

La profilassi dell'infezione neonatale da streptococco di gruppo B

ALBERTO BERARDI, KATIA ROSSI, CHIARA BUSSETTI, FABRIZIO FERRARI

Dipartimento di Scienze Ostetriche, Ginecologiche e Pediatriche, Sezione di Neonatologia, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

L'infezione neonatale da streptococco B è causa di patologia molto grave, rara (1-5 per mille), e può essere significativamente prevenuta mediante un trattamento antibiotico intrapartum nelle gravidanze a rischio, individuate o in base a criteri ostetrici o in base a uno screening batteriologico alla 35^a-37^a settimana di gestazione. Sull'argomento si sono succedute, nell'ultimo decennio, raccomandazioni continuamente modificate di istituzioni nazionali e sovranazionali e di società scientifiche, ma le opinioni sono ancora divise. Pur trattandosi di un argomento non "ambulatoriale", lo riteniamo di interesse sufficientemente generale da farne oggetto di un aggiornamento monografico.

Lo streptococco beta-emolitico di gruppo B (SGB) o *Streptococcus agalactiae* rimane da alcuni decenni il principale responsabile in epoca neonatale di infezioni batteriche a trasmissione verticale, gravi e potenzialmente mortali. L'infezione da SGB può verificarsi anche più tardivamente, nei primi mesi di vita, e in questi casi la fonte dell'infezione non è necessariamente materna.

L'infezione da SGB è un problema di dimensioni rilevanti. Negli Stati Uniti si calcola che nel 1990 si siano verificate 7600 infezioni in bambini con età inferiore ai 90 giorni¹, con sequele nel 25-50% dei sopravvissuti a meningite²; i costi della sola malattia neonatale sono stati stimati attorno a 300 milioni di dollari/anno³.

Negli ultimi decenni molti sforzi sono stati compiuti per chiarirne gli aspetti e ridurre la trasmissione dell'infezione; rimangono tuttavia controversie e difformità di comportamenti. L'approccio al problema ha importanti riflessi sulle condotte dei punti nascita e sulla gestione del neonato sano, non senza ricadute economiche. Il chiarimento di questi aspetti è ostacolato dalla rarità della patologia, che rende difficile con-

PROPHYLAXIS OF NEONATAL GROUP B STREPTOCOCCAL INFECTION

(Medico e Bambino 2002;21:571-578)

Key words

Group B Streptococcus, Antibiotic prophylaxis, Screening

Summary

Group B Streptococcus is the leading cause of vertically transmitted neonatal bacterial infections. The consequence of early and late-onset infections can be fatal diseases or severe neurological sequelae, when central nervous system is involved. Many efforts have been made on prevention, but the infection is not totally controlled. Bacteriological screening of all mothers between the 35th and the 37th week of gestation, followed by maternal intrapartum chemoprophylaxis (by penicillin or ampicillin) of colonised women represents today the most effective strategy to prevent the disease.

durre sperimentazioni cliniche di numerosità sufficiente.

COLONIZZAZIONE MATERNA E INFEZIONE NEONATALE DA SGB

Lo *Streptococcus agalactiae*, identificato all'inizio del secolo quale causa delle mastiti bovine, fu isolato per la prima volta nella vagina di donne puerpere da Lancefield nel 1935, ma solo dalla fine degli anni Sessanta è stato messo in relazione con le infezioni neonatali. È un diplococco Gram-positivo, suddiviso in otto sierotipi (Ia, Ib, II, III, IV, V,

VI, VII e VIII) in base agli antigeni polisaccaridici capsulari e alla presenza o assenza di antigeni proteici c e R. Nella donna può provocare infezioni durante la gravidanza, in prossimità del parto o nel periodo post-partum; è causa di infezioni urinarie, corioamnioniti, endometriti o complicanze infettive da taglio cesareo⁴. Può essere responsabile di aborto o rottura prematura di membrane che, in epoche precoci, esita nel parto pretermine^{5,6}.

È ospite frequente del tratto gastro-intestinale e genito-urinario, spesso in modo asintomatico⁷; colonizza in maniera cronica, transitoria o intermitten-

te tra il 10 e il 40% delle gestanti, secondo le diverse realtà, i differenti metodi di coltura (uso di terreni selettivi o non) e le sedi di raccolta del tampone^{2,7,11}. In Italia, in una recente indagine nel Nord est, le gestanti colonizzate sono risultate l'8,18% e i nati infetti l'1,5/1000¹².

L'infezione precoce può essere trasmessa al neonato per via transplacentare o durante il passaggio attraverso il canale del parto, mediante il contatto con secrezioni vagino-anali infette; per lo più però il contagio avviene per via ascendente all'interno del liquido amniotico, attraverso l'aspirazione da parte del feto di liquido contaminato¹³. L'infezione può avvenire in utero anche a membrane integre¹⁴⁻¹⁶, probabilmente come esito di microrotture prima del parto¹⁷. Quest'ultimo evento dà luogo alle infezioni a esordio più precoce (manifestazioni cliniche alla nascita o nelle primissime ore dopo il parto) e abitualmente di maggiore gravità; in linea di massima le manifestazioni dell'infezione da SGB sono raramente mortali se esordiscono più tardivamente. Il trattamento antibiotico intra-partum interrompe la trasmissione verticale madre-figlio e costituisce la misura profilattica più semplice ed efficace dell'infezione neonatale.

L'INFEZIONE NEL NEONATO

L'infezione nel neonato presenta tempi e caratteristiche diversificati^{18,38}.

Se ne devono tenere distinte due varietà principali: l'infezione precoce (*early onset*), entro la prima settimana di vita, e l'infezione tardiva (*late onset*) che si verifica alcune settimane o mesi dopo la nascita (*Tabella I*).

L'infezione precoce

Anche l'infezione precoce può verificarsi in tempi differenti, nelle prime ore di vita, se il passaggio dello SGB è avvenuto prima dell'inizio del parto, oppure un po' più tardi, sempre nel corso dei primi sei giorni.

Nel primo caso, quando cioè la trasmissione madre-figlio avviene nelle ore precedenti il parto, segni di malattia possono essere presenti già alla nascita (basso punteggio di Apgar), op-

CONFRONTO TRA SEPSI PRECOCI E TARDIVE CAUSATE DALLO SGB			
Caratteristiche	Early onset	Late onset	Late-late-onset
Età	< 7 giorni	7 giorni-3 mesi	> 3 mesi
Età media all'esordio	1 ora	27 giorni	> 3 mesi
Manifestazioni comuni	Sepsi (25-40%) Polmonite (35-55%) Meningite (30-40%)	Batteriemia senza focus (40-50%) Meningite (5-15%) Osteoartrite (5-10)	Idem
Complicanze ostetriche materne	Comuni	Rare	Variabili
Incidenza di prematurità	Frequente (30%)	Rara	Comune
Sierotipi comuni	I (Ia, Ib, Ia/c), II, III, V	III (90%)	Non noti
Mortalità	5-20%	2-6%	Bassa

Da voce bibliografica 28, modificata

Tabella I

pure comparire nelle prime quattro ore di vita (acidosi, distress respiratorio); il tipo di manifestazioni e l'epoca della loro comparsa non vengono modificati né ritardati dal trattamento antibiotico intra-partum³¹.

L'infezione precoce si manifesta in genere entro le 72 ore, è caratterizzata piuttosto da un quadro settico senza localizzazioni, oppure da polmonite, spesso accompagnata da un quadro radiologico tipo membrane jaline, più raramente infine da meningite.

L'infezione tardiva

È definita tardiva l'infezione che si manifesta dopo la prima settimana, in genere verso la fine del primo mese, ma anche, talvolta, a 3-5 mesi dopo la nascita. Questa forma è caratterizzata prevalentemente da un quadro piemico, spesso con meningite, talvolta con infezioni focali (osteite, artrite, borsite, accesso renale o dei tessuti molli). La mortalità associata a questa forma è molto bassa, prossima allo zero³⁰. La modalità di trasmissione delle forme tardive non è chiara, quasi mai si associa a fattori di rischio ostetrici^{13,14,30,35}. Nel 50% dei casi il ceppo isolato non è eguale a quello materno³⁹, e si può ritenere che l'infezione non sia stata trasmessa dalla madre (trasmissione nosocomiale orizzontale). I soggetti che hanno presentato infezione invasiva

hanno maggiori probabilità di ricadute o di recidive a distanza, con lo stesso o con altri sierotipi⁴⁰. La persistenza della colonizzazione rappresenta il preludio della ricorrenza dell'infezione. I tentativi di eradicazione non hanno fornito risultati apprezzabili⁴¹.

Epidemiologia dell'infezione neonatale

Le infezioni precoci rappresentano circa l'80% delle infezioni streptococciche neonatali^{1,42}, sono dette *early onset sepsis* e, in assenza di profilassi antibiotica materna, colpiscono da 1 a 5 /1000 nati^{43,44}. La loro incidenza è tanto maggiore quanto più precoce è l'età gestazionale e più basso il peso neonatale: i pretermine hanno una prognosi generalmente peggiore^{18,20}, e sono colpiti 10-15 volte più che i neonati a termine^{2,14,16,21}, probabilmente per l'imaturità dei meccanismi difensivi e la ridotta acquisizione transplacentare degli anticorpi specifici. Comunque, considerando che tra tutti i nati solo il 10-12% sono pretermine, il 70-80% circa delle forme precoci si verifica nei nati a termine^{1,9,22}.

I soggetti che hanno presentato una malattia invasiva da SGB hanno maggiori probabilità di andare incontro a nuovi episodi, con lo stesso o con altri sierotipi⁴⁰; la persistente colonizzazione è probabilmente il preludio di nuove

infezioni e i tentativi di eradicazione sono per lo più insoddisfacenti.

Come conseguenza del precoce riconoscimento dell'infezione e del supporto terapeutico aggressivo, negli Stati Uniti l'elevata mortalità osservata negli anni Settanta si è ridotta drasticamente, giungendo recentemente al 6%²³.

Colonizzazione e colture: le questioni aperte

Vi è una stretta relazione fra colonizzazione vaginale materna peripartum e insorgenza di malattia neonatale. La relazione è molto più stretta se la colonizzazione è "densa" (*heavy*), con crescita delle colonie di SGB su semplici piastre di agar-sangue, di quanto non avvenga per una colonizzazione "leggera" (*light*), con positività solo su terreni arricchiti e selettivi. Oltre che aumentare il rischio di infezione neonatale¹⁶, la colonizzazione vaginale densa da SGB aumenta anche il rischio di parto prematuro e di basso peso neonatale⁴⁵.

Il serbatoio primario della colonizzazione è il tratto gastrointestinale inferiore, e verosimilmente da questa sede l'apparato genito-urinario può essere colonizzato in maniera intermittente¹¹. Il maggior valore predittivo di colonizzazione vaginale al parto viene ottenuto prelevando i tamponi in gravidanza in sede rettale e vaginale^{11,46}. Questa pratica raddoppia la sensibilità dello screening prenatale, mentre nel periparto è significativa solo la colonizzazione vaginale. La sede ottimale per la coltura vaginale è l'introito (terzo inferiore della vagina)⁴⁷.

Solo le colture eseguite nelle ultime

settimane di gravidanza hanno un'alta concordanza con la colonizzazione al momento del parto^{48,49}, e il loro valore predittivo è perciò tanto più elevato quanto più breve è l'intervallo tra l'esecuzione della coltura e il parto.

Lo screening culturale eseguito a 35-37 settimane di gestazione permette per lo più di disporre del referto al momento del parto. L'ideale, comunque, sarebbe quello di disporre di una coltura vaginale effettuata durante il parto e valutata in tempo reale. Purtroppo le metodiche a disposizione, neppure particolarmente costose, difettano di sensibilità e richiedono la presenza di un personale dedicato 24 ore su 24. L'identificazione mediante PCR, non ancora in commercio, altamente sensibile e di rapida esecuzione, è costosa, e richiede ugualmente la presenza di personale in orario continuato^{43,49,51}. È chiaramente molto diverso e cruciale considerare eleggibili per un trattamento antibiotico solo le donne con colonizzazione densa (10% circa delle gravide) oppure anche quelle con colonizzazione leggera (30-40%)⁵².

Nel neonato le colture di superficie ottenute subito dopo la nascita riflettono la colonizzazione materna da SGB e l'esposizione durante il passaggio nel canale del parto, dunque solo una situazione di contaminazione, non di vera colonizzazione. Le colture neonatali ottenute a 24-48 ore di vita, dalle mucose piuttosto che da siti superficiali, forniscono le informazioni attendibili sulla reale colonizzazione, che espone il nato al rischio di infezione^{2,53}.

In assenza di trattamento antibiotico il 40-73% dei nati da madri portatrici

risulta colonizzato alla nascita¹⁰, e all'incirca 1 nato su 75-100 colonizzati sviluppa l'infezione precoce^{2,54}, e questo avviene più spesso se vi sono anche fattori di rischio ostetrici. Un'alta colonizzazione neonatale (positività di 3 o più sedi) sembra a sua volta aumentare il rischio di infezione neonatale invasiva³⁹; in uno studio non recente l'8% circa di nati con colonizzazione massiva sviluppava l'infezione precoce¹⁶.

La trasmissione dello SGB dalla madre al neonato dipende dall'intervallo intercorso tra la prima dose di antibiotico e l'espletamento del parto: in uno studio recente⁵⁵, se la durata di questo intervallo era inferiore a 1 ora, non si evidenziava nessuna differenza tra trattati e non, e il 46% dei nati da madre infetta risultava colonizzato. Tra 1 e 2 ore la percentuale dei neonati infetti si dimezzava (28% dei nati). Passate 2 ore dalla prima dose dell'antibiotico, solo il 2,9% dei nati era colonizzato, dopo 4 ore solo l'1,2%.

Nella *Tabella II* viene riportata la distinzione tra colonizzazione e infezione invasiva.

I FATTORI DI RISCHIO

Il più importante fattore predittivo di infezione invasiva neonatale da SGB è l'esposizione al germe attraverso la colonizzazione del canale del parto²⁸. L'associazione di alcune condizioni ostetri-

TERMINI CHE IDENTIFICANO LA COLONIZZAZIONE E L'INFEZIONE NEONATALE
Colonizzazione: identificazione del germe dalle superfici mucose in assenza di segni clinici e di laboratorio. Negatività delle colture profonde: sangue, liquor o altri liquidi normalmente sterili (pleurico, pericardico ecc.)
Batteriemia: positività dell'emocoltura in assenza di segni clinici
Sospetta infezione invasiva: presenza di segni clinici e di laboratorio con positività delle colture superficiali ma negatività delle colture profonde
Infezione invasiva accertata: presenza di segni clinici, positività di una o più colture profonde

FATTORI DI RISCHIO OSTETRICI RESPONSABILI DI INFEZIONE PRECOCE
<ul style="list-style-type: none"> • Precedente neonato con infezione invasiva da SGB • Febbre materna ($\geq 38^\circ$) in prossimità del parto • Rottura prolungata delle membrane (≥ 18 ore) • Parto pretermine (< 37 settimane)* • Batteriuria da SGB durante la gravidanza
<p>*Inizio del travaglio e/o rottura delle membrane prima di 37 settimane complete di gestazione Da voce bibliografica 67, modificata</p>

Tabella II

Tabella III

ALTRE CONDIZIONI
RIPORTATE
IN ASSOCIAZIONE
AL RISCHIO DI INFEZIONE
PRECOCE

- Basso peso neonatale
- Razza afro-americana
- Età materna inferiore a 20 anni
- Bassi livelli di anticorpi capsulari tipo-specifici
- Precedente nato morto o aborto spontaneo
- Gestazione multipla
- Monitoraggio intrauterino prolungato
- Liquido amniotico meconiale
- Asfissia
- Acidosi fetale

Da voce bibliografica 13, modificata

Tabella IV

che, materne o neonatali, aumenta la probabilità di sviluppare l'infezione neonatale (Tabelle III e IV) Questi fattori di rischio sono:

❑ La nascita pretermine e il basso peso^{17,18} (NB: questo vale anche per le sepsi da altri germi^{35,56}, con un rapporto inversamente proporzionale all'età gestazionale e al peso.

❑ La rottura prematura delle membrane (PROM: rottura prima della comparsa del travaglio)^{5,6,23}, soprattutto se questa evenienza si verifica prima della 37^a settimana (pPROM); la stessa infezione da SGB può indurre sia la PROM che la pPROM.

❑ La rottura prolungata delle membrane (ROM: rottura che precede di oltre 18 ore il parto); il rischio di infezione è proporzionale alla durata^{2,30,39}; aumenta comunque in maniera consistente solo oltre le 18 ore⁴³.

❑ Una batteriuria specifica, rara (1-2% delle gravide), ma che esprime un'alta densità di colonizzazione genitale⁵⁴, e che comporta un rischio di malattia invasiva neonatale quasi 5 volte maggiore²³ nonché un alto rischio di parto pretermine e di PROM.

❑ La febbre intrapartum senza altra specificazione, sintomo chiave della corioamnionite (definita come febbre associata a due o più dei seguenti sintomi o segni: leucocitosi, tachicardia, perdite maleodoranti, sofficità uterina).

❑ La carenza di anticorpi materni pro-

tettivi³⁶, diretti contro gli antigeni polisaccaridici dello SGB (probabilmente la carenza anticorpale è anche all'origine del rischio di ripetizione della infezione da SGB in gravidanze successive).

❑ La giovane età materna (< 20 anni).

LA PROFILASSI
DELL'INFEZIONE PRECOCE

La profilassi pre-partum

Il trattamento antibiotico preventivo, in corso di gravidanza e prima che abbia avuto inizio il parto, è risultato di scarsa efficacia^{57,58}, infatti difficilmente si riesce a eradicare lo SGB dalle superfici mucose, specialmente dal tratto gastrointestinale inferiore^{46,59}; da questa sede può ricolonizzarsi la vagina al momento del parto. Unica indicazione al trattamento pre-partum è la batteriuria streptococcica^{60,61}, che è indizio di alta carica batterica, e che comporta un

rischio di parto pretermine o di pielonefrite per la gravida. In questa condizione è indicata comunque la ripetizione del trattamento al momento del parto.

La profilassi intrapartum

Il trattamento intrapartum è l'unica misura che si sia dimostrata efficace^{62,64}. Resta però controversa la scelta delle donne in cui effettuare questo trattamento.

La strategia teoricamente più efficace e meno costosa è il trattamento di tutte le gravide, senza screening culturale⁶⁵. Questa scelta comporta però due rischi: a) un numero prevedibilmente troppo alto di reazioni anafilattiche, anche gravi (mortalità 1/100.000 trattamenti²²); b) l'insorgenza di resistenze batteriche.

L'American Academy of Pediatrics proponeva lo screening delle gravide con tamponi vagino-rettali eseguiti a 26-28 settimane di gestazione, e il trat-

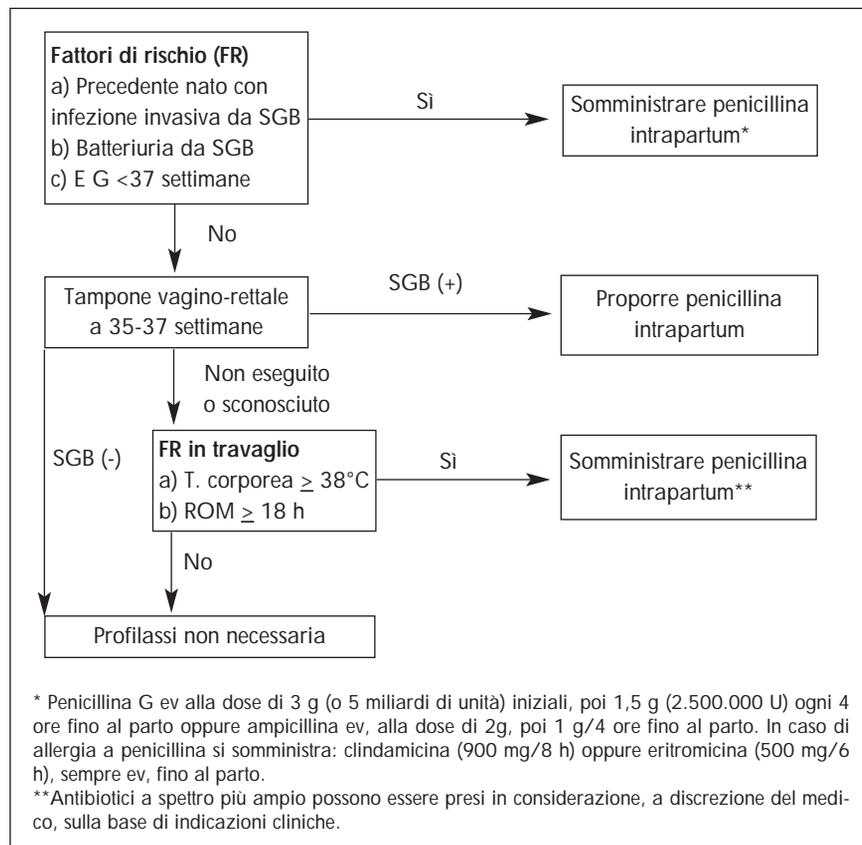


Figura 1. Strategia basata sullo screening culturale delle donne a 35-37 settimane di gestazione (da voce bibliografica 67, modificata).

tamento endovenoso con ampicillina (o penicillina G) delle donne colonizzate affette da fattori di rischio al momento del parto (screening selettivo)¹⁰. Questa strategia, pur trattando poche partorienti (3-4%), si è rivelata costosa e poco efficace per lo scarso valore predittivo dei tamponi eseguiti in epoca troppo precoce.

L'*American College of Obstetricians and Gynecologists*⁶⁶ ha suggerito in alternativa il trattamento delle sole donne con fattori di rischio ostetrico al momento del parto (Tabella III), eliminando lo screening culturale.

Nel tentativo di conciliare approcci così differenti, il *Center for Disease Control* ha suggerito due diverse opzioni di chemioprophilassi intrapartum⁶⁷:

- la prima opzione (Figura 1) propone lo screening culturale di tutte le donne a 35-37 settimane e il trattamento di quelle colonizzate, indipendentemente dalla presenza di fattori di rischio o considerando solo le condizioni di rischio molto alto (parto pretermine, batteriuria da SGB, precedenti nati con infezione invasiva);
- la seconda opzione consiste nel trattamento delle partorienti con fattori di rischio ostetrico, senza screening batteriologico.

Sulla base di queste proposte sono state concordate linee guida comuni^{22,42}, sebbene con piccole differenze. Non vi è però consenso unanime su queste strategie^{68,69}. Alcuni Autori^{70,71} suggeriscono, infatti, solo il trattamento delle donne colonizzate e con fattori di rischio, associando un aminoglicoside intrapartum in caso di sospetta corioamnionite e trattando invece i neonati da madri colonizzate senza fattori di rischio.

Teoricamente la strategia basata sullo screening culturale comporta il trattamento intrapartum del 27% delle gravide, con cui si può ottenere una riduzione dell'86% delle infezioni precoci, mentre quella basata sui fattori di rischio ostetrici espone al trattamento il 18% delle donne, prevenendo il 68% delle sepsi precoci da SGB⁶⁷. La prima strategia sembra quindi più efficace, ma mancano studi clinici controllati a suo sostegno, ed è improbabile che in un futuro immediato ne saranno dispo-

nibili, vista la rarità della malattia. D'altra parte, nei neonati con infezione precoce fattori di rischio ostetrici sono presenti solo nella metà dei casi circa^{31,72,73}.

La revisione critica condotta dalla *Cochrane Library* sull'efficacia della profilassi antibiotica intrapartum conferma però la riduzione della colonizzazione neonatale e anche dell'infezione precoce, ma non della mortalità; tutti gli studi sono però poco confrontabili, di scadente qualità e con potenziali bias di selezione⁷⁴. Comunque negli Stati Uniti, dopo l'elaborazione e l'implementazione delle linee guida, si è osservata una diminuzione del 65% delle infezioni precoci da SGB dall'1,7 allo 0,6/1000 nati). Al contrario, l'infezione tardiva è rimasta sostanzialmente invariata⁷⁵, forse perché diversa è la patogenesi e la modalità di acquisizione del germe.

La profilassi post-partum

Risultati discordanti ha ottenuto la somministrazione al neonato di una singola dose intramuscolare di penicillina entro 1 ora dalla nascita; dato che la maggior parte delle infezioni viene

acquisita in utero, sembra poco probabile che tale intervento possa limitarne il decorso^{7,9,10}; l'aumentato uso di penicillina o ampicillina rischia di indurre resistenze antibiotiche in altri patogeni. Nell'unico studio randomizzato, controllato, con emocolture eseguite alla nascita, non si sono dimostrate differenze nell'incidenza di sepsi tra trattati e non²⁶. È stata anche riscontrata nei soggetti trattati con penicillina, rispetto ai controlli, una maggiore mortalità per bacilli enterici penicillino-resistenti⁷⁶; questi dati sono stati poi smentiti dagli stessi autori rivalutandoli in anni successivi²⁵.

Qualche autore continua a proporre la singola dose di penicillina come integrazione del trattamento antibiotico intrapartum, in categorie selezionate di neonati^{70,71}, o estensivamente a tutti i nati^{25,77,78}; il trattamento postpartum è comunque assai poco diffuso negli Stati Uniti e nessuno studio controllato fino a oggi ne ha dimostrato l'efficacia³⁷.

La gestione del neonato

Le linee guida statunitensi^{22,67} forniscono algoritmi (Figura 2) che lasciano spazio alla valutazione e alla scelta per-

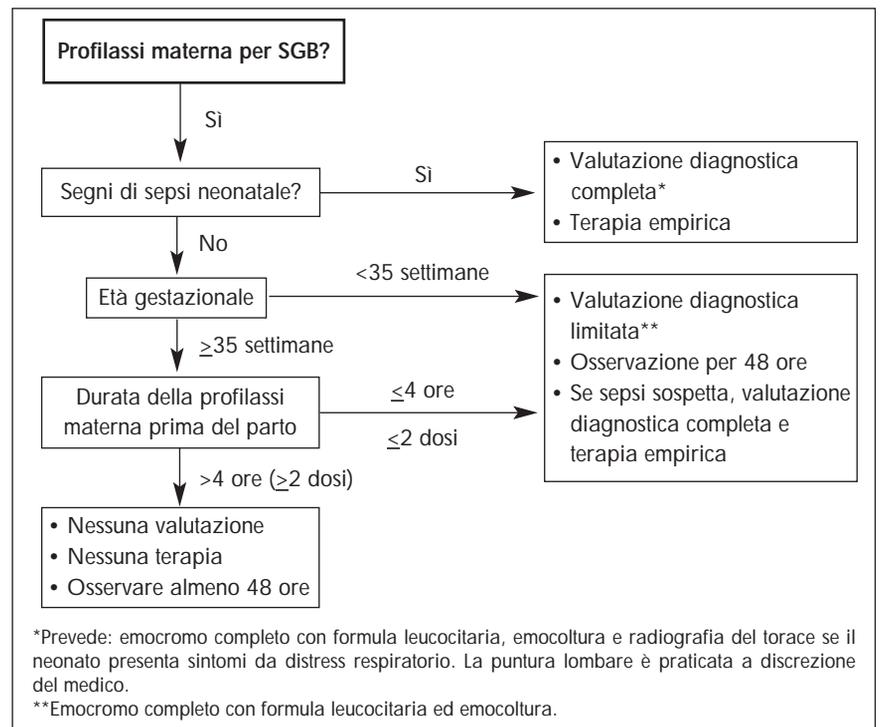


Figura 2. Algoritmo per la gestione del neonato (da voce bibliografica 67, modificata).

VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI INFEZIONE NEONATALE PRECOCE IN FUNZIONE DELLA COLONIZZAZIONE MATERNA E DELLE DIVERSE CIRCOSTANZE CLINICHE

Fattori di rischio	Categorie	Odds Ratio	Prevalenza del fattore (%)	Infezione da SGB (%)
Colture vaginali materni alla nascita	SGB negativo	1,00	85,3	2,7
	Colonizzazione non densa	97,1	4,1	13,2
	Colonizzazione densa	247	10,5	83,9
	SGB totale positivi	204	14,7	97,3
Colture retto-vaginali materne a 36 settimane	SGB-	1,00	69,3	6,5
	SGB+	26,7	20,4	58,0
	Già nato	32,9	0,3	35,5
Peso alla nascita	500-1000 g	24,8	0,6	10,6
	1001-1500 g	7,45	0,8	4,3
	1501-2000 g	8,16	1,3	7,6
	2000-2500 g	3,96	3,4	9,8
	>2500 g	1,00	93,8	67,7
	≤2500 g	7,33	6,2	32,3
Prematurità	Termine (≥37 settimane)	1,00	98,7	64,5
	Pretermine (<37 settimane)	4,83	10,3	35,5
	<28 settimane	21,7	0,8	11,9
	28-30 settimane	10,0	0,9	6,4
	31-33 settimane	4,65	2,1	7,0
	34-36 settimane	2,19	6,5	10,2
Rottura prolungata delle membrane	≤18 h	1,00	87,5	49,3
	>18 h	7,28	12,5	50,7
Febbre intrapartum	≤37,5°C	1,00	94,3	80,4
	>37,5°C	4,05	5,7	19,6
Corioamnionite	Assente	1,00	90,0	58,7
	Presente	6,43	10,0	41,3
Febbre intrapartum, PROM e prematurità	Tutti assenti	1,00	82,9	33,5
	Uno o più presenti	9,74	17,1	66,5
Febbre intrapartum o rottura prolungata di membrane a termine	Tutti assenti	1,00	82,9	33,5
	Uno dei due presenti	11,5	6,8	31,0

Da voce bibliografica 43, modificata

Tabella V

sonale («variazioni che incorporano circostanze individuali o preferenze istituzionali possono essere appropriate»⁶⁷); il consenso a queste condotte rimane però elusivo^{68,70,71}.

Un problema che non ha una risposta certa riguarda la gestione del neonato asintomatico figlio di madre colonizzata, in cui la profilassi antibiotica intrapartum abbia avuto un tempo d'azione troppo breve. In linea di massima si può comunque affermare che se l'intervallo tra la somministrazione dell'antibiotica e l'espletamento del parto è superiore alle 4 ore la protezione è efficace^{79,80}.

Basandosi su una vasta revisione della letteratura, Benitz⁴³ stima il ri-

schio infettivo in funzione della colonizzazione materna e delle diverse circostanze cliniche (Tabella V). Identifica così categorie selezionate di nati da sottoporre ad indagini e profilassi antibiotica postpartum (per 36-48 ore), in funzione della stima del rischio: presenza di corioamnionite materna, di rottura prematura e pretermine delle membrane, di più fattori di rischio in associazione^{68,69}.

Alcuni centri italiani utilizzano le linee guida della Società Italiana di Medicina Perinatale⁸¹, che:

- prevedono il trattamento intrapartum delle donne colonizzate o con fattori di rischio;
- propongono di eseguire al momento

del parto il tampone vaginale a tutte le donne non screenate, anche se questa condotta non ha ricadute sulla profilassi;

- suggeriscono il trattamento antibiotico (entro 72 ore dalla nascita) dei colonizzati e dei nati da madri colonizzate incompletamente trattate, non distinguendo la colonizzazione dall'infezione invasiva;

- consigliano l'esecuzione di un tampone auricolare alla nascita a tutti i nati da madri prive di tampone vaginale. In realtà l'infezione è precocissima nella maggior parte dei casi e gli esiti del tampone eseguito alla nascita giungono troppo tardivamente per guidare le condotte del pediatra durante le prime

MESSAGGI CHIAVE

- La colonizzazione da SGB riguarda il 20-40% delle gravide; il 10% ne è colonizzata pesantemente, e sono queste ultime che trasmettono più facilmente l'infezione al neonato, subito prima o durante il parto.
- L'infezione del neonato (*early onset*) può avere una manifestazione clinica precocissima, già alla nascita (basso punteggio di APGAR) o nelle prime 4 ore di vita (acidosi, sepsi, distress respiratorio), o un po' più tardiva, nella prima settimana (sepsi, polmonite, meningite).
- L'infezione tardiva, dopo settimane o mesi, è caratterizzata da sepsi, meningiti o più raramente da osteo-artriti.
- Il trattamento antibiotico intrapartum (quanto più precoce possibile), ove risulti una colonizzazione vaginale oppure in presenza di fattori ostetrici di rischio, costituisce una misura preventiva molto efficace; il rischio di anafilassi da antibiotici, significativo se si dovesse allargare troppo l'indicazione a trattare, induce a limitare questo trattamento alle condizioni di rischio reale.
- Le linee-guida ufficiali raccomandano di non trascurare il problema e di affrontarlo sistematicamente secondo uno dei due schemi dimostratisi efficaci ed economici: a) trattamento di tutte le donne colonizzate, trascurando i fattori di rischio, oppure, b) trattamento antibiotico intrapartum di tutte le donne con fattori ostetrici di rischio, senza effettuare uno screening batteriologico. Tra i due, sicuramente il primo approccio è più efficace, perché più mirato alle donne più a rischio
- Molti aspetti restano ancora da definire. Anche se vi sono ancora incertezze riguardo agli approcci, che consentono entro certi limiti spazi di libertà, negli ultimi anni vi è stata un tumultuoso accumularsi di "evidenze" che devono orientare per quanto possibile le nostre scelte
- La vaccinazione di tutte le gravide (finora dimostratisi ben tollerata e immunogena in adulte sane non gravide) potrebbe essere, in futuro, la misura più efficace per prevenire tanto le infezioni precoci che quelle tardive.

24-48 ore di vita, cruciali per la malattia.

Queste raccomandazioni concordano con quelle internazionali sulla necessità del trattamento intrapartum e rendono semplice la gestione del neonato asintomatico, in quanto non prevedono prelievi venosi; tuttavia quelle statunitensi propongono il tampone vaginale intrapartum solo in caso di imminente parto pretermine^{22,67}, e non menzionano le colture neonatali superficiali.

Sebbene la colonizzazione del tratto respiratorio o gastrointestinale neonatale, avvenuta durante il parto, possa essere il preludio allo sviluppo della late onset disease³⁷, non vi è a tutt'oggi alcun metodo efficace (inclusa la penicillina ad alte dosi o la rifampicina) per eradicare lo streptococco nel neonato⁵⁹ e nell'adulto. Pertanto non è considerato utile identificare i neonati a termine colonizzati³⁷ perché eventuali trattamenti antibiotici non sarebbero basati su alcuna prova di efficacia.

Bibliografia

1. Zangwill KM, Schuchat A, Wenger JD. Group B streptococcal disease in the United States, 1990: report from a multistate active surveillance system. CDC Surveillance Summaries. MMWR 1992 nov;41(No SS-6):25-32.
2. Baker CJ, Edwards MS. Group B streptococcal infection. In Remington J, Klein JO (eds). Infectious diseases of the fetus and newborn infant. Philadelphia: WB Saunders Co, 4th ed., 1995:980-1054.
3. Mohle-Boetani J, Schuchat A, Plikaytis BD, et al. Comparison of prevention strategies for neonatal group B streptococcal infection: a population-based economic analysis. J Am Med Assoc 1993;270:1442-48.
4. Baker CJ, Rench MA, Kaspen DL. Response to type III polysaccharide in women whose infant have had invasive group B streptococcal infection. N Eng J Med 1990;322:1857-60.
5. Newton ER, Clark M. Group B streptococcus and preterm rupture of membranes. Obstet Gynecol 1988;77:198-202.
6. Adams WG, Kinney JS, Schuchat A, et al. Outbreak of early onset group B streptococcal sepsis. Pediatr Infect Dis J 1993;12: 565-70.
7. Anthony BF, Eisendstadt RT, Carter J, et al. Genital and intestinal carriage of group B streptococci during pregnancy. J Infect Dis 1981;143:761-6.
8. Anthony BF, Okada DM, Hobel CJ. Epidemiology of group B *Streptococcus*: longitudi-

- nal observations during pregnancy. J Infect Dis 1978;137:524-30.
9. Siegel JD. Prophylaxis for neonatal group B *Streptococcus* infection. Semin Perinatol 1998; 22:33-4.
10. American Academy of Pediatrics. Guidelines for prevention of group B streptococcal infection by chemoprophylaxis. Pediatrics 1992; 90:775-8.
11. Dillon HC, Gray E, Pass MA, et al. Anorectal and vaginal carriage of group B streptococci during pregnancy. J Infect Dis 1982;145:794-9.
12. Demi M, Padovani EM, Zanardo V. Le infezioni neonatali da streptococco beta-emolitico di gruppo B. Ped Med Chir (Med Surg Ped) 1995;17:93-4.
13. Schuchat A. Epidemiology of group B streptococcal disease in the United States: shifting paradigms. Clin Microbiol Rev 1998;11: 497-513.
14. Anthony BF, Okada DM. The emergence of group B *Streptococci* in infections of the newborn infant. Ann. Rev. Med. 1977;28:355-69.
15. Ferrieri P, Cleary PP, Seeds AE. Epidemiology of group-B streptococcal carriage in pregnant women and newborn infants. J Med Microbiol 1977;10:103-7.
16. Pass MA, Gray MB, Khare S, et al. Prospective studies of group B streptococcal infections in infants. J Pediatr 1979;95:437-43.
17. Baker CJ. Early onset group B streptococcal disease. J Pediatr 1978; 93:124-5.
18. Lannering B, Larsson NE, Rojas J, et al. Early onset group B streptococcal disease. Seven year experience and clinical scoring system. Acta Paediatr Scand 1983;72:597-602.
19. Weisman LE, Stoll BJ, Cruess DF, et al. Early-onset group B streptococcal sepsis: a current assessment. J Pediatr 1992; 121: 428-433.
20. Berardi A, Mordini B, Cattani S, et al. La profilassi dell'infezione neonatale da streptococco di gruppo B: l'esperienza di Modena. Atti del Congresso della Società Italiana di Neonatologia (Sezione Emiliano-Romagnola) Aprile 2001.
21. Baker CJ, Edwards MS. Group B streptococcal infections: perinatal impact and prevention methods. Ann NY Acad Sci 1988;549:193-202.
22. American Academy of Pediatrics and COID/COFN. Revised guidelines for prevention of early-onset group B streptococcal (GBS) infection. Pediatrics 1997;99:489-96.
23. Schuchat A, Deaver-Robinson K, Plikaytis BD, Zangwill K et al. Multistate case-control study of maternal risk factors for neonatal group B streptococcal disease. Ped Infect Dis J 1994;13:623-9.
24. Ohlsson A, Myhr TL. Intrapartum chemoprophylaxis of perinatal group B streptococcal infections: a critical review of randomized controlled trials. Am J Obstet Gynecol 1994;170: 910-7.
25. Siegel JD, Cushion NB. Prevention of early-onset group B streptococcal disease: another look at single-dose penicillin at birth. Obstet Gynecol 1996;87:692-8.
26. Pyati SP, Pildes RS, Jacobs NM, Ramamurthy RS, et al. Penicillin in infants weighing two kilograms or less with early-onset group B streptococcal disease. N Eng J Med 1983; 308:1383-9.
27. Boyer KM, Gadzala CA, Burd LI, et al. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset di-

- sease. I. Epidemiologic rationale. *J Infect Dis* 1983;148:795-801.
28. Baker CJ. Group B streptococcal infections. *Clin Perinatol* 1997;24 (1):59-70.
29. Boyer KM, Gotoff SP. Strategies for chemoprophylaxis of GBS early-onset infections. *Antibiot Chemoter* 1985;35:267-80.
30. Yagupusky P, Menegus MA, Powell KR. The changing spectrum of group B streptococcal disease in infants: an eleven-year experience in a tertiary care hospital. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10: 801-8.
31. Bromberger P, Lawrence JM, Braun D, et al. The influence of intrapartum antibiotics on the clinical spectrum of early-onset group B streptococcal infection in term infants. *Pediatrics* 2000;106(2):244-50.
32. Caramia G, Freddara R, Catalani MP. L'infezione da Streptococco di Gruppo B (GBS) nella madre e nel neonato. *Bollettino Società Italiana Medicina Perinatale* 1996;1:6-17.
33. Isaacs, Moxon ER. *Handbook of neonatal infections. A practical guide.* London: WB Saunders, 1999.
34. Berardi A, Mordini B, Cattani S, et al. Solo asfissia intrapartum? Quando la sepsi streptococcica simula altre condizioni. *Atti del Congresso della Società Italiana di Neonatologia (Sezione Emiliano-Romagnola)* Aprile 2001.
35. Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, et al. Risk factors and opportunity for prevention of early-onset neonatal sepsis: a multi-center case-control study. *Pediatrics* 2000;105:21-6.
36. Baker CJ, Kasper LD. Correlation of maternal antibody deficiency with susceptibility to neonatal group B streptococcal infections. *N Eng J Med* 1976;294:753-6.
37. Baker CJ. Comunicazione personale. Dicembre 2001.
38. Easmon CSF, Hastings MJG, Clare AJ, et al. Nosocomial transmission of group B *Streptococci*. *BMJ* 1981;283:459-61.
39. Dillon HC, Khare S, Gray BM. Group B streptococcal carriage and disease: a 6 year prospective study. *J Pediatr* 1987;110: 31-6.
40. Green PA, Kavindra VS, Murray BE, et al. Recurrent group B streptococcal infections in infants: clinical and microbiological aspects. *J Pediatr* 1994;125:931-8.
41. Fernandez M, Rench MA, Albany EA, et al. Failure of rifampin to eradicate group B streptococcal colonization in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20: 371-6.
42. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborn.* The College; Washington, 1996:1-8. Committee Opinion N° 173.
43. Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. Risk factors for early-onset group B streptococcal sepsis: estimation of odds ratio by critical literature review. *Pediatrics* 1999;103(e77):1-14.
44. Center for Disease Control and Prevention. *Prevention of perinatal Group B Streptococcal Disease-United States: 1993-1995.* MMWR 1997;46(21):473-76.
45. Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP, et al. VIP Study Group. Colonization with group B *Streptococci* in pregnancy and adverse outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1354-60.
46. Badri MS, Zawaneh S, Cruz AC. Rectal colonization with group B *Streptococcus*: relation to vaginal colonization of pregnant women. *J Infect Dis* 1977;135:308-12.
47. Philipson EH, Palermino DA, Robinson A. Enhanced antenatal detection of group B streptococcus colonization. *Obstet Gynecol* 1995;85:437-9.
48. Boyer KM, Gadzala CA, Kelly PD, et al. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. II. Predictive value of prenatal cultures. *J Infect Dis* 1983;148:802-9.
49. Yancey MK, Schuchat A, Brown LK, et al. The accuracy of late antenatal screening cultures in predicting genital group B streptococcal colonization at delivery. *Obstet Gynecol* 1996;88:811-5.
50. Baker CJ. Inadequacy of rapid immunoassays for intrapartum detection of Group B streptococcal carriers. *Obstet Gynecol* 1996; 88:51-5.
51. Bergeron MG, Danbing KE, Menard C, et al. Rapid detection of group B streptococci in pregnant women at delivery. *N Eng J Med* 2000;343:175-9.
52. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. *Prevention anténatal du risque infectieux bactérien néonatal précoce. Recommandation pour la pratique clinique.* Septembre 2001. www.anaes.fr/anaes/Publications/nsf/wEditionRA_LILF-52WJ3U?OpenDocument&Retour=wSpecialites?OpenView.
53. Hickman ME, Rench Ma, Ferrieri P, et al. Changing epidemiology of Group B streptococcal colonization. *Pediatrics* 1999;104:203-9.
54. Anthony BF, Okada DM, Hobel CJ. Epidemiology of the group B *Streptococcus*: maternal and nosocomial sources for infant acquisitions. *J Pediatr* 1979;95:431-6.
55. De Cueto M, Sanchez MJ, Sampedro A, et al. Timing of intrapartum ampicillin and prevention of vertical transmission of group B streptococcus. *Obstet Gynecol* 1998; 91:112-4.
56. Yancey MK, Duff P, Kubilis P, et al. Risk factors for neonatal sepsis. *Obstet Gynecol* 1996;87:188-94.
57. Hall RT, Barnes W, Krishnan L, et al. Antibiotic treatment of parturient women colonized with group B *Streptococci*. *Am J Obstet Gynecol* 1976;124:630-4.
58. Gardner SE, Yow MD, Leeds LJ, et al. Failure of penicillin to eradicate group B streptococcal colonization in the pregnant women: a couple study. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:1062-5.
59. Paredes A, Wong P, Yow MD. Failure of penicillin to eradicate the carrier state of group B *Streptococcus* in infants. *J Pediatr* 1976;89: 191-3.
60. Thomsen AC. Antibiotic elimination of group B streptococci in urine in prevention of preterm labour. *Lancet* 1987;8:591-3.
61. Glantz JC, Kedley KE. Concepts and controversies in the management of group B *Streptococcus* during pregnancy. *Birth* 1998; 25:45-53.
62. Morales WJ, Lim DV, Walsh AF. Prevention of neonatal group B streptococcal sepsis by the use of a rapid screening test and selective intrapartum prophylaxis. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:979-83.
63. Boyer KM, Gotoff SP. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. *N Engl J Med* 1986;314:1665-9.
64. Tuppurainen N, Hallman M. Prevention of neonatal group B streptococcal disease: intrapartum detection and chemoprophylaxis of heavily colonized parturients. *Obstet Gynecol* 1989;73:853-7.
65. Rouse DJ, Goldenberg RL, Cliver SP, et al. Strategies for the prevention of early-onset neonatal group B streptococcal sepsis: a decision analysis. *Obstet Gynecol* 1994; 83:483-94.
66. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Group B streptococcal infections in pregnancy.* ACOG Technical Bulletin 1992; 170:1-5.
67. Center for Disease Control and Prevention. *Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective.* MMWR 1996;45(RR-7):1-24.
68. Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. Preventing early-onset group B streptococcal sepsis: strategy development using decision analysis. *Pediatrics* 1999;103:e76:1-12.
69. Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. Antimicrobial prevention of early group B streptococcal sepsis: estimates of risk reduction based on a critical literature review. *Pediatrics* 1999;103(e78):1-13.
70. Boyer KM, Gotoff SP. Alternative algorithms for prevention of perinatal group B streptococcal infections. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:973-9.
71. Gotoff SP, Boyer KM. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. *Pediatrics* 1997; 99:866-8.
72. Rosenstein N, Schuchat A, and Neonatal Group B Study Group. Opportunities for prevention of perinatal group B streptococcal disease: a multistate surveillance analysis. *Obstet Gynecol* 1997;90:901-6.
73. Halliday E. Universal maternal screening for neonatal group B streptococcal disease. *Lancet* 2000;356:1407-8.
74. Smaill F. Intrapartum antibiotics for Group B streptococcal colonization (Cochrane review). *The Cochrane Library, Issue 2.* Oxford: Update Software, 2000.
75. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Eng J Med* 2000;15:20.
76. Siegel JD, McCracken GH, Threlkeld N, et al. Single-dose penicillin prophylaxis against neonatal group B streptococcal infections: a controlled trial in 18,738 newborn infants. *N Eng J Med* 1980;303:769-75.
77. Patel DM, Rhodes PG, Le Blanc MH, et al. Of postnatal penicillin prophylaxis in prevention of neonatal group B streptococcal infection. *Acta Paediatr* 1999;88:874-9.
78. Wedgwood JF, Carlin EB, Benjamin BL, et al. Penicillin at birth can help prevent early-onset group B streptococcal disease. *Pediatrics* 1997;9:651-2.
79. Alkalay AL, Brunell PA, Greenspon JS, et al. Management of neonates born to mothers with group B *Streptococcus* colonization. *J Perinatol* 1996;16:470-7.
80. Wiswell TE, Stoll BJ, Tuggle JM. Management of asymptomatic, term gestation neonates born to mothers treated with intrapartum antibiotics. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:826-31.
81. Consiglio Direttivo della SIMP. *Proposta: Linee-guida per la prevenzione delle infezioni perinatali da streptococco beta-emolitico di gruppo B.* *Bollettino Società Italiana Medicina Perinatale* 1996;1:21-4.