figlio si attesta approssimativamente al 5% ed è più alto solo per le gravide co-infettate dall'HIV, la trasmissione è limitata ai nati da madre viremica e il rischio di trasmissione cresce con la carica virale ma non è definibile un valore soglia predittivo della trasmissione né è evidenziabile alcuna associazione. Nonostante sporadiche segnalazioni suggeriscano che il taglio cesareo elettivo potrebbe ridurre il rischio di trasmissione verticale, i dati provenienti da studi di ampie dimensioni non supportano al momento alcuna raccomandazione in tal senso e non c'è evidenza di un accresciuto rischio di trasmissione con l'allattamento al seno. Inoltre l'infezione sembra avere un decorso clinico meno aggressivo di quanto temuto: l'infezione neonatale è asintomatica, circa un quarto degli infetti elimina spontaneamente il virus entro i 6 anni, l'infezione cronica ha una progressione in genere moderata, anche se non si possono escludere i casi di fibrosi o di cirrosi franca. Tutto ciò e soprattutto la mancanza di una terapia efficace e sicura utilizzabile in epoca prenatale per ridurre la trasmissione verticale rende ingiustificato lo screening universale a favore di uno screening selettivo riservato alle sole gravide a rischio.

Alla possibilità di mettere in atto misure profilattiche di indubbia efficacia, ma questa volta esclusivamente postnatali, si ispira lo screening per l'Epatite B nella gravida al terzo trimestre di gestazione. In realtà, nel nostro paese dove il virus HBV è endemico è in vigore dal 1991 una disposizione di legge per la vaccinazione obbligatoria di tutti i nati, indipendentemente dalla presenza dell'infezione materna, a partire dal terzo mese di vita con completamento del ciclo

vaccinale entro il primo anno. Il rationale dello screening nella gravida si basa sul fatto che il riscontro dell'HbsAg consente di selezionare i neonati a rischio di diventare portatori cronici del virus e di procedere all'immediata vaccinazione entro le prime 12-24 ore e alla contemporanea somministrazione di immunoglobuline specifiche, riducendo così il rischio di trasmissione a meno dell' 1% e consentendo anche alle madri HbsAg positive di scegliere l'allattamento al seno senza rischio di contagio postnatale. Infine, rispetto al precedente decreto, viene introdotto lo screening per lo Streptococco di gruppo B, prima causa riconosciuta di sepsi neonatale, ma prevenibile mediante una chemioprolifassi intraparto validata ormai da molti studi. Delle varie strategie preventive proposte fin dal 1992, quella basata sullo screening sembra ad oggi la più efficace per la prevenzione. Anche se non mancano al riguardo alcune critiche generali (pochi studi randomizzati controllati, stime di efficacia basate su studi osservazionali, il rischio di effetti dannosi conseguenti allo screening universale al trattamento antibiotico a tutte le gravide positive al tampone come insorgenza di resistenze all'ampicillina o l'aumento di infezioni neonatali da parte di batteri diversi dallo streptococco B ) la normativa attuale avvalorava lo screening universale.

Per altre infezioni per cui non ci sono ad oggi evidenze a favore dello screening, va rimarcata l'importanza di mettere in atto le misure profilattiche disponibili. In primo luogo va stressata l'opportunità della vaccinazione preconcezionale per varicella (dal 2002 anche in Italia è disponibile il vaccino già in uso negli USA dal 1995) al fine di prevenire le possibili conseguenze dell'infezione congenita. Per l'infezione da Cytomegalovirus, da Parvovirus, da Herpes genitalis e Listeriosi esistono invece norme igienico-alimentari-comportamentali da somministrare a tutte le gravide e alle donne che pianificano una gravidanza.

In conclusione, le recenti raccomandazioni rappresentano un mezzo per individuare precocemente infezioni per cui sono disponibili interventi specifici di prevenzione. Gli esami indicati dall'attuale normativa sono gratuiti per la gravida o la donna in procinto di intraprendere una gravidanza. Screening di altre infezioni oltre a quelle incluse nella normativa sono a discrezione del medico e della gravida che dovrà esserne informata e che dovrà in tal caso sostenerne la spesa. Esistono poi per altre infezioni misure preventive e norme comportamentali profilattiche somministrabili in epoca preconcezionale e prenatale per ridurre il rischio di acquisizione

## Bibliografia

- Aebi-Popp K, Duppenhaler A, Rauch A, De Gottardi A, Kahlert C. Vertical transmission of hepatitis C: towards universal antenatal screening in the era of new direct acting antivirals (DAAs)? Short review and analysis of the situation in Switzerland *Journal of Virus Eradication* 2016; 2: 52–54
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 86. Viral hepatitis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007;110:941-956.
- Baroncelli S, Pirillo MF, Amici R, Tamburrini E, Genovese O, Ravizza M, Maccabruni A, Masuelli G, Guaraldi G, Liuzzi G, Pinnetti C, Giacomet V, Degli Antoni A, Vimercati A, Dalzero S, Sacchi V, Florida M and Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. HCV-HIV coinfecting pregnant women: data from a multicentre study in Italy. *Infection*. 2015
- Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LG Vertical Transmission of Hepatitis C Virus: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2014;59(6):765–73
- Breugelmans M, Naessens A, Foulon W. Prevention of toxoplasmosis during pregnancy: an epidemiologic survey over 22 consecutive years. *J Perinat Med* 2004; 32:211-4
- Capretti MG, De Angelis M, Tridapalli E, Orlandi A, Marangoni A, Moroni A, Guerra B, Arcuri S, Marsico C, Faldella G. Toxoplasmosis in pregnancy in an area with low seroprevalence: is prenatal screening still worthwhile? *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:5–10
- Ciofi degli Atti M, Filia A, Verteramo R, et al. First cases of rubella infection during pregnancy detected by new reporting system in Italy. *Eurosurveillance weekly* 2006; 11 (3)
- Committee on infectious diseases and committee on fetus and newborn. Recommendations for the Prevention of Perinatal Group B Streptococcal (GBS) Disease. *Pediatrics* 2011;128:611
- Connor EM et al. Reduction of maternal infant transmission of human immunodeficiency virus type1 with zidovudine treatment. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med* 1994; 331:1173-80
- Conte D et al. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology* 2000;31(3):751-5

- Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M, Paul M, Prusa A, Buffolano W, Malm G, Salt A, Freeman K, Petersen E, Gilbert RE for The European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis (EMSCOT) Prenatal Treatment for Serious Neurological Sequelae of Congenital Toxoplasmosis: An Observational Prospective Cohort Study- PLoS Medicine [www.plosmedicine.org](http://www.plosmedicine.org) 2010
- Davies B, Ward H. A Pathway to Chlamydia Control: Updated ECDC Guidance. *Sex Transm Infect.* 2016;92(7):483-484.
- Davidkina I et al. Duration of rubella immunity induced by two-dose measles, mumps and rubella(MMR) vaccination. A 15-year follow-up in Finland. *Vaccine* 2000;18:3106-12
- Decreto del presidente del consiglio dei ministri 12 gennaio 2017 Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502. (17A02015) (G.U. Serie Generale , n. 65 del 18 marzo 2017) Download LEA 2017
- De Santis M, Cavaliere A.F., Straface G., Caruso A. Rubella infection in pregnancy. *Review. Reprod Toxicol* 2006; 21: 390–398
- Dunkelberg JC, Berkley EM, Thiel KW, Leslie KK. Hepatitis B and C in pregnancy: a review and recommendations for care. *J Perinatol* 2014;34:882-891.
- European multicentre study on congenital toxoplasmosis. Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of toxoplasma gondii. *BJOG* 2003; 110:112-120
- Floridia M, Ravizza M, Tamburrini E Anzidei G, Tibaldi C, Maccabruni A, Guaraldi G, Alberico S, Vimercati A, Degli Antoni A. and Terrazzi E for The Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. Diagnosis of HIV infection in pregnancy: data from a national cohort of pregnant women with HIV in Italy. *Epidemiol Infect* 2006,134:1120-7
- Floridia M, Tamburrini E, Buccheri A, Ribaldi C, Anzidei G, Guaraldi G, Meloni A, Guerra B, Ferrazzi E, Molinari A, Pinnetti C, Salerio B, Ravizza M; for The Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. Pregnancy outcomes and antiretroviral treatment in a national cohort of pregnant women with HIV: overall rates and differences according to nationality. *BJOG* 2007; 114:896–900
- Floridia M, Pinnetti C, Ravizza M, Tibaldi C, Cetin I, Fiscon M, Sansone M, Degli Antoni A, Guaraldi G, Vimercati A, Guerra B, Placido G, Dalzero S, Tamburrini E, on behalf of *The Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy*. Rate, predictors and consequences of late antenatal booking in a national cohort study of pregnant women with HIV. *HIV Clin Trials* 2014;15(3):104–115 doi: 10.1310/hct1503-104
- Floridia M, Masuelli G, Meloni A, Cetin I, Tamburrini E, Cavaliere AF, Dalzero S, Sansone M, Alberico S, Guerra B, Spinillo A, Chiadò Fiorio Tin M, Ravizza M; Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. Amniocentesis and chorionic villus sampling in HIV-infected pregnant women: a multicentre case series. *BJOG.* 2016; doi: 10.1111/1471-0528.14183
- Gallo T, Ciofi degli Atti M, Bertozzi N, Bietta C, Binkin N, De Giacomi G, Fateh-Moghadam P, Perra A, Scarpetta P, Sconza F, Trinito MO. La vaccinazione antirosolia in Italia: i risultati dello studio Passi. *BEN Not ISS* 2006; 19 (4) 7-8i
- Gibb DM et al. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet* 2000; 356:904-7
- Gruppo multidisciplinare “Malattie infettive in ostetricia-ginecologia e neonatologia” Percorsi diagnostico-assistenziali in Ostetricia-Ginecologia e Neonatologia : Sifilide *ISS 4-2012*
- Gruppo multidisciplinare “Malattie infettive in ostetricia-ginecologia e neonatologia” Percorsi diagnostico-assistenziali in Ostetricia-Ginecologia e Neonatologia : *Chlamydia trachomatis ISS 4-2014*
- Guerra B, Banfi A, Vagnoni S, Simonazzi G, Rizzo N. Herpes, parvo, listeria, vaginosi, varicella. Terzo Quaderno APOG 2007
- Johnson JM, Anderson BL. Cytomegalovirus: should we screen pregnant women for primary infection? *Am J Perinatol* 2013;30:121–124
- Hawkes S, Matin N et al. Effectiveness of interventions to improve screening for syphilis in pregnancy: a systematic review and meta-analysis *Lancet Infect Dis* 2011;11: 684-91.
- Kanninen TT., Douglas.D, Ascutti S. HCV vertical transmission in pregnancy: new horizons in the era of DAAs *Hepatology* 2015, 62(6): 1656-8
- Klein JO et al. Current concepts of infections of the fetus and newborn infant In Remington JS, Klein JO eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Philadelphia : WB Saunders Company, 2001:1-23

- Maynard P et al. Efficacy of hepatitis B vaccine in prevention of early HbsAg carrier state in children. *Lancet* 1981; 1:289-92
- Meroni V, Genco F, Tinelli C, Lanzarini P, Bollani L, Stronati M, Petersen M Spiramycin Treatment of *Toxoplasma gondii* Infection in Pregnant Women Impairs the Production and the Avidity Maturation of *T. gondii*-Specific Immunoglobulin G Antibodies. *Clinical and Vaccine Immunology* 2009,16: 1517–20
- Ministero della Salute Italiano. Sistema nazionale per le linee guida. Istituto Superiore di Sanità. Gravidanza fisiologica 2010(aggiornamento 2011)
- MMWR Notice to Readers: Revised ACIP Recommendation for Avoiding Pregnancy After Receiving a Rubella-Containing Vaccine; 2001; 50: 1117
- MMWR General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP). 2002 / 51(RR02);1-35
- MMWR Prevention of perinatal group B streptococcal disease- revised guidelines from CDC 2010
- Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet* 2004; 363:1965-76
- Newell ML&McIntyre J. Congenital and perinatal infections, prevention,diagnosis and treatment.Cambridge University Press 2000
- Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. Available at: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>. Accessed April 7, 2014.
- Aebi-Popp K, Duppenhaler A,Rauch A, De Gottardi A, Kahlert c. Vertical transmission of hepatitis C: towards universal antenatal screening in the era of new direct acting antivirals (DAAs)? Short review and analysis of the situation in Switzerland *Journal of Virus Eradication* 2016; 2: 52–54.
- Puccetti C, Contoli M, Bonvicini F, Cervi F, Simonazzi G, Gallinella G , Murano P, Farina A, Guerra B, Zerbini M, Rizzo N. Parvovirus B19 in pregnancy: possible consequences of vertical transmission. *Prenat Diagn* 2012, 32:1-6
- Revello MG, Gorini G, Zavattoni M et al. Congenital rubella infection following rubella outbreak in northern Italy, 2002: need for an effective vaccination programme. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2004; 23(10):780-3.
- Revello MG, Tibaldi C, Masuelli G, Frisina V,Sacchi A, Furione M, Arossa A, Spinillo A, Klersy C, Ceccarelli M, Gerna G, Todros T, for the CCPE Study Group Prevention of Primary Cytomegalovirus Infection in Pregnancy *EBioMedicine* 2 (2015) 1205–1210
- Royal College of Obstetricians and Gynecologists Prevention of Early-onset Neonatal Group B Streptococcal Disease- Green-top Guideline n.36 2017 *BJOG* 2017 .
- Szmunes W, Stevens et al. Passive-active immunization against hepatitis B: immunogenicity studies in American adults *Lancet* 1981; 1:5575-7
- The European Mode of Delivery Collaboration. Elective caesarean section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1:A randomized clinical trial. *Lancet* 1999; 353:1035-9
- The European Collaborative Study and the Swiss Mother + Child HIV Cohort Study. Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. *AIDS* 2000; 14:2913-20
- The European Collaborative Study. HIV-infected pregnant women and vertical transmission in Europe since 1986. *AIDS* 2001; 15: 761-770
- The SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data *Lancet* 2007; 369: 115–22
- The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists Maternal Group B Streptococcus in pregnancy: screening and management. 2016
- Tovo PA, Calitri C, Scolfaro C, Gabiano C, Garazzino S. 2016 Hepatitis C Virus: Global view: Vertically acquired hepatitis C virus infection: Correlates of transmission and disease progression. *World J Gastroenterol* 2016 22(4): 1382-1392
- U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Chlamydia and Gonorrhea: Recommendation Statement *American Family Physician* 2015,91, 7: 486A-486D
- Zanetti AR et al. Mather to infant transmission of hepatitis C virus. *J Hepatol* 1999; 31( Suppl. 1) :96-100

