

Opinione degli esperti n. 19

Commissione di garanzia della qualità
Presidente Prof. Dr. med. Daniel Surbek

Profilassi della sepsi neonatale a esordio precoce da streptococchi di gruppo B (versione aggiornata, 19.07.2012)

Autori: D. Surbek, A. Henle-Gross, J. Seydoux, Ch. Honegger, O. Irion, G. Drack

Le infezioni di neonati e lattanti causate da streptococchi di sierogruppo B (GBS, dall'ingl. «group B streptococchi») che si sono verificate nei paesi occidentali industrializzati con un'incidenza $\geq 1/1000$ di nati vivi prima dell'introduzione di misure di prevenzione possono essere distinte in una forma precoce e in una tardiva in base al momento della loro comparsa. La forma precoce di sepsi da GBS («early-onset neonatal GBS disease», con esordio entro il 7° giorno postnatale), che si osserva in oltre il 90% dei casi e mostra un decorso clinico per lo più fulmineo, ha ancora una prognosi infausta, con elevata morbilità (sepsi, polmonite, meningite) e una letalità del 10-30% nei nati pretermine e del 2-3% nei nati a termine.

La trasmissione al neonato degli agenti eziologici infettivi della sepsi neonatale a esordio precoce avviene sub partu. La colonizzazione vaginale da GBS può essere rilevata nel 10-30% delle donne in gravidanza; i dati per la Svizzera indicano una prevalenza del 20%. Nel frattempo sono disponibili test rapidi basati sulla PCR (attenzione: non utilizzare test che non utilizzano la PCR) per diagnosticare con sensibilità e specificità relativamente elevate la colonizzazione all'inizio del parto. La coltura selettiva (circa 48 h di incubazione) costituisce però ancora il gold standard per la diagnosi della colonizzazione da GBS. Tuttavia, i nuovi test rapidi con PCR possono essere utili in determinate situazioni (vedi oltre). La profilassi antibiotica durante il parto riduce dell'80-90% l'incidenza della sepsi a esordio precoce da GBS, ma non influenza l'incidenza della sepsi a esordio tardivo da GBS. Le raccomandazioni riviste del CDC (Centers for Disease Control, USA) del 2010 e quelle dell'ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) del 2011 prevedono uno screening generale per la colonizzazione vaginale da GBS a 35-37^a sdg, nonché la somministrazione profilattica di antibiotici sub partu a tutte le gestanti con test positivo e a quelle con status di portatrice sconosciuta ma concomitante presenza di fattori di rischio. Con l'attuazione di questa misura è stata ridotta di almeno l'85% l'incidenza di sepsi neonatale a esordio precoce da GBS. Diverse società specialistiche ostetrico-ginecologiche hanno adottato queste raccomandazioni.

Gli studi statunitensi hanno dimostrato che nella pratica clinica la somministrazione di antibiotici, in presenza di indicazione, è più efficace con l'uso di un approccio basato sullo screening piuttosto che sui fattori di rischio. In ogni caso, nell'assistenza durante la gravidanza e il parto è necessaria una strategia chiara, che consenta di prevenire la sepsi neonatale da GBS senza, peraltro aumentare il rischio di infezioni da altri patogeni né favorire lo sviluppo di resistenze. Scopo della presente opinione degli esperti è presentare e raccomandare un concetto di screening e terapia nonché le possibili alternative.

Raccomandazione: profilassi basata su uno screening generale in gravidanza

Per tutte le gestanti alla 35-37^a sdg è raccomandato uno screening generale per la colonizzazione da GBS. Il valore predittivo negativo dell'esame eseguito ≤ 5 settimane prima del parto è del 95-98%, ma diminuisce con l'aumentare dell'intervallo di tempo. Lo screening può essere evitato in pazienti con batteriuria da GBS nella gravidanza in corso, così come in pazienti con anamnesi di un figlio con sepsi da GBS. In tali casi, la somministrazione profilattica di antibiotici sub partu è indicata senza previo screening. Anche con taglio cesareo elettivo deve essere eseguito il consueto screening alla 35-37^a sdg (per l'eventualità di un parto pretermine).

Esecuzione dello screening

Esecuzione di un tampone vaginale e perianale. A questo scopo non è necessario l'uso dello speculum e può essere utilizzato un singolo tampone. Sebbene il CDC raccomandi l'esecuzione di un tampone transanale-rettale, dati recenti mostrano differenze dei risultati così esigue da giustificare la rinuncia a questo spiacevole esame per la paziente. Il terreno di trasporto può essere conservato a una temperatura di 4-22 °C per un massimo di quattro giorni. È necessario che il laboratorio microbiologico **etichetti chiaramente il campione con la richiesta di una coltura per GBS**, che dovrà avvenire su appositi terreni nutritivi selettivi in grado di aumentare significativamente il limite di rilevamento di GBS. Nelle pazienti con **allergia alla penicillina, deve essere richiesto contemporaneamente un antibiogramma**, soprattutto per quanto riguarda clindamicina ed eritromicina. Secondo i dati statunitensi, la percentuale di resistenza degli GBS arriva al 20% nei confronti della clindamicina e al 30% verso l'eritromicina. I laboratori sono tenuti a rilevare la resistenza alla clindamicina indotta dall'eritromicina mediante il cosiddetto test D. Questa particolarità microbiologica è il motivo per cui viene ancora testata la resistenza all'eritromicina, anche se questo antibiotico non è più raccomandato per la profilassi di GBS. Solo se risulta conservata la sensibilità a *entrambi* questi antibiotici, sarà possibile usare la clindamicina in caso di grave allergia alla penicillina (vedere sotto).

La somministrazione di antibiotici sub partu a scopo profilattico deve essere praticata nei seguenti casi:

- risultato positivo allo screening vaginale-perianale per GBS, idealmente ≤ 5 settimane prima del parto;
- anamnesi di un bambino con sepsi da GBS in una precedente gravidanza;
- batteriuria da GBS nella gravidanza in corso;
- status di portatrice non noto al momento del parto (manca il risultato di un tampone eseguito nelle ultime 5 settimane) con almeno uno dei seguenti fattori di rischio: parto prematuro < 37 0/7 sdg, rottura delle membrane ≥ 18 h, febbre $\geq 38,0$ °C sub

partu (temperatura interna; se si sospetta una sindrome da infezione amniotica, somministrare un antibiotico ad ampio spettro al posto della profilassi per GBS);

- in caso di status di portatrice di GBS sconosciuto e mancanza di fattori di rischio, può essere utile un test rapido mediante PCR: se il risultato è positivo, è indicata la profilassi antibiotica; se il risultato è negativo, procedere come descritto sopra in funzione dei fattori di rischio.

La somministrazione di antibiotici a scopo profilattico non è raccomandata nei seguenti casi:

- risultato negativo della coltura per GBS nella fase tardiva dell'attuale gravidanza (nelle ultime 5 settimane), anche in presenza di un risultato positivo in una gravidanza precedente;
- tempo trascorso dalla rottura delle membrane ≥ 18 ore con esito negativo della coltura per GBS senza ulteriori fattori di rischio (parto pretermine < 37 0/7 sdg, febbre $\geq 38,0$ °C sub partu, pielonefrite);
- taglio cesareo elettivo (senza travaglio, senza rottura delle membrane), indipendentemente dal risultato dello screening; è però indicata una profilassi antibiotica (AB) perioperatoria per proteggere la madre prima dell'inizio dell'intervento chirurgico o dopo il taglio del cordone ombelicale;
- la profilassi antibiotica durante la gravidanza è analogamente non indicata in gestanti asintomatiche con colonizzazione da GBS (alto tasso di colonizzazione recidivante da GBS).

Scelta e dosaggio degli antibiotici (1^a dose all'inizio del parto o alla rottura prematura delle membrane):

- **1^a scelta: penicillina G** 5 Mio UI e.v., poi 2,5-3 Mio UI e.v. ogni 4 ore oppure **amoxicillina** 2 g e.v., poi 1 g e.v. ogni 4 ore;
- **in caso di allergia lieve alla penicillina (eritema): cefazolina** 1 g e.v., poi 1 g e.v. ogni 6-8 ore;
- **in caso di grave allergia alla penicillina (anafilassi, angioedema, dispnea, orticaria) procedere in base all'antibiogramma: clindamicina** 0,9 g e.v., poi e.v. ogni 8 ore; l'eritromicina non viene più raccomandata;
- **in caso di resistenza alla clindamicina: vancomicina** 1 g e.v. ogni 12 ore fino al parto.

Inizio e durata della somministrazione di antibiotici sub partu

La profilassi mostra un'efficacia sufficiente solo se la prima somministrazione di antibiotico precede di almeno 4 ore il parto (taglio del cordone ombelicale). La prima dose di antibiotici deve quindi essere somministrata il più presto possibile nella fase iniziale del parto. Non deve essere messo in atto alcun intervento ostetrico indicato solo allo scopo di rendere possibile questo intervallo di 4 ore. La somministrazione di antibiotici può essere sospesa dopo il taglio del cordone ombelicale, a meno che non vi sia un'indicazione materna per il suo proseguimento.

Monitoraggio e assistenza del bambino

La Società Svizzera di Neonatologia (SSN) ha pubblicato proprie linee guida per l'assistenza di bambini di madri con colonizzazione da GBS. Tali linee guida sono consultabili alla homepage della SSN (www.neonet.ch). I neonati di madri positive a GBS con o senza profilassi AB sub partu, di madri con status GBS sconosciuto o di madri negative a GBS con fattori di rischio devono rimanere sotto stretto monitoraggio in clinica per 48 ore. Per queste situazioni la SSN rifiuta il parto ambulatoriale.

Concetto alternativo: nessuno screening generale e profilassi basata sui fattori di rischio

Non è raccomandato alcuno screening generale per GBS. Gli antibiotici vengono somministrati durante il parto solo in presenza di uno dei seguenti fattori di rischio: parto pretermine < 37 0/7 sdg, rottura delle membrane ≥ 18 h, febbre (temperatura $\geq 38,0$ °C) o altri segni di infezione al momento del parto, anamnesi di un bambino con sepsi da GBS in una gravidanza precedente o batteriuria da GBS in gravidanza. Dall'analisi dei dati statunitensi, tuttavia, questo concetto risulta meno efficace di quello con profilassi AB generale.

Studi condotti in Svizzera hanno dimostrato che può essere efficace una strategia ancora più restrittiva: screening generale di tutte le gestanti alla 35-37^a sdg, ma profilassi AB solo se il risultato del tampone è positivo e in presenza di uno dei fattori di rischio menzionati. Tuttavia, queste strategie alternative sono associate, a seconda dello studio, a una minore efficacia per la profilassi della sepsi da GBS.

Procedura in caso di rottura prematura delle membrane in prossimità del termine (≥ 37 0/7 sdg)

Se è presente un risultato negativo dello screening per GBS ≤ 5 settimane, si può rinunciare alla somministrazione di AB, sempre che non vi siano altre indicazioni per la terapia antibiotica. L'induzione del parto dovrebbe avvenire per tempo indipendentemente da un'eventuale colonizzazione da GBS.

Procedura per minaccia di parto pretermine (< 37 0/7 sdg)

In caso di contrazioni uterine efficaci precoci prima del completamento della 37^a sdg, si applica il seguente schema:

- **Tampone positivo per GBS:** profilassi antibiotica finché sono presenti contrazioni. Successivamente, procedura individuale: prosecuzione della somministrazione di antibiotici per un totale di 7-10 giorni o sua interruzione (evidenze dalla letteratura non conclusive).
- **Tampone negativo per GBS:** nessuna profilassi antibiotica ad eccezione di indicazioni aggiuntive come la rottura prematura delle membrane (< 37 0/7 sdg). Con la prosecuzione della gravidanza va ripetuto lo screening per GBS a 35-37 sdg.
- **Tampone sconosciuto per GBS:** esecuzione di un tampone e profilassi antibiotica immediata, se si ritiene che il parto sia probabile in meno di 48 h o se ci sono indicazioni aggiuntive come la rottura prematura delle membrane. In caso contrario attendere il risultato del tampone e continuare come sopra.

Bibliografia: disponibile presso gli autori

Data: 19 luglio 2012