

# LA PROFILASSI DELL'INFEZIONE DA STREPTOCOCCO DI GRUPPO B NEI PUNTI NASCITA DELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA

## Prophylaxis of group B streptococcal infections in the birth centres of Emilia-Romagna

A. Berardi<sup>1</sup>, K Rossi<sup>2</sup>, L. Lugli<sup>1</sup>, E Tridapalli<sup>3</sup>, Ferrari F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento Misto Materno-Infantile - Unità di Terapia Intensiva Neonatale, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia - Ospedale Policlinico, Modena, Italy

<sup>2</sup>Terapia Intensiva Neonatale, Azienda Ospedaliera Santa Maria Nuova, Reggio Emilia, Italy

<sup>3</sup>Istituto Clinico di Pediatria Preventiva e Neonatologia, Università degli Studi di Bologna - Ospedale S. Orsola, Bologna, Italy

**Partecipanti allo studio:** Azzarone M, Ostetricia-Ginecologia, BENTIVOGLIO; Benaglia G, Pediatria, GUASTALLA; Bergomi A, Pediatria, PAVULLO; Biasimi A, Terapia Intensiva Neonatale, CESENA; Bigi E, Pediatria, LAGOSANTO; Bonacini G, Terapia Intensiva Neonatale, REGGIO E.; Chiossi C, Pediatria, SASSUOLO; Ciccia M, Terapia Intensiva Neonatale, BOLOGNA (Osp. Maggiore); Facchinetti F, Ostetricia, MODENA; Ghirardini M, Ostetricia, GUASTALLA; Santarsiere G, Ostetricia, BOLOGNA (Osp. S. Orsola); Guidi B, Pediatria, PAVULLO; Lucchi MG, Ostetricia, MODENA; Meschieri M, Pediatria, MIRANDOLA; Minelli P, Pediatria, BENTIVOGLIO; Pilato MB, Pediatria, FIDENZA; Pistolesi A, Ginecologia-Ostetricia, BORGO VAL DI TARO; Preti P, Pediatria, PORRETTA T.; Simoni A, Pediatria, CARPI; Triani R, Ginecologia-Ostetricia, BORGO VAL DI TARO; Volta A, Terapia Intensiva Neonatale, PARMA

**Titolo abbreviato:** Profilassi dell'infezione da Streptococco di gruppo B

**Key words:** Group B Streptococcus, Preventive strategies, Early-onset neonatal sepsis, Intrapartum chemoprophylaxis

Corrispondenza da inviare a:

Dott. Alberto Berardi – Terapia Intensiva Neonatale –

Azienda Policlinico – Via del Pozzo 71 -41100 Modena

Tel.: +39 059 4222522; Fax: +39 059 4223770; e-mail [berardi.a@policlinico.mo.it](mailto:berardi.a@policlinico.mo.it)

L'articolo intende essere destinato alla rubrica "Articoli Originali"

## **Sommario**

**Obiettivi:** Nell'ultimo decennio sono state elaborate linee guida per la prevenzione dell'infezione neonatale da Streptococco di gruppo B, basate principalmente sul trattamento antibiotico della gravida durante il travaglio. La diffusione di queste raccomandazioni ha prodotto una netta riduzione dell'infezione precoce. Scopo della ricerca era indagare le condotte di profilassi dell'infezione neonatale all'interno della regione Emilia Romagna durante l'anno 2000 ed uniformare i comportamenti in base alle più recenti evidenze.

**Metodi** Abbiamo condotto un'indagine multicentrica in Emilia-Romagna, inviando per posta ai 28 punti nascita della regione un questionario strutturato; in seguito sono stati eseguiti a più riprese incontri con i centri partecipanti per discutere i risultati ottenuti.

**Risultati** Hanno risposto al questionario 15 centri. Le condotte non sempre sono risultate in accordo con le raccomandazioni di società scientifiche. I metodi più sensibili per identificare le gravide colonizzate erano scarsamente utilizzati. I neonati colonizzati erano frequentemente trattati con antibiotici e dimessi dal nido più tardivamente. L'incidenza delle infezioni neonatali invasive, accertate con colture profonde, risulta bassa. Molti centri dichiaravano però di non eseguirle sistematicamente prima di iniziare terapie antibiotiche.

**Conclusioni:** Ripetuti incontri tra i centri regionali hanno favorito lo scambio di informazioni, la creazione di un protocollo comune e l'implementazione delle linee guida. I risultati ottenuti sono l'oggetto di una nuova valutazione, che è in corso di completamento.

## Summary

**Objectives:** in the last decade several guidelines for prevention of neonatal group B streptococcal invasive disease had been issued, mainly based on administration of intrapartum antibiotics. The spread of such recommendations yielded a reduction of the early-onset disease. The aim of the study was to investigate the practices for prophylaxis of neonatal infection in our area during the 2000s and to standardize them according to the new evidences of prophylaxis.

**Methods:** we conduct a multicenter study in Emilia-Romagna area, sending by mail a detailed questionnaire to the 28 birth centers of our region.

**Results:** Fifteen centers answered to the questionnaire. The practices were often differing from the recommendations of scientific societies. The most sensitive methods to identify colonized women were not widely used. Colonized infants were frequently treated with antibiotics and discharged later from the nursery. The incidence of neonatal invasive diseases was low, but most centers didn't regularly collect a blood culture before antibiotic treatments.

**Conclusions:** repeated meetings among centers promoted the diffusion of information, the establishment of a shared protocol and the spread of the practices. The results of such meetings will be evaluated in the next months

## **Introduzione**

Lo Streptococco di gruppo B (SGB) rappresenta la causa principale di sepsi e meningiti neonatali. Fino al 25-50 % dei soggetti con coinvolgimento del sistema nervoso centrale sviluppa sequele a lungo termine<sup>1</sup>. Strategie preventive, basate sulla somministrazione di antibiotici intrapartum alle donne colonizzate o con fattori di rischio, sono state diffuse nell'ultimo decennio in paesi occidentali<sup>2-9</sup> e si è assistito ad una riduzione dell'incidenza di malattia invasiva precoce di circa il 70 % negli Stati Uniti<sup>10</sup>.

Abbiamo voluto verificare la tipologia delle condotte di profilassi dell'infezione neonatale della regione Emilia-Romagna durante l'anno 2000. Con questo obiettivo abbiamo condotto un'indagine multicentrica, somministrando attraverso posta ordinaria o elettronica un questionario strutturato.

## **Materiali e metodi**

Nell'anno 2002 abbiamo inviato, con posta ordinaria od elettronica, un questionario ai 28 punti nascita della regione. L'indagine era retrospettiva, volta ad indagare la tipologia di condotte per la prevenzione dell'infezione neonatale da SGB, attuate nel periodo compreso tra il 1° Gennaio e il 31 Dicembre dell'anno 2000. Nel caso di risposte incomplete o poco chiare i centri venivano ricontattati telefonicamente o per posta.

Il questionario era costituito da 21 domande, che esploravano in modo semplice le modalità di approccio al problema da parte dei reparti ostetrici e pediatrici. Erano indagati i seguenti aspetti:

- 1) Utilizzo di una procedura per la profilassi dell'infezione neonatale precoce
- 2) Sede anatomica di raccolta dei tamponi nelle gravide
- 3) Uso di terreni di coltura selettivi per la crescita dello SGB
- 4) Uniformità di condotta tra gli operatori di ciascun centro
- 5) Categorie di donne sottoposte a trattamento antibiotico intrapartum (IAP)
- 6) Modalità della terapia antibiotica materna e intervallo tra le somministrazioni
- 7) Approccio al neonato "a rischio"

In seguito sono stati eseguiti incontri tra gli operatori dei diversi centri al fine di discutere i risultati e elaborare un protocollo comune.

## **Risultati**

Hanno risposto al questionario 15/28 punti nascita (53,5 %). I nati in Emilia Romagna nell'anno 2000 erano 34.928, quelli in studio erano 19.535, pari al 55,9% della natalità regionale. Quattordici dei quindici centri che hanno risposto dichiaravano di aver adottato condotte di profilassi dell'infezione da SGB.

### **A) Condotte per il management della gravida** (Tabella 1)

**Strategie preventive:** tutti i 14 centri con condotte di profilassi praticavano uno screening colturale nelle ultime settimane di gravidanza o al momento del parto. Quando non vi erano informazioni sulla colonizzazione materna il trattamento intrapartum veniva effettuato in presenza di fattori di rischio, come consigliato da linee guida statunitensi<sup>1-7</sup>, italiane<sup>8</sup> e francesi<sup>9</sup>. La maggior parte dei centri considerava fattori di rischio ostetrico quelli individuati dalla Società di Medicina Perinatale nel 1996 (tabella 2) e pochi quelli proposti dalle linee guida statunitensi (tabella 3). Nessun centro adottava l'approccio basato esclusivamente sui fattori di rischio, strategia proposta in passato come alternativa allo screening colturale<sup>2,5</sup>.

Lo screening era eseguito a differenti età gestazionali: a 34 settimane di gestazione in un centro, a 35-37 in 9, a 36-38 settimane in 4 centri.

**Modalità di raccolta e coltura dei tamponi:** la sede anatomica di raccolta del tampone vaginale era variabile: in 8 centri (57,1 %) avveniva a livello del terzo inferiore della vagina (introitus), nei restanti 6 a livello del terzo medio. In nessun punto nascita si eseguiva il tampone vagino-rettale. Terreni selettivi per lo SGB venivano utilizzati solo in un centro (7,1 %), ma senza eseguire l'arricchimento in brodo di coltura. Tutti i restanti centri utilizzavano terreni non selettivi, in agar-sangue.

**Modalità del trattamento intrapartum:** tutti i centri somministravano ampicillina per via endovenosa, con intervalli variabili tra le dosi: intervallo di 6 ore in 8 centri (57,1 %), di 4 ore in 6 centri (42,9 %). Nessun centro usava la penicillina.

#### **B) L'approccio al neonato (Tabella 4)**

In otto centri su 12 (66,6 %) vi era uniformità di comportamento tra gli operatori, in due centri le condotte erano individualizzate (due centri non rispondevano al quesito).

**Culture di superficie e tempi di dimissione dei nati colonizzati:** tutti i punti nascita raccoglievano abitualmente colture di superficie nel neonato, in caso di:

- colonizzazione materna da SGB (92,9 % dei casi)
- fattori di rischio ostetrici (78,6 %),
- liquido amniotico fortemente tinto o maleodorante (64,3 %)
- sintomi neonatali (57,1 %)

In 8/14 centri veniva eseguito un solo tampone di superficie (auricolare), nei restanti 6 centri due o più tamponi.

Il neonato colonizzato veniva dimesso a 48 o più ore di vita in 4 centri, nei restanti 10 a 72 ore o successivamente.

**Accertamenti nel nato "a rischio":** nel nato a termine asintomatico, con fattori di rischio e trattamento materno incompleto (o non eseguito), due soli centri eseguivano l'emocoltura. I rimanenti 12 raccoglievano solo tamponi di superficie.

Sei centri non eseguivano alcun prelievo, due determinavano solo la proteina C reattiva (PCR) e sei associavano la conta dei bianchi.

Nel nato a termine asintomatico, con IAP completa (2 o più dosi), 11 centri osservavano il nato, 2 raccoglievano il tampone auricolare, 1 determinava la PCR. Anche con sintomi suggestivi di sepsi, solo due centri eseguivano sistematicamente l'emocoltura o la rachicentesi prima di iniziare la terapia antibiotica.

**Indicazioni al trattamento neonatale:** in 11 centri la somministrazione di antibiotici avveniva nel nato con sintomi suggestivi di sepsi o nel nato colonizzato asintomatico; in quest'ultimo caso la terapia era effettuata in 4 centri per via intramuscolare e in 7 per via orale. In 3 centri si praticava la terapia antibiotica in presenza di liquido amniotico fortemente tinto o maleodorante.

**Incidenza di infezioni invasive:** tra le infezioni invasive accertate (emo e/o liquor coltura ), 9 hanno avuto esordio entro la prima settimana di vita (precoci), 4 successivamente (tardive).

## Discussione

Lo SGB rappresenta la principale causa di infezioni batteriche neonatali ad esordio entro la prima settimana di vita<sup>1</sup>. Durante l'ultima decade negli Stati Uniti l'incidenza di infezioni neonatali precoci si è ridotta di circa il 70 %, a seguito dell'introduzione della IAP e dell'implementazione delle linee guida<sup>10</sup>.

Lo scopo dello studio era la conoscenza delle condotte di profilassi dell'infezione da SGB nella nostra Regione; abbiamo quindi somministrato ai centri dell'Emilia Romagna un questionario strutturato. I risultati ottenuti sono stati discussi in incontri tra i centri partecipanti al fine di elaborare procedure comuni e basate su evidenze scientifiche.

Il 53,5% dei centri interpellati ha risposto al questionario. I dati sono perciò parzialmente rappresentativi, ma la popolazione indagata (19.535 nati) rappresenta il 55,9 % della natalità regionale.

Tutti i centri tranne uno seguivano un protocollo ostetrico di profilassi, con una procedura scritta nella maggior parte dei casi; ciò permette comportamenti più regolari e standardizzati. Tutti i centri eseguivano uno screening colturale delle gravide presso il termine e la IAP delle colonizzate. Se la colonizzazione materna non era nota si basavano sui fattori di rischio. Questa condotta è in linea con le raccomandazioni italiane<sup>8</sup> e le più recenti linee guida statunitensi<sup>4,7</sup>. Nessun centro si basava solo sui fattori di rischio ostetrico, senza screening colturale, come proposto in passato<sup>3,5,6</sup>. Molti seguivano le raccomandazioni italiane<sup>8</sup> per i fattori considerati e la sede di raccolta del tampone vaginale (3° medio). La maggior parte comunque lo effettuava al terzo inferiore, come consigliato dalle linee guida statunitensi<sup>2-7</sup>. In nessun centro veniva associato il tampone rettale, più accurato nell'identificare il portatore cronico<sup>12,13</sup> e nel predire la colonizzazione vaginale intrapartum. Solo 1 centro faceva uso di terreni selettivi, ma senza brodo di arricchimento.

Lo screening vagino-rettale e i terreni selettivi (come il Todd-Hewitt, addizionato di acido nalidixico e colistina o gentamicina), raccomandati dalle linee guida statunitensi, permettono di

identificare un numero maggiore di gravide colonizzate<sup>2-7</sup> rispetto ai tamponi vaginali e ai terreni in agar-sangue<sup>13,14</sup>.

L'ampicillina era l'unico antibiotico somministrato intrapartum, più spesso ogni 6 ore, come suggerito da alcuni<sup>2,8</sup>.

Le più recenti linee guida statunitensi raccomandano la penicillina G ad intervalli di 4 ore<sup>3-7</sup>, per raggiungere concentrazioni più efficaci nel liquido amniotico<sup>6</sup>. La penicillina G è suggerita a causa dello spettro antibiotico più ristretto, che teoricamente induce minori resistenze.

Culture neonatali di superficie erano effettuate con indicazioni diverse, spesso in luogo delle colture profonde, ed i colonizzati erano frequentemente trattati. Tuttavia nessun antibiotico eradica l'SGB dalle superfici mucose (Baker CJ, comunicazione personale, 2001), né previene le infezioni tardive<sup>18</sup>.

Inoltre solo le colture profonde, suggerite dalle raccomandazioni statunitensi, accertano l'infezione invasiva e forniscono indicazioni più precise sulla diagnosi della condizione e la durata della terapia. Poco utilizzati erano anche i markers diagnostici di infezione. I nati colonizzati erano spesso dimessi a 72 ore di vita o oltre. Comunque il 95-99 % delle infezioni precoci esordisce entro le prime 48 ore di vita, più frequentemente durante le prime 12<sup>15-17</sup>.

Sono state diagnosticate un totale di 13 infezioni invasive. Di queste, 9 erano precoci e 4 tardive. L'incidenza risulterebbe pertanto di 0,46 e di 0,20/1.000 nati rispettivamente, più bassa di quella riscontrata in altri studi. Dati italiani riportano una incidenza di forme ad esordio precoce pari a 1,5/1.000 nati<sup>19</sup>. Negli Stati Uniti dopo l'implementazione delle linee guida, l'infezione precoce si è ridotta dall'1,7 allo 0,6/1.000 nati<sup>10</sup>. Il basso numero di infezioni da noi accertate potrebbe in parte dipendere dalla frequente omissione dell'emocoltura, condotta che sottostima le infezioni reali.

## **Conclusioni**

Dopo la creazione di linee guida e la diffusione delle misure di profilassi negli Stati Uniti si è verificata una riduzione delle infezioni da SGB. Con l'obiettivo di favorire la profilassi, abbiamo valutato le diverse condotte adottate nei centri dell'Emilia Romagna. Gli approcci dichiarati prima degli incontri non erano sempre in accordo con le raccomandazioni di società scientifiche. Quanto indagato dallo studio rispecchia la realtà della nostra regione. Tale realtà è forse più ampia e comune ad altre regioni italiane.

L'analisi dei questionari ha permesso incontri tra i centri, volti uniformare le procedure e a favorire la profilassi in base alle recenti evidenze. Ne è scaturito un protocollo comune, condiviso da più centri. E' in corso la valutazione delle condotte attuali per verificare i cambiamenti prodotti.

**Tabella 1: Le condotte ostetriche nei 14 centri che adottavano la profilassi**

<b>Età gestazionale allo screening:</b>	<b>Numero dei centri (%)</b>
34 settimane	1/14 (7,1 %)
35-37 settimane	9/14 (64,3 %)
36-38 settimane	4/14 (28,6 %)
<b>Sede di raccolta del tampone:</b>	
Retto	0/14 (/)
Terzo inferiore della vagina	8/14 (57,1%)
Terzo medio della vagina	6/14 (42,9 %)
<b>Profilassi intrapartum condotta con:</b>	
Penicillina	0/14 (/)
Ampicillina ogni 6 ore	8/14 (57,1 %)
Ampicillina ogni 8 ore	4/14 (42,9 %)
<b>Indicazioni al trattamento intrapartum:</b>	
Positività del tampone vaginale o in sua mancanza, di fattori di rischio	14/14 (100%)

**Tabella 2: Fattori di rischio indicati dalla Società Italiana di Medicina Perinatale<sup>8</sup>**

- a) Travaglio pretermine ( $\leq 36$  W)
- b) Rottura prematura delle membrane ( $\leq 36$  W)
- c) Rottura prolungata delle membrane  $\geq 18$  h
- d) Febbre in travaglio
- e) Diabete pregravidico
- f) Gravidanza multipla
- g) Precedente nato affetto da infezione da SGB

**Tabella 3: Fattori di rischio indicati dal Center for Disease Control and Prevention<sup>7</sup>**

- a) Età gestazionale < 37 W
- b) Rottura delle membrane  $\geq$  18 h
- c) Febbre intrapartum  $\geq$  38,0°
- d) Batteriuria da SGB durante la gravidanza
- e) Precedente nato affetto da infezione invasiva da SGB

#### **Tabella 4: Le condotte pediatriche per il management del nato “a rischio”**

##### **Indicazione alle colture di superficie nel neonato:**

Colonizzazione vaginale materna	13/14 (92,9 %)
Presenza di fattori di rischio	11/14 (78,6%)
Liquido amniotico fortemente tinto o maleodorante	9/14 (64,3%)
Sintomi neonatali	8/14 (57,1%)

##### **Accertamenti nel nato asintomatico a rischio (profilassi incompleta):**

Emocoltura + indici di flogosi	2/14 (14,3 %)
Tamponi di superficie + indici di flogosi	6/14 (42,9 %)
Tamponi di superficie	6/14 (42,9 %)

##### **Gestione del nato asintomatico con profilassi completa:**

Osservazione	11/14 (78,6 %)
Accertamenti	3/14 (21,4 %)

##### **Indicazioni al trattamento antibiotico nel nato asintomatico:**

Colonizzazione neonatale	11/14 (78,6 %)
- trattamento antibiotico orale	7/11 (63,6 %)
- trattamento antibiotico parenterale	4/11 (36,4 %)
Liquido amniotico fortemente tinto o maleodorante	3/14 (21,4 %)

##### **Dimissione del nato colonizzato:**

Tra 48 e 71 ore di vita	4/14 (28,6 % )
A 72 ore di vita o successivamente	10/14 (71,4 %)

##### **Esecuzione sistematica dell'emocoltura prima dell'inizio di terapie antibiotiche:**

Si	2/14 (14,3%)
No	12/14 (85,7 %)

<b>Infezioni invasive accertate:</b>	Precoci	9
	Tardive	4

## **Bibliografia:**

1. Baker CJ, Edwards MS. Group B streptococcal infection. In Remington J, Klein JO, eds. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. WB Saunders Co, 4<sup>th</sup> ed., Philadelphia;1995:980-1054

2. American Academy of Pediatrics. Guidelines for prevention of group B streptococcal infection by chemoprophylaxis. Pediatrics 1992;90:775-78

3. American College of Obstetricians and Gynecologists. Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. The College; Washington,1996:1-8. Committee Opinion N° 173

4. American College of Obstetricians and Gynecologists. Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. ACOG Committee Opinion N° 279. Obstet Gynecol 2002;100:1405-12

5. American Academy of Pediatrics and COID/COFN. Revised guidelines for prevention of early-onset group B streptococcal (GBS) infection. Pediatrics 1997;99: 489-96

6. Center for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1996;45:1-24

7. Center for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: Revised guidelines from CDC. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002;51:1-18

8. 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; I:21-24
9. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Prevention anténatal du risque infectieux bactérien néonatal précoce. Recomandation pour la pratique clinique. Septembre 2001. [www.anaes.fr/anaes/Publications.nsf/wEditionRA\\_LILF-52WJ3U ?OpenDocument&Retour=wSpecialites?OpenView](http://www.anaes.fr/anaes/Publications.nsf/wEditionRA_LILF-52WJ3U?OpenDocument&Retour=wSpecialites?OpenView)
10. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB, et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. N Engl J Med 2000;342:15-20
11. Baker CJ. Early onset group B streptococcal disease. J Pediatr. 1978;93:124-25
12. Dillon HC, Gray E, Pass MA, Gray BM: Anorectal and vaginal carriage of group B streptococci during pregnancy. J Infect Dis 1982;145:794-99
13. Boyer KM, Gadzala CA, Kelly PD, Burd LI, Gotoff SP: Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. II. Predictive value of prenatal cultures. J Infect Dis 1983;148:802-09
14. Philipson EH, Palermino DA, Robinson A. Enhanced antenatal detection of group B streptococcus colonization. Obstet Gynecol 1995;85:437-39
15. Schuchat A. Epidemiology of group B streptococcal disease in the United States: shifting paradigms. Clin Microbiol Rev 1998;11:497-513

16.Boyer KM, Gotoff SP. Strategies for chemoprophylaxis of GBS early-onset infections. *Antibiot Chemoter* 1985;35:267-80

17.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;10:801-08

18.Berner R, Group B streptococci during pregnancy and infancy. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:307-13

19.Demi M, Padovani EM, Zanardo V. Le infezioni neonatali da streptococco beta-emolitico di gruppo. *Ped Med Chir* 1995;17: 293-94.