

di DANIELA GALEAZZI*, LUCIANA MONFREDA**, LUCIANO TOSTI°, MAURIZIO SILVESTRI°°

* Pediatria aziendale USL Umbria 2

** UOC Ostetricia e Ginecologia Spoleto

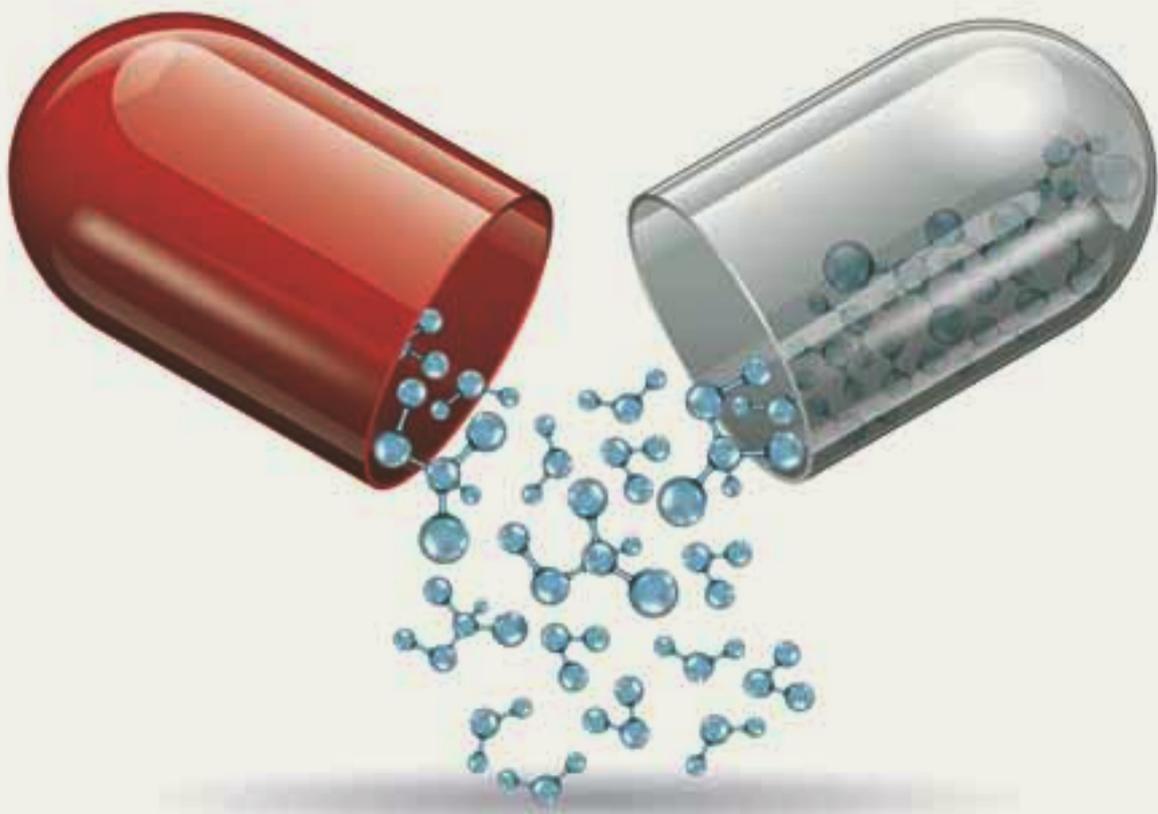
° UOC Pediatria Spoleto

°° UOC Ostetricia e Ginecologia Spoleto - Direttivo nazionale AOGOI



ANTIBIOTICO RESISTENZA

LA TERAPIA ANTIBIOTICA ANTENATALE: ALLA RICERCA DEL GIUSTO EQUILIBRIO



INTRODUZIONE

Alexander Fleming è passato alla storia per avere scoperto la penicillina, la prima sostanza ad azione antibiotica. A seguito di questo ottenne il premio Nobel per la medicina.

In pochi anni si susseguirono molteplici scoperte di nuovi antibiotici che hanno sconfitto molte malattie e reso possibili procedure diagnostico-terapeutiche invasive. Il loro utilizzo massivo, e a volte non corretto, sta generando il fenomeno della resistenza che alcuni batteri oppongono a questi farmaci. L'antibiotico-resistenza è un importante problema di Sanità Pubblica ed ha raggiunto negli ultimi anni proporzioni tali da indurre istituzioni internazionali a promuovere iniziative finalizzate al suo controllo.

Nel 2017 il Ministero della Salute ha pubblicato il Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico Resistenza 2017-2020. L'eccessivo utilizzo e l'uso improprio di questi farmaci, anche negli allevamenti animali, determina solo in Italia quasi 11.000 decessi l'anno per infezioni da batteri ormai resistenti agli antibiotici attualmente disponibili. Si prevede che i decessi diventeranno 450.000 entro il 2050 se non dovessero essere prese specifiche iniziative.

L'antibiotico-resistenza è descritta anche nel neonato a seguito della somministrazione di questi farmaci durante la vita intrauterina.

Inoltre, non sono di poco conto le reazioni avverse agli antibiotici che possono determinare esiti, a volte drammatici, nella diade madre feto-neonato. È noto che 7 italiani su 100 hanno una reazione avversa quando assumono un medicinale. Il numero si triplica nella popolazione ospedalizzata. Le reazioni allergiche pericolose per la vita sono poco frequenti e maggiormente determinate da: penicilline, cefalosporine, alcuni antitumorali, alcuni antiepilettici. Non è raro che la gestante giunta alla nostra osservazione non sia a conoscenza del suo stato allergico oppure non lo riferisca. Spesso il problema non viene affrontato in modo corretto, né vi è una diffusa conoscenza ed applicazione di linee-guida di riferimento. Inoltre, la reazione avversa deve essere segnalata alla farmacovigilanza, cosa che spesso non avviene, e non solo in Italia.

Per le reazioni che si verificano in ambito ospedaliero è obbligatorio segnalarle in cartella clinica e nella lettera di dimissione, specificando il tipo di farmaco, il dosaggio, le modalità di somministrazione e la tipologia delle manifestazioni allergiche.

Altri effetti a lungo termine della terapia antenatale sono le modifiche



del microbiota intestinale del neonato, l'aumentato rischio dell'obesità infantile, della esofagite pediatrica e della malattia infiammatoria intestinale. Il microbiota intestinale, formato da trilioni di batteri produttori di composti bioattivi che agiscono sull'organismo ospite, sembra svilupparsi mediante un processo sequenziale che inizia in utero e continua per tutta la vita. **I momenti più importanti sono il parto**, quando il neonato si contamina con i batteri presenti nella vagina e nel retto materni, **e l'allattamento**. La terapia antibiotica intrapartale modifica il microbiota intestinale del neonato per via diretta e indiretta poiché modifica quello vaginale e intestinale materno.

Anche se ci sfugge ancora come il microbiota intestinale possa agire sul nostro benessere, è chiaro che la somministrazione di antibiotici ante e intrapartale influisca sullo sviluppo dei "nostri" batteri intestinali.

Alla luce di quanto esposto finora, si rende indispensabile un uso appropriato degli antibiotici, rispettando dosi e tempi indicati sul RCP, ricordando che non sono utili nelle malattie virali e consigliandoli solo quando è necessario.

In considerazione degli effetti indesiderati, a breve e lungo termine, dobbiamo chiederci se, durante il periodo ante o perinatale, sia meglio utilizzare la terapia antibiotica per curare le malattie infettive batteriche piuttosto che per prevenirle.

Un esempio è la profilassi antibiotica delle streptococci connatali a seguito di una batteriologia rettale e/o vaginale positiva per Streptococco beta emolitico gruppo B (SBG) riscontrata su tamponi effettuati attorno alle 36 settimane di gravidanza. Un recente studio prospettico conclude che il 9% delle donne, risultate negative a questi tamponi, risultavano poi positive alla batteriologia effettuata in prossimità del parto. Di contro, il 16% delle donne risultate positive alla batteriologia rettale e/o vaginale per SBG effettuati a 35-36 settimane avevano poi negativo il tampone effettuato in prossimità del parto. Queste partorienti hanno inutilmente effettuato la profilassi antibiotica peripartale.

Sarebbe opportuno utilizzare tecnologie in grado di dare risposte rapide in prossimità del travaglio di parto come il test Xpert GBS che, utilizzando la PCR, è in grado di dare l'esito dell'esame in poco meno di un'ora.

Alcune aziende stanno sviluppando il vaccino contro lo SBG; utilizzato in gravidanza eliminerebbe il rischio delle streptococci connatali e quindi la profilassi antibiotica nelle batteriologie rettali e/o vaginali positive per questo batterio.

SEPSI IN OSTETRICIA

Ignac Semmelweis, medico vissuto a metà del 1800, prestò la propria opera presso la clinica ostetrica all'Ospedale generale di Vienna. Ebbe la brillante intuizione che la febbre puerperale, che decimava le puerpere ricoverate negli ospedali, fosse una malattia trasferita da un corpo all'altro. I vettori erano proprio i medici ostetrici che, dopo avere effettuato lo studio autoptico sulle donne decedute nel reparto maternità, tornavano nel reparto e visitavano le donne che stavano per partorire. Per verificare la sua ipotesi dispose che gli ostetrici si disinfettassero le mani appena usciti dalla sala autoptica e prima di entrare in sa-



Il microbiota intestinale, formato da trilioni di batteri produttori di composti bioattivi che agiscono sull'organismo ospite, sembra svilupparsi mediante un processo sequenziale che inizia in utero e continua per tutta la vita

I criteri diagnostici per la sepsi messi a punto dalla Consensus Sepsis 3

Questi criteri non sono stati validati per la donna in gravidanza o entro 42 giorni dal suo esito ma proposti nel progetto ItOSS.

1. La diagnosi clinica di infezione si basa sul riscontro di almeno uno dei seguenti segni/sintomi:

- febbre $\geq 38^{\circ}\text{C}$;
- cefalea e/o rigidità nucale;
- sintomi respiratori (tosse produttiva, faringodinia etc);
- difficoltà respiratoria (frequenza respiratoria ≥ 20 atti respiratori/min e/o utilizzo di muscolatura accessoria e/o ipossiemia con $\text{SpO}_2 < 95\%$);
- sintomi urinari (disuria etc);
- dolore e tensione addomino-pelvica;
- diarrea o vomito;
- rash cutanei;
- perdite vaginali maleodoranti;
- contrazioni pretermine e/o rottura prematura delle membrane nelle gravidanze pretermine (PPROM)
- liquido amniotico maleodorante e/o purulento in caso di PPRM
- segni di infezione fetale o neonatale.

2. La diagnosi di danno d'organo si basa sul riscontro di almeno uno dei seguenti parametri:

- cardiovascolare: PAS < 90 mmHg o PAM < 65 mmHg
- respiratorio: necessità di ossigeno per mantenere $\text{SpO}_2 > 95\%$;
- renale: valore di creatinemia $> 1,2$ mg/dl;
- epatico: valore di bilirubinemia $> 1,2$ mg/dl;
- sistema nervoso centrale: alterazioni dello stato di coscienza;
- ematologico: valore di piastrine $< 100.000/\text{mm}^3$ o calo del 50% rispetto ai valori abituali in gravidanza

La diagnosi di shock settico prevede:

ipotensione (con necessità di somministrare vasopressori per mantenere una PAM > 65 mmHG) e lattacidemia > 2 mmol/l (dopo adeguata espansione della volemia). Il parto pretermine può essere la conseguenza d'infezione materna e quindi un campanello d'allarme di una sepsi.

Il Capitolo sulla sepsi in ostetricia riprende il documento a cura di Serena Donati: Dossier "La prevenzione e gestione della sepsi materna" in "Corso di Formazione a distanza: La prevenzione e gestione della sepsi materna" - Italian Obstetric Surveillance System - Istituto Superiore di Sanità; Zadig Editore - ottobre 2018
Approvato da:

Lista delle raccomandazioni Oms per la prevenzione e il trattamento delle infezioni materne peripartum

È RACCOMANDATO

1 **Esplorazione vaginale** a intervalli di 4 ore per la valutazione della progressione di travaglio in fase attiva del I stadio in donne che rientrano nel percorso di fisiologia (raccomandazione forte basata su prove di qualità molto bassa)

2 **Somministrazione di antibiotici in travaglio** di parto in caso di GBS (Streptococco di gruppo B) positivo per la prevenzione dell'infezione neonatale precoce da GBS (raccomandazione condizionale* basata su prove di qualità molto bassa)

3 **Somministrazione di antibiotici** in caso di rottura pretermine precoce (PPROM) delle membrane amniocoriali (raccomandazione forte basata su prove di qualità moderata)

4 **Profilassi antibiotica di routine** in caso di rimozione manuale della placenta (raccomandazione forte basata su prove di qualità molto bassa)

5 **Profilassi antibiotica di routine** in donne con lacerazione perineale di III e IV grado (raccomandazione forte basata su prove di qualità molto bassa)

6 **Lavaggio vaginale** con iodopovidone immediatamente prima del taglio cesareo (TC). (raccomandazione condizionale* basata su prove di qualità moderata)

7 **La scelta di un agente antisettico** e del suo metodo di applicazione per la preparazione della cute prima del TC deve basarsi principalmente sull'esperienza del clinico con quel particolare antisettico e con quel metodo di applicazione, sul suo costo e la disponibilità locale (raccomandazione condizionale* basata su prove di qualità bassa)

8 **Profilassi antibiotica di routine** in caso di TC elettivo o di emergenza (raccomandazione condizionale basata su prove di qualità moderata)

- La profilassi deve precedere l'incisione cutanea e non essere somministrata dopo il clampaggio del cordone ombelicale. (raccomandazione condizionale* basata su prove di qualità moderata)
- Una singola dose di cefalosporine di "prima generazione" o di penicillina deve essere preferita ad altri antibiotici. (raccomandazione condizionale* basata su prove di qualità molto bassa)

9 **In caso di corionamniosite** il trattamento di prima scelta prevede la somministrazione di ampicillina e gentamicina una volta al giorno (raccomandazione condizionale* basata su prove di qualità molto bassa)

10 **In caso di endometrite** del post partum somministrare una combinazione di clindamicina e gentamicina (raccomandazione condizionale* basata su prove di qualità molto bassa)

NON È RACCOMANDATO

1 **Rasatura dei peli pubici** e perineali di routine, prima del parto per via vaginale (raccomandazione condizionale* basata su prove di qualità molto bassa)

2 **Lavaggio vaginale di routine** con clorexidina durante il travaglio con l'obiettivo di prevenire la morbilità infettiva (raccomandazione forte basata su prove di qualità moderata)

3 **Lavaggio vaginale di routine** con clorexidina durante il travaglio in caso di tampone positivo per GBS per prevenire l'infezione neonatale precoce da GBS (raccomandazione condizionale* basata su prove di qualità molto bassa)

4 **Profilassi antibiotica di routine** durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza a tutte le donne con l'obiettivo di ridurre la morbilità infettiva (raccomandazione forte basata su prove di qualità molto bassa)

5 **Somministrazione di antibiotici di routine** in caso di travaglio pretermine con membrane amniocoriali integre (raccomandazione forte basata su prove di qualità moderata)

6 **Somministrazione di antibiotici di routine** in caso di rottura precoce delle membrane (PROM) a termine di gravidanza o in sua prossimità (36 settimane di gestazione) (raccomandazione forte basata su prove di qualità molto bassa)

7 **Somministrazione di antibiotici di routine** in caso di liquido amniotico tinto di meconio (raccomandazione condizionale* basata su prove di qualità molto bassa)

8 **Profilassi antibiotica di routine** in caso di parto vaginale operativo (raccomandazione condizionale* basata su prove di qualità molto bassa)

9 **Profilassi antibiotica di routine** in donne con episiotomia (raccomandazione forte basata su consensus)

10 **Profilassi antibiotica di routine** in caso di parto vaginale non complicato (raccomandazione forte basata su prove di qualità molto bassa)



La sepsi è una condizione complessa che riconosce cause molteplici e può interessare più organi. Per frequenza è la terza causa di morte materna in gravidanza, segue l'emorragia post partum ed i disordini ipertensivi

SEGUE

la parto. Le morti puerperali crollarono ma i medici, offesi per essere stati tacciati come untori, si coalizzarono contro Semmelweis. Egli finì in manicomio, dove morì ancora giovane. Solo dopo quarant'anni, a seguito dei lavori di Pasteur sulla contaminazione batterica, Ignac Semmelweis venne riabilitato e si capì l'importanza della sua intuizione.

La sepsi è una condizione complessa che riconosce cause molteplici e può interessare più organi. Per frequenza è la terza causa di morte materna in gravidanza, segue l'emorragia post partum ed i disordini ipertensivi.

Secondo l'Oms è una condizione pericolosa per la vita caratterizzata da una disfunzione d'organo causata da una sregolata risposta dell'organismo ad un'infezione, certa o sospetta, insorta in gravidanza, dopo un aborto, durante il parto o nel puerperio. Le infezioni più frequenti riguardano l'apparato genitale, ma possono interessare anche altri apparati. È indispensabile riconoscere subito le infezioni materne poiché, se non prontamente trattate, possono evolvere nella sepsi con grave morbilità materna finanche al decesso per shock settico (sepsi associata a gravi alterazioni circolatorie e cellulari/metaboli sono responsabili di un aumento della mortalità) e/o possibili esiti avversi neonatali.

Nel box a pag. 21 sono riportati i criteri diagnostici per la sepsi messi a punto dalla Consensus Sepsis 3.

L'Oms ha stilato la lista delle raccomandazioni per la prevenzione ed il trattamento delle infezioni materne peripartum (vedi box a sinistra).

Per la prevenzione delle possibili infezioni/sepsi nella popolazione ostetrica sono raccomandate diverse misure comportamentali che comprendono:

- una buona igiene personale e il frequente lavaggio delle mani nelle donne in gravidanza e nel periodo post-natale specialmente prima e dopo il cambio dell'assorbente per evitare la contaminazione del perineo e il rispetto delle precauzioni asettiche in caso di trauma perineale;
- un'alimentazione corretta per evitare il sovrappeso e l'obesità e la prevenzione e il trattamento dell'anemia in gravidanza;
- l'informazione alle donne e alle coppie circa gli alimenti da evitare in gravidanza per prevenire la trasmissione di infezioni gravi come la listeriosi, la salmonellosi e la toxoplasmosi;
- la vaccinazione antinfluenzale in gravidanza per prevenire le possibili complicanze della malattia legate allo stato gravidico e per prevenire l'infezione nei neonati;
- l'informazione alle donne e alle coppie circa l'opportunità di evitare i viaggi in zone ad alto rischio infettivo;
- l'informazione alle donne e alle coppie circa i segni e i sintomi materni indicativi di possibile infezione in modo da permettere loro di cercare tempestivamente assistenza sanitaria anche dopo la dimissione ospedaliera.

Anche il personale sanitario deve rispettare adeguate pratiche clinico-assistenziali mirate al controllo delle infezioni come:



* Una raccomandazione condizionale nel sistema GRADE fa riferimento alle condizioni in cui la qualità delle prove di efficacia disponibili esprime incertezza nel bilanciamento tra i benefici e i danni della raccomandazione

SCHEDA DI MONITORAGGIO E ALLERTA MEOWS PER IL RISCHIO DI EMERGENZE OSTETRICHE

	Data												
	Ora												
Atti respiratori /min.	≥25												
	20-24												
	11-19												
	≤10												
SpO ₂	96-100%												
	≤95%												
Temperatura °C	≥38												
	37,5-37,9												
	36-37,4												
	35,1-35,9												
	≤35												
Frequenza cardiaca bpm	≥120												
	100-119												
	60-99												
	50-59												
	≤50												
Pressione sistolica mmHg	≥160												
	140-159												
	100-139												
	91-99												
	≤90												
Pressione diastolica mmHg	≥100												
	90-99												
	50-89												
	41-49												
	≤40												
Diuresi	>30 cc/h												
	<30 cc/h												
Livello di coscienza	Vigile												
	Voce												
	Dolore												
	Non responsiva												
Dolore	0												
	1												
	2												
Totale parametri rossi													
Totale parametri gialli													
Nome del professionista													

- l'igiene e la disinfezione (per esempio uso di gel antisettico prima delle visite, cambio di divisa e zoccoli nel passaggio da zone esterne alla sala operatoria, uniformi dedicate per la sala parto);
- la profilassi antibiotica;
- i protocolli per il cateterismo vescicale e per la gestione degli accessi venosi periferici e centrali;
- l'uso appropriato di antibiotici per ridurre il rischio di antibiotico-resistenza;
- l'utilizzo di check list logistico organizzative;
- la realizzazione di audit clinici sugli eventi sentinella.

Il MEOWS (Modified Early Obstetrics Warning System) è un sistema di allerta per il rischio di emergenze ostetriche, tra cui la sepsi e l'emorragia ostetrica, attraverso il riconoscimento precoce delle alterazioni dei parametri vitali che precedono il deterioramento clinico. Il suo impiego routinario nel basso rischio ostetrico è dibattuto per eccesso di medicalizzazione della gravidanza ma risulta utile negli altri casi per il precoce riconoscimento del rischio di complicanze ostetriche. Quando l'ostetrica rileva un parametro rosso oppure due parametri gialli deve avvisare il medico. Questi dovrà valutare il sospetto di situazioni di rischio di deterioramento (sepsi e/o shock), ricercare segni e sintomi di una eventuale infezione e/o danno d'organo ed impostare subito l'appropriato trattamento che, nelle patologie tempo dipendenti, è cruciale per migliorare gli esiti.

Il tratto uro-genitale è la **fonte d'infezione** più frequente di sepsi in gravidanza seguita da quelle dell'apparato respiratorio. Di solito l'infezione è **polimicrobica** con l'E. Coli come agente batterico maggiormente riscontrato, seguito dallo Streptococco di gruppo A. Non vanno dimenticati i virus, soprattutto quelli influenzali.

Bisogna identificare subito il focolaio di origine dell'infezione e, quando è possibile, iniziare rapidamente le opportune procedure per il suo controllo (evacuazione del prodotto abortivo settico, rimozione dei residui placentari, drenaggio di ascessi, sbrigliamento della ferita ecc.).

Entro la prima ora dal sospetto o dalla diagnosi di sepsi è opportuno applicare il bundle Sepsis Six, tre interventi diagnostici (prendi tre) e tre terapeutici (dai tre) (**vedi figura** in basso).

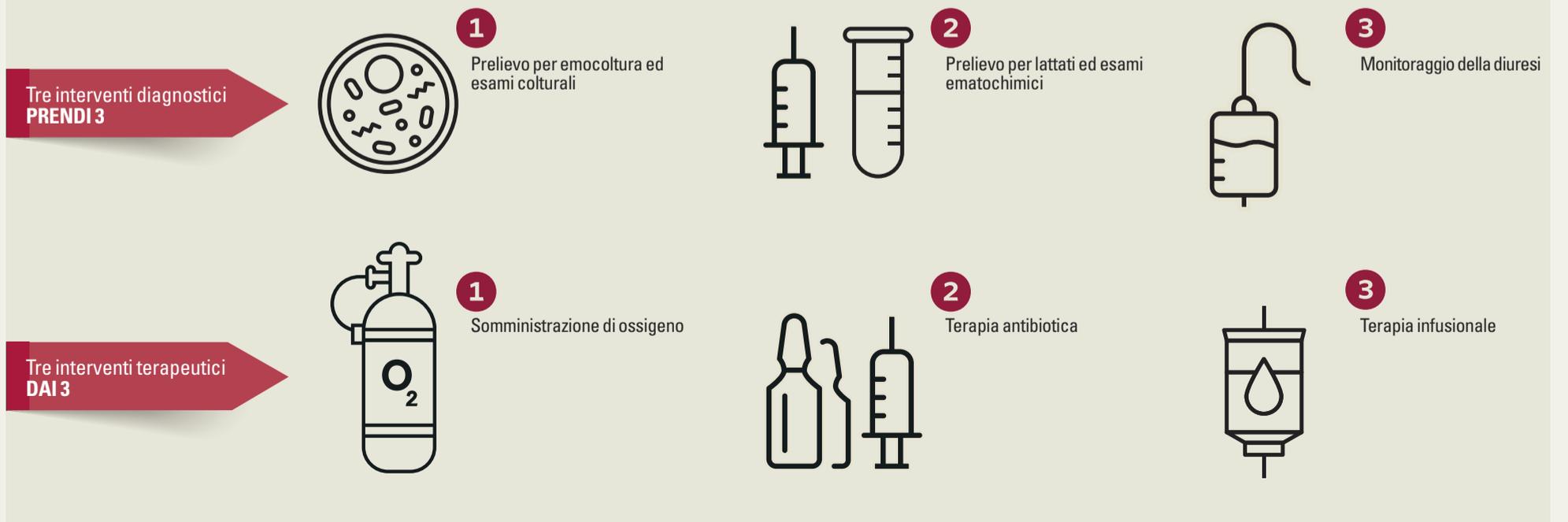
PRENDI 3

1. **Prelievo per emocoltura ed esami culturali** microbiologici per tutti i potenziali focolai di partenza dell'infezione
2. **prelievo per lattati** tramite emogasanalisi **ed esami ematochimici** Raccomandati: emocromo, elettroliti, PT, PTT, fibrinogeno, bilirubinemia, creatininemia, azotemia, PCR
3. **monitoraggio della diuresi** con catetere urinario per valutare la perfusione renale

DAI 3

1. **Somministrazione di ossigeno** al 100% per migliorarne il trasporto ai tessuti e organi. Mantenere una saturazione > 95%
2. **Antibiotico terapia:** In tutti i casi di sospetta o accertata sepsi/shock settico somministrare il trattamento antibiotico per via endovenosa appena pos-

BUNDLE "SEPSIS SIX"



SEGUE

sibile e comunque entro la prima ora. Se si sospetta che il focolaio infettivo è a partenza dal tratto genitale, dalle vie urinarie o dalla ferita chirurgica, nella Sanford Guide to Antimicrobial Therapy vengono proposti 4 schemi terapeutici empirici iniziali che tengono conto di situazioni particolari. Di seguito il primo dei quattro schemi con antibiotici ad ampio spettro in grado di coprire i patogeni più probabilmente coinvolti (vedi box a fianco).

3. Terapia infusioneale per migliorare la perfusione tissutale e mantenere una PAM > 65 mmHg occorre un'adeguata rianimazione volemica somministrando un carico di 30ml/Kg di cristalloidi entro le prime 3 ore.

Fra i fattori di rischio della sepsi vanno ricordati, tra gli altri, l'obesità, il diabete, la malnutrizione, l'anemia grave (Hb <9 g/dl), terapia con immunodepressori l'aborto settico, la vaginosi batterica, l'amniocentesi e altre procedure invasive di diagnosi prenatale, il cerchiaggio cervicale, la rottura prolungata delle membrane, il taglio cesareo soprattutto quando non programmato, il parto operativo, la ritenzione di placenta con secondamento manuale, le lacerazioni vaginali di III-IV grado e le infezioni della ferita chirurgica/episiorafica, l'infezione della sede di inserzione del catetere peridurale e la mastite.

Raccomandata in caso di sepsi la profilassi del tromboembolismo venoso con profilassi meccanica e, se non controindicata, eparina a basso peso molecolare.

Per l'azione diretta dell'infezione, le condizioni critiche materne e le conseguenti terapie, **il benessere fetale** subisce l'effetto della sepsi, condizionando la modalità e il timing del parto. In travaglio la cardiocografia dovrà essere in continuo. Fra i segni aspecifici più comunemente riportati c'è la tachicardia fetale che, in caso di febbre materna, è opportuno rivalutare dopo somministrazione di antipiretici alla gestante. Se le condizioni materne si presentano instabili si raccomanda di stabilizzarle prima dell'espletamento del parto per evitare così l'aumento dei tassi di mortalità materna e fetale. Quando la fonte dell'infezione è endouterina si raccomanda invece che il parto venga subito espletato.

ROTTURA PREMATURA DELLE MEMBRANE

La rottura prematura delle membrane (PROM) occorre in circa il 10% delle gravidanze a termine. È associata a complicanze infettive tra cui la sepsi materna e lo shock settico. Tuttavia, se da un lato la IAP (Intrapartum Antibiotics Prophylaxis) riduce il rischio di queste complicanze, dall'altro è a sua volta associata a eventi avversi come quelli riportati nell'articolo. Da ciò la necessità di offrire nelle gestanti in cui si diagnostichi una PROM, l'adeguata gestione clinica e una profilassi antibiotica opportunamente somministrata intra e peri-partum.

Studi recenti riportano che non vi sono evidenze conclusive sulla necessità di ricorrere all'uso routinario degli antibiotici nelle PROM a termine, ma suggeriscono di limitare il trattamento profilattico alle pazienti che presentino fattori di rischio specifici.

Tali fattori comprendono la colonizzazione materna da Streptococco di gruppo B accertata mediante positività del tampone vagino-rettale o riscontro di batteriuria sostenuta da SGB durante la gravidanza, precedente figlio con infezione neonatale invasiva da GBS, la durata della rottura delle membrane > 18 ore, la temperatura materna ≥ 38°C e l'età gestazionale < 37 settimane.

Nelle gestanti che presentino PROM in associazione ai fattori di rischio sopraelencati o p-PROM, la IAP deve essere somministrata come segue:

1. Nelle donne non allergiche alla penicillina si somministra:

Penicillina G, 5 milioni Unità endovena (ev), seguiti da 2,5-3milioni Unità ev ogni quattro ore fino al parto oppure Ampicillina, 2 gr ev, seguiti da 1 grammo ev ogni quattro ore fino al parto.

2. Nelle donne allergiche alla penicillina, ma senza storia di anafilassi, angioedema, distress respiratorio, orticaria seguenti alla somministrazione di penicillina o una cefalosporina si somministra:

Cefazolina, 2 gr ev, seguiti da 1 gr ev ogni otto ore fino al parto.

3. Nelle donne allergiche alla penicillina, con una storia di anafilassi, angioedema, distress respiratorio, orticaria seguenti alla somministrazione di penicillina o una cefalosporina si somministra:

Clindamicina, 900 mg ev ogni otto ore fino al parto (considerata efficace solo in caso di sensibilità all'antibiogramma).

Vancomicina 1 gr ev ogni dodici ore fino al parto.

In caso di PROM e di accertata colonizzazione materna da SGB è stato dimostrato un maggior rischio di malattia precoce neonatale o Early Onset Disease (EOD), caratterizzata da polmonite, meningite, sepsi e morte, per cui la profilassi deve essere iniziata subito e proseguita fino al parto. Inoltre, in tali donne è preferibile offrire l'induzione del travaglio di parto, piuttosto che una condotta d'attesa. **Si ricorda che la IAP è efficace se somministrata per almeno 4 ore prima del parto.**

PREVENZIONE DELLA SEPSI NEONATALE PRECOCE DA SGB

Lo Streptococco emolitico di gruppo B (SGB) fu per la prima volta riconosciuto come patogeno nel 1939 quando R.M. Fry descrisse tre casi di sepsi puerperale fatale.

Negli anni '70 lo streptococco emolitico di gruppo B, che colonizza il tratto genitourinario e gastroenterico delle gestanti, fu riconosciuto come la prin-



Negli anni '70 lo streptococco emolitico di gruppo B fu riconosciuto come la principale causa di sepsi neonatali precoci (EOS) negli Usa

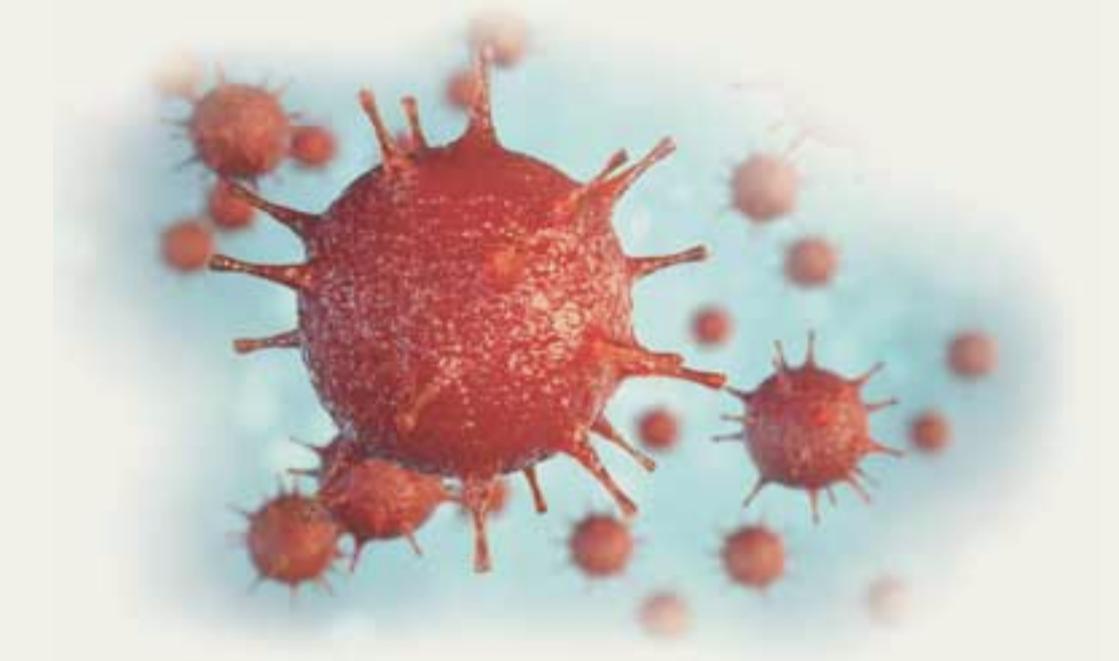
Identificato il patogeno responsabile e ottenuto l'antibiogramma il trattamento antibiotico dovrà essere mirato

Primo schema terapeutico (prima scelta salvo condizioni particolari)

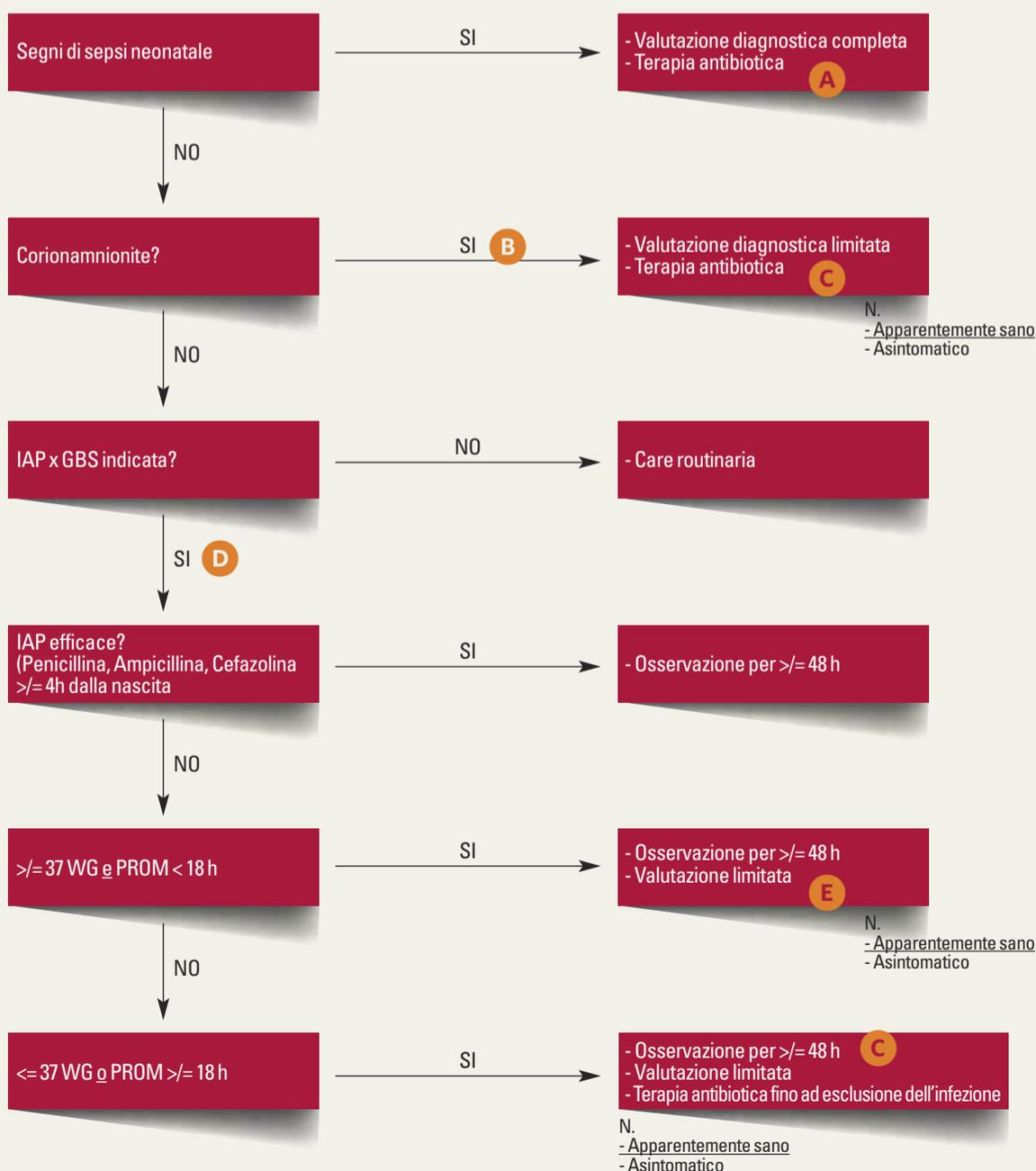
Combinazione penicillina/inibitore delle beta latamasi (es. piperacillina/tazobactam) + aminoglicoside (es. gentamicina o amikacina)

■ **piperacillina/tazobactam** alla dose di 4,5 g ogni 6 ore (prima dose in bolo o infusione rapida per raggiungere rapidamente i livelli ematici terapeutici e in infusione protratta per 4-6 ore a seguire)

■ **gentamicina** in unica somministrazione alla dose di 5 mg/kg/die (oppure amikacina in unica somministrazione alla dose di 15 mg/kg/die)



ALGORITMO ADOTTATO DALLA NOSTRA U.O. PER LA PREVENZIONE DELLA EOS DA SGB



principale causa di sepsi neonatali precoci (EOS) negli Usa. Successivamente fu dimostrato che la somministrazione di antibiotici e.v. nelle donne in travaglio a rischio di trasmettere questo germe ai neonati poteva prevenire la EOS; pertanto negli anni '90 furono pubblicate le raccomandazioni per la prevenzione della malattia perinatale da SBG: nel 1996 da parte dell'American College of Obstetrician and Gynecologist e del C.D.C. di Atlanta e nel 1997 dall'American Academy of Pediatrics. In quegli anni si verificò una notevole riduzione di incidenza della malattia e un'ulteriore riduzione si è verificata dopo la pubblicazione della raccomandazione dello screening tramite tampone vagino-rettale di tutte le gravide tra la 35 e la 37 settimane di gestazione. Nel 2010 il C.D.C. ha proposto una revisione delle linee guida per la prevenzione della malattia perinatale da SBG. In tale revisione, sono indicati i criteri della profilassi antibiotica intrapartum (IAP) da effettuarsi con Ampicillina e.v. (2 g dose iniziale poi 1 g ogni 4 ore fino ad espletamento del parto) (si veda paragrafo precedente di questo trattato relativo alla IAP).

PREVENZIONE DELLA SEPSI NEONATALE PRECOCE DA SBG

In basso nella pagina di fianco, l'algoritmo adottato dalla nostra U.O. per la prevenzione della EOS da SBG. A riguardo, le linee guida dei Centers for Disease Control and Prevention (Cdc) degli USA prevedono:

■ **al punto E** osservazione per ≥ 48 ore, alcuni esperti consigliano Emocromo con FL a 6-12 ore, se si sviluppano segni di sepsi va effettuata valutazione diagnostica completa e antibiotico-terapia.

■ **al punto C** osservazione per ≥ 48 ore e valutazione diagnostica limitata, se si sviluppano segni di sepsi va effettuata valutazione diagnostica completa e antibiotico-terapia.

Per valutazione diagnostica completa si intendono emocoltura, emocromo con FL, PCR, RX torace (se sono presenti anomalie respiratorie) e PL (se il pz è stabile abbastanza da tollerare la procedura e si sospetta sepsi)

Per valutazione diagnostica limitata si intendono emocoltura, emocromo con FL, PCR (**vedi grafico** in basso).

INCIDENZA DELLA MALATTIA AD ESORDIO PRECOCE E TARDIVO DA SBG: SI NOTI LA DRAMMATICA RIDUZIONE DELLA EOS DOPO LA IAP E LA MANCATA AZIONE SULLA LOS (LATE ONSET SEPSIS)



Fra i fattori di rischio della sepsi vanno ricordati, tra gli altri, l'obesità, il diabete, la malnutrizione, la vaginosi batterica, l'amniocentesi e altre procedure invasive di diagnosi prenatale, il cerchiaggio cervicale, la rottura prolungata delle membrane, il taglio cesareo soprattutto quando non programmato, il parto operativo, la ritenzione di placenta con secondamento manuale, le infezioni della ferita chirurgica/episiiorrafa, l'infezione della sede di inserzione del catetere peridurale e la mastite



Per approfondire

Induzione al travaglio di parto - Fondazione Confalonieri Ragonese Su Mandato Sigo, Aogoi, Agui, Linee guida 2016

AOGOI linee guida: Percorso clinico-diagnostico-terapeutico per la prevenzione dell'infezione neonatale precoce da Streptococco gruppo B, 2014

RCOG release: Women in preterm labour to be offered antibiotics to combat Group B Strep, 2017

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

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Clinical guideline, Postnatal care up to 8 weeks after birth, 2015

Sistema nazionale linee guida (SNLG), Istituto superiore di sanità (ISS). Gravidanza fisiologica Linea guida 20. Roma, ISS, 2016

Macias AE, et al. for the Global Influenza Initiative. The Global Influenza Initiative recommendations for the vaccination of pregnant women against seasonal influenza. Influenza Other Respir Viruses 2015;9:531-7

Ministero della Salute Dipartimento della Programmazione e dell'Ordinamento del Servizio Sanitario Nazionale Direzione Generale della Programmazione Sanitaria Ufficio III ex D.G. Prog. Manuale di formazione per il governo clinico: la sicurezza dei pazienti e degli operatori. 2012

AGENAS. Linee di indirizzo per la prevenzione delle complicanze in gravidanza. Agenzia Nazionale Per i Servizi Sanitari Regionali, 2017.

Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med 2017;43:304-77

Ragusa A, Svelato A, D'Avino S, Per un buon inizio: imprinting ambientale alla nascita GynecoAogoi 2018; 5:22-29

B. C. Young, L. E. Dodge, M. Gupta, J. S. Rhee, e M. R. Hacker. Evaluation of a rapid, real-time intrapartum group B streptococcus assay. Am J Obstet Gynecol vol. 205, n. 4, pagg. 372.e1-6, ott. 2011

www.cepheid.com/us/cepheidsolutions/clinical-ivd-tests/sexual-health/xpert-gbs

NICE. Xpert GBS test for the intrapartum detection of group B streptococcus. 21-apr-2015

M. B. Azad et al. Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: a prospective cohort study. BJOG Int J Obstet Gynaecol; vol. 123, n. 6, pagg. 983-993, mag. 2016

N. A. Bokulich et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. Sci Transl Med; vol. 8, n. 343, pagg. 343ra82-343ra82, giu. 2016

Donati S. Dossier "La prevenzione e gestione della sepsi materna" in: Corso di Formazione a distanza: La prevenzione e gestione della sepsi materna - Italian Obstetric Surveillance System - Istituto Superiore di Sanità; Zedig Editore - ottobre 2018