

## PREVENZIONE



**Era la mattina del 20 di marzo del 1990 quando nacque Luca. Un bellissimo bimbo figlio di due miei carissimi amici che si erano affidati a me per seguire la gravidanza ed il parto. Era andato tutto bene e quindi mi ero liberato dalla preoccupazione che qualcosa fosse potuta andare storta ed eravamo tutti felici**

**PURTROPPO I GUAI** erano in agguato a riprova che non si può mai essere del tutto tranquilli e l'imprevedibile può sempre accadere. Infatti, poco dopo la nascita Luca sviluppò una grave sepsi e venne trasferito in patologia neonatale dove rimase a lungo e venne trattato con antibiotici in modo intensivo. I bollettini medici erano altalenanti. Il timore non era solo che potesse morire, ma anche che rimanessero sequele neurologiche importanti. Furono quindi giorni e settimane molto stressanti per tutti ed io in particolare temevo di esserne in qualche modo responsabile. Fortunatamente la sepsi si risolse, non rimase nessun esito e Luca è oggi un trentenne in ottima salute con una posizione lavorativa e sociale più che soddisfacente. La causa dell'infezione risultò subito essere una infezione da Streptococco gruppo B trasmesso dal canale del parto, ma all'epoca la problematica era da poco tempo oggetto di studio e discussione.

Nei mesi successivi alla nascita di Luca raccogliemmo tutto il materiale bibliografico disponibile e creammo in ospedale un piccolo gruppo di lavoro coinvolgendo i neonatologi, i laboratoristi, un infettivologo e la direzione sanitaria e in un semestre attivammo tra i primi in Lombardia nell'anno 1990 lo screening per lo Streptococco con tampone vaginale (il rettale fu introdotto successivamente) per le gravide e la profilassi intrapartum con Ampicillina.

## Screening per lo streptococco gruppo B in gravidanza: è da ripensare?



**CLAUDIO CRESCINI**  
Vicepresidente Aogoi



**FEDERICA PONTIGGIA**  
Neonatologa, Ospedale  
"Bolognini" Seriate  
(Bergamo) Asst Bg Est

Da allora questo screening è divenuto il gold standard e oggi viene eseguito ovunque in Italia con assoluto rigore.

Trent'anni fa poco si conosceva dell'importanza della relazione tra mondo microbico (microbioma) e neonato e delle possibili conseguenze di una sua modificazione indotta dagli antibiotici somministrati alla madre durante il travaglio. A distanza di 30 anni, grazie alle maggiori conoscenze di cui disponiamo, è possibile rivedere la strategia fino ad oggi adottata ed ipotizzare nuove soluzioni più personalizzate.

Quindi proviamo a ripercorrere tutta la storia dello Streptococco nella popolazione ostetrica.

Lo streptococco di gruppo B (GBS) o Streptococcus agalactiae (chiamato così perché causa di mastiti nei bovini<sup>1</sup>) è un batterio Gram positivo beta emolitico, comunemente presente nell'intestino di molte specie animali, compresi i pesci, e anche nell'uomo. Può essere diviso in 10 sierotipi, sulla base delle caratteristiche del suo polisaccaride capsulare. I più frequenti sierotipi che possono causare patologie nel neonato sono il III (60,6%) e l'Ia (17,3%), mentre i tipi VI (32,7%), Ib (19,4%) e V (19,4%) sono cause di patologia soprattutto nell'adulto<sup>2</sup>.

Negli anni molteplici sono state le strategie per combattere questo batterio che rimane tra i principali responsabili delle sepsi neonatali e delle

infezioni che portano al parto prematuro (10%)<sup>3</sup>, oltre che delle infezioni sia nelle gravide che nelle puerpere<sup>4</sup>.

Nel neonato in particolare si riconoscono 2 sindromi cliniche:

- EOD: ovvero sepsi precoce (early onset disease) che si manifesta come infezione con coinvolgimento di vari distretti (ematologico, polmonare, meningeo) in un intervallo di tempo che va dalla nascita fino al sesto giorno di vita

- LOD: ovvero sepsi tardiva (late-onset disease) dove l'intervallo di tempo si sposta più avanti, cioè fra la settima giornata e gli 89 giorni di vita (media 34 giorni).

Quello che ha dato veramente una svolta soprattutto all'incidenza delle EOD è stata l'introduzione delle misure preventive ed in particolare dello screening sulla gravida per identificare le donne portatrici, mediante tampone vagino-rettale fra la 36-37 settimana, e l'introduzione generalizzata dal 1996 della profilassi antibiotica intrapartum (IAP)<sup>2</sup>, in concerto con lo studio dei fattori di rischio, così da identificare esattamente le gravide in cui somministrarla.

Fondamentale è quindi l'identificazione di elementi che possono essere definiti favorevoli all'insorgenza di infezione e che richiedono particolare attenzione. Alla base di tutto vi è la colonizzazione materna. Alcuni autori hanno stimato che la colonizzazione dello streptococco a livello va-

## PREVENZIONE



ginale e/o rettale può interessare il 18% circa delle gravide, con variazioni che vanno dall'11% al 35%. Inoltre possono essere messi fra i fattori favorevoli, cioè quelli che aumentano la possibilità di insorgenza di malattia da GBS: la bassa età gestazionale, la durata della rottura delle membrane (>18 ore), la presenza di febbre (>38°C) durante il travaglio, una precedente gravidanza con neonato con sepsi da GBS, l'urinocoltura positiva indipendentemente dall'epoca della gravidanza, l'etnia africana, l'età materna < 20 anni ed infine alcune pratiche ostetriche (esplorazioni vaginali ripetute, monitoraggio fetale invasivo)<sup>4-5</sup>.

Dopo l'introduzione dello screening (tampone vaginale/rettale) e della IAP si è assistito ad una riduzione dell'80% delle EOS. Quindi i casi di EOS sono passati da 2 su mille nati con una mortalità del 25% (vale a dire 0,5 neonati su 1000) a 0,23 neonati su mille con una mortalità del 7% (vale a dire 0,01 neonati su 1000). In ogni caso il 30% della malattia neonatale riguarda i neonati prematuri al di sotto della 37a settimana di gestazione, che costituiscono la fascia più fragile e in cui la IAP a volte non viene eseguita per mancanza di tempo, con numeri più alti anche in termini di mortalità (11,9%) e di danni cerebrali (14,3% vs 4,1% nei nati a termine)<sup>4</sup>.

La IAP sfrutta la suscettibilità dello streptococco agli antibiotici betalattamici e consiste nella somministrazione endovena di un antibiotico scelto tra: penicillina G (con dose iniziale di 5 milioni di unità seguita da 2,5-3 milioni di unità ogni 4 ore fino all'espletamento del parto), ampicillina (dose iniziale di 2 g, seguita da 1 g ogni 4 ore fino all'espletamento del parto), clindamicina, nelle donne con allergia alla penicillina e vancomicina, nelle donne con allergia alla penicillina e comprovata resistenza del batterio alla clindamicina<sup>4</sup>. La IAP agisce fundamentalmente su 3 fronti: 1) riduce temporaneamente la carica batterica della colonizzazione dello streptococco, 2) riduce la possibilità di colonizzazione delle mucose del feto e del neonato, 3) promuove il raggiungimento di una MIC (minimum inhibitory concentration - minima dose efficace) ottimale per uccidere lo streptococco<sup>5</sup>.

Non esistono evidenze epidemiologiche che la IAP abbia un qualche effetto nelle LOD, che peraltro si associano di più alla nascita prematura e prevedono come patogenesi la trasmissione orizzontale non solo dalla madre ma anche dalle persone che accudiscono il neonato<sup>5</sup>.

Tuttavia, anche se la prevenzione si è rivelata arma vincente per ridurre in maniera significativa l'incidenza delle sepsi nel neonato, alcuni autori hanno evidenziato come la somministrazione di profilassi antibiotica intrapartum possa avere alcuni effetti collaterali<sup>6</sup>.

Negli ultimi anni si è data importanza al concetto di microbioma e nell'organismo umano sono 5 i principali microbiomi: nasale, orale, cutaneo, urogenitale/vaginale e intestinale. Il microbioma intestinale è quello che influenza maggiormente il metabolismo, per il suo ruolo nella nutrizione, nel favorire l'assorbimento dei macro e micro nutrienti. Dal 2008 è risultato chiaro come la diversa modalità di parto, per esempio il taglio cesareo elettivo, si associava ad una maggiore possibilità di sviluppo di diabete, asma, allergia e obesità e questo è stato appunto ricollegato all'influenza del microbioma e in particolare alla pau-

city del bifidobacterio, che gioca un ruolo fondamentale nella protezione nelle varie età della vita da alcune patologie<sup>2</sup>.

Durante il parto vaginale il feto incontra dei batteri per la prima volta, supposto che le membrane fossero integre e il canale cervicale intatto. Questo momento è pertanto fondamentale per lo sviluppo di un corretto microbiota intestinale. Molti sono i fattori che influenzano la sua composizione: il tipo di parto, l'allattamento materno, l'età gestazionale alla nascita e l'esposizione precoce agli antibiotici<sup>7</sup>.

Alcuni autori hanno dimostrato come il *Lactobacillus* sia il dominatore del microbiota intestinale nei neonati sani e come si osservi una sua riduzione se viene somministrato un antibiotico, se il parto è pretermine, se esiste una rottura prematura delle membrane, se il parto viene espletato tramite taglio cesareo<sup>8</sup>. Si osserva in questi casi un innalzamento delle Enterobacteriaceae, che, anche in relazione alla variabilità interindividuale, possono favorire l'insorgenza di infezioni per l'affermarsi di specie patogene, con aumentato rischio di LOD e di enterocolite necrotizzante, soprattutto nel prematuro; mentre a lungo termine possono andare a interferire sullo sviluppo immunologico dell'individuo<sup>9</sup>. È sicuramente un campo di studio in evoluzione, ma diversi autori hanno evidenziato questo tipo di interazione. Forse fondamentale dovrebbe essere un'identificazione più accurata della necessità di utilizzo dell'antibiotico, con tracciamento delle categorie a rischio, attenta osservazione degli elementi clinici, non solo come profilassi intrapartum, ma anche in epoca neonatale precoce, dando più importanza all'osservazione clinica, come anche da ultime linee guida delle società di neonatologia. Altra osservazione potrebbe essere la somministrazione di probiotici che possano aiutare a riequilibrare e a far virare la tipologia di flora intestinale. Questo potrebbe avere applicazione soprattutto nelle gravidanze pretermine, dove è indubbia la necessità di una corretta IAP. Domande e dubbi che alcuni autori iniziano a porsi e che necessitano sicuramente di studi più approfonditi.



Anche se la prevenzione si è rivelata arma vincente per ridurre in maniera significativa l'incidenza delle sepsi nel neonato, alcuni autori hanno evidenziato come la somministrazione di profilassi antibiotica intrapartum possa avere alcuni effetti collaterali<sup>6</sup>

## PER SAPERNE DI PIÙ

- 1 Mahmmoud YS et al. "Molecular epidemiology and strain-specific characteristics of *Streptococcus agalactiae* at the herd and cow level" *J. Dairy Sci* 2015; 98 (10): 6913-24
- 2 Philip J Steer et al. "Group B streptococcal disease in the mother and newborn – A review. *European J Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2020; 252: 526-533
- 3 J Vornhagen et al. "Perinatal Group B Streptococcal Infections: virulence factors, immunity and prevention strategies" *Trends Microbiol* 2017; 25 (11) 919-931
- 4 Di Renzo C.G. et al. "Intrapartum GBS screening and antibiotic prophylaxis: a European consensus conference" *J Matern Fetal Neonatal Med – Guidelines*
- 5 Karen M et al. "Management of Infants at risk for group B Streptococcal Disease" *Am A of Pediatrics* 2019; 144, 2:20191881
- 6 Farah Seedat et al. "Adverse events in women and children who have received intrapartum antibiotic prophylaxis treatment: a systematic review" *BMC Pregnancy and Childbirth* 2017; 17: 247
- 7 Leea Keski-Nisula et al. "Maternal intrapartum antibiotics and decreased vertical transmission of *Lactobacillus* neonates during birth" *Acta Paediatrica* 2013; 102: 480-485
- 8 S Arboleya et al. "Intestinal Microbiota Development in Preterm Neonates and Effect of Perinatal Antibiotics" *J Pediatr* 2015; 166:538-4