

SEPSI AD ESORDIO PRECOCE IN NEONATI: VALUTAZIONE DI RISCHIO E GESTIONE NEI PUNTI NASCITA DELLA REGIONE MARCHE

Emanuela Lanfranchi

Presidente SIN Marche

e il Direttivo SIN Marche: Grazia Scutti, Sabrina Ricci, Rossella Giuliani, Maura Mastrocola, Laura Bardeggia (2021-2024), Barbara Perrone, Giovanna Infriccioli, Enrico Gasparini, Linda Bordignon (2019-2021)

della sepsi neonatale è di circa 3,5-4,3 casi ogni 1.000 nati vivi⁸. Tuttavia, molte grandi istituzioni accademiche riferiscono di valutazioni e trattamenti fino al 5-15% di tutti i nati vivi⁹.

In Italia, una stima effettuata in 8 Regioni, che registrano il 73% dei bambini nati nel Paese, ha evidenziato una mortalità materna per sepsi pari a 0,2 per 100.000 nati vivi negli anni 2006-2012. I dati della sorveglianza italiana hanno evidenziato un aumento di frequenza della sepsi come causa di mortalità materna nel tempo. Negli anni 2006-2012, infatti, la sepsi risultava la quarta causa più frequente di mortalità materna, mentre negli anni 2013-2015 la seconda¹⁰.

Come l'*American Academy of Pediatrics (AAP)*¹¹, l'*American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)*¹² e i *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*¹³ hanno tutti raccomandato lo screening o il trattamento della sepsi per vari fattori di rischio materno per la sepsi, molti neonati asintomatici vengono ora sottoposti a una valutazione e sono esposti a volte inappropriatamente agli antibiotici.

Berardi A. nei suoi studi ha sottolineato l'importanza del protocollo osservazionale nella gestione di quei neonati asintomatici e con determinati fattori di rischio di EOS, come metodo pri-



vilegiato per decidere il *management* del neonato a rischio di EOS da SGB¹⁴. Le linee guida mancano di un consenso sostanziale su questo problema, tuttavia, questa strategia sembra sicura, riducendo al contempo i test di laboratorio e gli antibiotici non necessari³.

La nostra *survey* realizzata nei 10 Punti Nascita delle Marche ha lo scopo di evidenziare l'importanza della profilassi antibiotica intrapartum (PAI), quando ne ricorrano i criteri stabiliti dal CDC e l'importanza dell'osservazione clinica intensiva, quale stru-

mento per monitorare i neonati a rischio di EOS, allo scopo di intervenire con esami di laboratorio e/o con terapia antibiotica in modo mirato, solo quando necessario. Nella *survey* si vuole anche indagare sull'uso nei vari Punti Nascita, del *Risk Assessment Calculator*, quale altro metodo proposto per individuare i neonati a rischio che necessitano di terapia antibiotica.

Metodi: abbiamo realizzato un questionario elettronico sulla piattaforma Google a risposta multipla, che è, poi, stato sottoposto ad ogni Punto

Nascita (PN) delle Marche (n=10). Il questionario era suddiviso in 4 sezioni, con l'intento di coprire tutti gli aspetti che volevano essere indagati: la profilassi intrapartum, la conoscenza dei fattori di rischio neonatali, il protocollo attualmente in uso sul *management* del neonato (CDC) e le strategie utilizzate per individuare i neonati a rischio che necessitano eventualmente di esami di laboratorio e/o uso di antibiotici. Sono stati utilizzati metodi di statistica descrittiva.

Introduzione: La gestione e la diagnosi della sepsi ad esordio precoce (EOS) nei neonati a termine e pretermine continua ad evolversi con ampie variazioni nella pratica a livello globale¹. La valutazione dei neonati a rischio di EOS è un compito clinico comune condotto dai pediatri².

EOS è la sepsi che si presenta da 0 a 72 ore di vita^{3,4}. La colonizzazione materna con GBS (streptococco di gruppo B), l'aumento della durata della rottura della membrana, l'infezione intra-amniotica (cioè, corioamnionite), parto prematuro, infezione del tratto urinario materno e febbre materna > 38°C sono tutti associati ad un aumento del rischio di EOS^{5,6}.

La sepsi neonatale è attualmente la causa di circa 1,6 milioni di decessi all'anno nei Paesi in via di sviluppo^{6,7}. L'incidenza della sepsi neonatale varia da un luogo all'altro. L'EOS comprovato da esame colturale negli Stati Uniti rappresenta lo 0,3-2 di casi ogni 1.000 nati vivi. Nei Paesi in via di sviluppo, l'incidenza

segue da pag. 26

tiva.

Risultati: Nel 2020 nelle Marche sono nati 9.051 neonati (la somma non comprende 300 neonati nati fuori Regione) e l'incidenza di EOS da SGB nelle Marche nel 2020 è stata 0,44 casi per 1.000 nati vivi (numero casi EOS da SGB con emocoltura positiva: 4). Solo 2 Punti Nascita (20.0%) riferiscono l'utilizzo del *Sepsis Calculator*. È emerso che nel 70.0% dei PN (n=7) si utilizza la linea guida basata sull'osservazione medico-infermieristica intensiva. Tra i PN in esame il 90.0% utilizza la linea guida basata sulla valutazione delle categorie di rischio (Puopolo 2018).

In tabella 1 e tabella 2 sono riassunti i dati relativi alla domanda rispettivamente su comportamento ostetrico, in caso di donne che al parto non hanno eseguito tampone vagino-rettale e in caso di donne che al parto non hanno eseguito tampone vagino-rettale negativo da più di cinque settimane.

Solo 1 Punto Nascita (10.0%) riferisce di effettuare esami ematici (emocromo, PCR, procalcitonina) per la valutazione dei neonati asintomatici a rischio d'infezione neonatale. In un 20.0% di casi si esegue osservazione medico-infermieristica per neonati asintomatici nati con una PAI adeguata, nei restanti 8 ospedali prestano cure di routine. Nel caso di una PAI inferiore alle 4 ore, la maggioranza dei PN intervistati (90.0%) applica l'osservazione medico-infermieristica per neonati asintomatici e il 10.0% la valutazione ematochimica.

Opzione	n	%
Non c'è un comportamento	0	-
Iniziano profilassi antibiotica al momento del ricovero per il parto	5	50.0
Iniziano profilassi antibiotica in caso di parto prima della 37 settimana	5	50.0
Iniziano profilassi antibiotica in caso di parto dopo rottura delle membrane >18 ore	6	60.0
Iniziano profilassi antibiotica in caso di febbre al parto	5	50.0

Tabella 1. Opzione del comportamento dell'ostetrica nelle donne che al parto non hanno eseguito tampone vagino-rettale

Opzione	n	%
Non c'è un comportamento	1	10.0
Iniziano profilassi antibiotica al momento del ricovero per il parto	5	50.0
Iniziano profilassi antibiotica in caso di parto prima della 37 settimana	5	50.0
Iniziano profilassi antibiotica in caso di parto dopo rottura delle membrane >18 ore	6	60.0
Iniziano profilassi antibiotica in caso di febbre al parto	5	50.0

Tabella 2. Opzione del comportamento dell'ostetrica nelle donne che al parto non hanno eseguito tampone vagino-rettale negativo da più di cinque settimane

Nella situazione di una PAI di durata maggiore di 4 ore con vancomicina non testata con antibiogramma, l'80.0% riferisce osservazione medico-infermieristica per neonati asintomatici, 10.0% la valutazione ematochimica e altri 10.0% hanno usato il *Sepsis Calculator*. Lo stesso comportamento è stato adottato in caso di neonati da madre che non ha effettuato TVR, né è stata sottoposta ad adeguata PAI. Per neonati asintomatici, da madre che ha eseguito tampone vagino-rettale da più di 5 settimane, in 8 Punti Nascita mettono in atto l'osservazione medico-infermieristica, in uno la valutazione ematochimica e in un altro il *Sepsis Calculator*. In caso di madre con PAI adeguata, che ha presentato al parto una temperatura corporea >38°C, se il neonato è asintomatico viene effettuata valutazione ematochimica in 5 Punti Nascita, in altri 4 l'osservazione medico-infermieristica e in 1 PN il *Sepsis Calculator*. In caso di PAI non adeguata: nel 50.0% dei PN osservati si pratica la valutazione ematochimica, nel 30.0% l'osservazione medico - infermieristica e nel 20.0% la valutazione ematochimica con antibiotico (Figura 1). Solo 3 Punti Nascita su 10 hanno riferito di adottare l'osservazione medico-infermieristica nel caso di nato asintomatico da madre con PAI adeguata, che ha presentato al parto una rottura delle membrane >18 ore; in caso di PAI non adeguata, questo tipo

continua a pag. 27>>

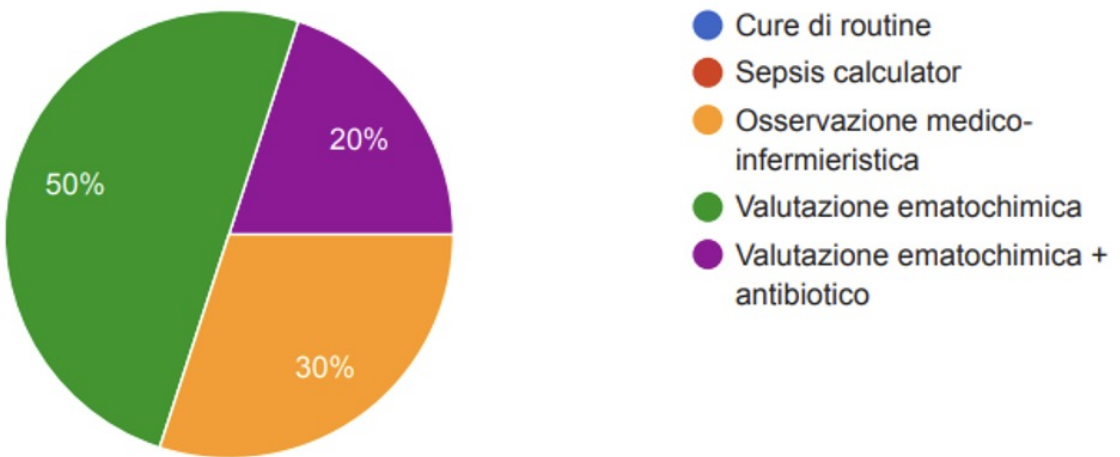


Figura 1. Comportamento nel nato asintomatico con PAI non adeguata da madre che ha presentato al parto una temperatura corporea >38.0C

segue da pag. 26

di comportamento è presente in 7 PN, mentre in 2 PN valutazione ematochimica e solo in 1 PN si adotta il *Sepsis Calculator*.

Nel caso di madre che ha partorito tra la 35^a e la 37^a settimana di età gestazionale, con PAI adeguata, il 40.0% dei PN seguono la valutazione ematochimica per neonato asintomatico; il 30.0% l'osservazione medico-infermieristica e altro 30.0% le cure di routine. Nel caso di PAI non adeguata, invece, 6 ospedali hanno eseguito la valutazione ematochimica, 2 l'osservazione medico-infermieristica, 1 la valutazione ematochimica con antibiotico e 1 ha usato il *Sepsis Calculator* (Figura 2).

Discussione

L'incidenza della sepsi neonatale a esordio precoce è diminuita sostanzialmente negli ultimi due decenni, principalmente a causa dell'implementazione della terapia antimicrobica intrapartum basata sull'evidenza³. Tuttavia, l'EOS rimane una malattia grave e potenzialmente fatale³. Il nostro studio ha rivelato che l'incidenza di EOS da SGB Marche 2020 è stata di 0,44 casi per 1.000 nati vivi, che è significativamente inferiore alla media dei Paesi sviluppati (3,5-4,3/1.000 nati vivi⁸). Laccetta G. riferisce che l'incidenza complessiva di EOS tra i neonati *inborn*, ricoverati presso la UO Neonatologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana nell'anno 2018, è risultata pari a 2,4/1000 nati vivi con età gestazionale $\geq 34+0$ settimane¹⁵.

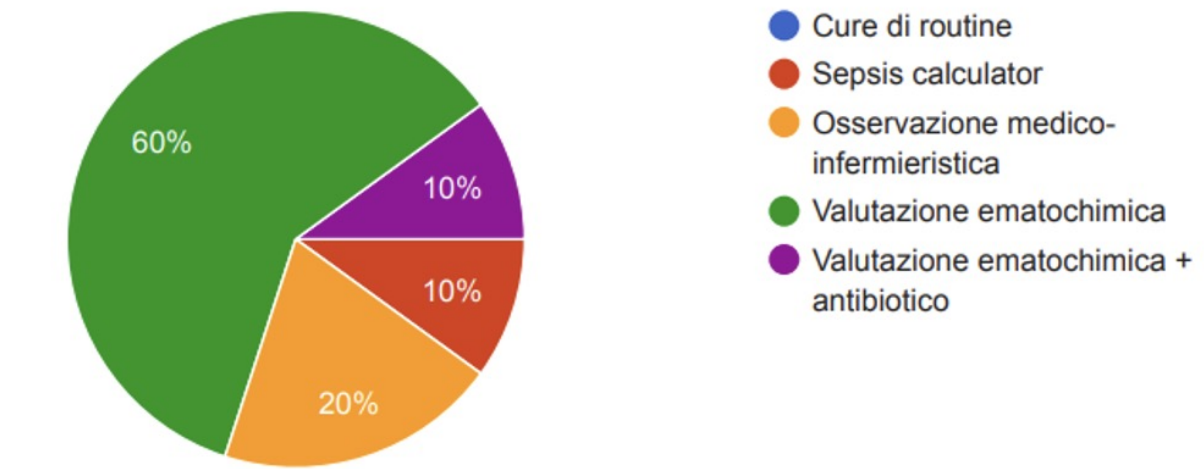


Figura 2. Comportamento nel nato asintomatico da madre con PAI non adeguata che ha partorito tra la 35^a e la 37^a settimana di età gestazionale

Il team Kaiser ha sviluppato l'*EOS Risk Assessment Calculator* come studio retrospettivo su 608.014 nati vivi tra il 1993 e il 2007, in 14 ospedali in California e Massachusetts (USA), ad un'età gestazionale ≥ 34 settimane, sulla base di fattori di rischio materni per infezione perinatale e presentazione clinica postnatale precoce, presentata per la prima volta nel 2011¹⁶. Nel 2019, l'*American Academy of Pediatrics* ha raccomandato l'uso del *Risk Assessment Calculator*, per la valutazione del rischio di EOS nei neonati di età gestazionale ≥ 35 settimane, al fine di predire il rischio di sepsi da streptococco di gruppo B a esordio precoce e per guidare l'uso empirico degli antibiotici¹⁷. Nell'aprile 2021, il *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) ha pubblicato una guida sulla prevenzione antimicrobica e il trattamento delle infezioni neonatali (guida NICE), in cui si afferma che il *Risk Assessment Calculator* per la valutazione del rischio EOS può essere utilizzato anche come strumento di valutazione e gestione del rischio per EOS, nei neonati nati >34 settimane di età gestazionale, al fine di guidare l'uso appropriato

degli antibiotici per questi neonati¹⁸.

Tra i PN intervistati, la maggioranza (90.0%) utilizza la linea guida basata sulla valutazione delle categorie di rischio³ e solo 2 Punti Nascita riferiscono l'utilizzo del *Sepsis Calculator*, tuttavia, non è sufficiente per spiegare l'incidenza di EOS da SGB così bassa rispetto ad altri studi. Le linee guida NICE offrono il *Risk Assessment Calculator* come strategia alternativa, ma solo nel contesto di un progetto di ricerca o di audit. Le linee guida AAP raccomandano il *Risk Calculator* come una delle tre strategie principali¹.

Tra i PN intervistati, il 90% utilizza la linea guida basata sulla valutazione delle categorie di rischio di Puopolo K.M.³: (1) qualsiasi neonato sintomatico; (2) una madre con una diagnosi clinica di corioamnionite; (3) una madre colonizzata da GBS e che ha ricevuto IAP inadeguata, con una PROM >18 ore o nascita prima delle 37 settimane di gestazione; o (4) una madre colonizzata da GBS che ha ricevuto IAP inadeguata ma senza ulteriori fattori di rischio. Le raccomandazioni in questi algoritmi includono quanto segue: test di laboratorio e terapia antibiotica empirica per

i neonati delle categorie 1 e 2, test di laboratorio per la categoria 3 e osservazione in ospedale per ≥ 48 ore per la categoria 4. Nel caso di PAI non adeguata, 6 PN della Regione hanno riferito di effettuare valutazione ematochimica, 2 l'osservazione medico-infermieristica, 1 valutazione ematochimica con antibiotico. I ricercatori degli ospedali di maternità della Regione Friuli-Venezia Giulia hanno riportato una coorte di 7.628 neonati a termine, che sono stati gestiti con un approccio categorico all'identificazione del rischio e hanno confrontato i risultati con una coorte di 7.611 neonati, che sono stati gestiti con esami fisici seriali ogni 4-6 ore fino alle 48 ore di età. Nella seconda coorte sono state osservate diminuzioni significative nell'uso di test di laboratorio, emocolture e agenti antibiotici empirici. Due bambini, che hanno sviluppato EOS nella seconda coorte, sono stati identificati poiché avevano sviluppato segni di malattia²⁰. La diagnosi di EOS viene effettuata utilizzando colture di sangue o di liquido cerebrospinale. La EOS non può essere diagnosticata utilizzando test di laboratorio, come l'esame emocro-

mitometrico completo o la proteina C-reattiva (CRP) o utilizzando colture di superficie, analisi dell'aspirato gastrico o urinocoltura. Numerosi studi hanno affrontato marcatori di infiammazione, tra cui CRP, procalcitonina, fattore di necrosi tumorale α delle interleuchine e CD64 nella diagnosi di EOS³. Sia le concentrazioni di PCR, che di procalcitonina, aumentano nei neonati in risposta a una varietà di stimoli infiammatori, tra cui infezioni, asfissia e pneumotorace. Anche le concentrazioni di procalcitonina aumentano naturalmente nelle prime 24-36 ore dopo la nascita. I singoli valori di CRP o procalcitonina ottenuti dopo la nascita per valutare il rischio di EOS non sono né sensibili, né specifici, per guidare le decisioni sulla cura dell'EOS³. Valori costantemente normali di CRP e procalcitonina nelle prime 48 ore di età sono associati all'assenza di EOS, ma i soli valori anomali seriali non dovrebbero essere utilizzati per decidere se somministrare antibiotici in assenza di segni di infezione e di conferma culturale. Inoltre, in questo momento, una valutazione seriale dei marcatori infiammatori non

continua a pag. 27>>

segue da pag. 26

dovrebbe essere utilizzata per valutare il rischio di EOS nei neonati a termine che appaiono in buone condizioni³. Solo 1 Punto Nascita (10.0%) riferisce di effettuare esami ematici (emocromo, PCR, procalcitonina) per la valutazione dei neonati asintomatici a rischio d'infezione neonatale.

Il vantaggio principale della valutazione delle categorie di rischio è una significativa riduzione del tasso di utilizzo di antibiotici. Coloro che negli istituti adottano tale approccio dovranno decidere se adottare un approccio categorico o multivariato per l'identificazione dei neonati a rischio³. Abbiamo identificato che solo 2 PN hanno utilizzato terapia antibiotica per neonati asintomatici in caso di madre con PAI non adeguata, che abbia presentato al parto una temperatura corporea >38 °C.

Nel nostro studio abbiamo constatato una diversità di approccio nell'assistenza neonatale nei diversi Punti Nascita, fra cui la diversità di procedure per la richiesta di esami e, d'altro canto, lo sviluppo di criteri chiari per valutazioni aggiuntive e somministrazione empirica di antibiotici.

La sospetta infezione intra-amniotica è definita come febbre materna intrapartum (una singola temperatura materna intrapartum $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$ o febbre di $38,0^{\circ}\text{C}$ - $38,9^{\circ}\text{C}$ che persiste per >30 minuti) e 1 o più dei seguenti segni: leucocitosi materna, drenaggio cervicale purulento e tachicardia fetale. ACOG raccomanda la somministrazione di una terapia antibiotica intrapartum, ogni volta che viene diagnosticata o sospettata

un'infezione intra-amniotica e quando si verificano isolatamente febbre materna, altrimenti inspiegabile. Queste raccomandazioni si basano su dati che rivelano l'effetto protettivo della terapia antibiotica intrapartum, sia per la madre che per il feto, quando è presente un'infezione, pur riconoscendo la frequente incertezza sulla presenza di infezione intra-amniotica³. Dalla nostra Survey emerge che, in caso di donne che al parto non hanno eseguito tampone vagino-rettale (TVR), nel 60.0% dei PN, le ostetriche hanno iniziato la PAI se rottura delle membrane >18 ore, se TVG eseguito da più di 5 settimane e in caso di febbre al parto. È stato dimostrato che gli antibiotici utilizzati come profilassi antibiotica intrapartum (IAP), più comunemente ampicillina, penicillina e cefazolina, attraversano la placenta e raggiungono livelli ematici superiori alla concentrazione minima inibitoria per GBS nel feto e nel neonato¹⁹. Mentre l'avvento della PAI è stato determinante nella prevenzione delle morbidità associate alla sepsi da GBS, sono state sollevate preoccupazioni riguardo all'effetto della PAI sull'accuratezza delle emocolture neonatali, in particolare quando si rileva una batteriemia con basso numero di colonie³. Pertanto, i medici dovrebbero essere rassicurati sul fatto che gli antibiotici possono essere interrotti in modo sicuro, quando l'emocoltura risulta negativa in un neonato asintomatico¹. La scelta degli antibiotici empirici differisce tra le linee guida del Regno Unito (benzilpenicillina e gentamicina) e degli Stati Uniti (ampicillina e gentamicina)¹³. In tutti

i PN intervistati hanno utilizzato ampicillina e gentamicina.

Conclusione

Dai risultati ottenuti possiamo sostenere che sicuramente è in atto un cambiamento culturale e che in tutti i PN sono presenti protocolli di gestione per la prevenzione della sepsi da SGB sia dal punto di vista ostetrico, che neonatale. Il Risk Assessment Calculator è pochissimo utilizzato e questo potrebbe essere legato al fatto che l'incidenza di sepsi nelle Marche è poco conosciuta (ed è un dato richiesto) e può risultare confondente. Esiste la volontà di ridurre l'uso improprio di antibiotici e di esami seriati al neonato; pertanto, si sta diffondendo sempre di più **l'uso del protocollo osservazionale**. Sicuramente è un dato positivo, che ci fa sperare in un cambiamento, che coinvolga sempre più PN nell'utilizzo di strategie per ridurre il rischio di EOS da SGB. L'intento della survey è, infatti, quello di capire come sta operando ogni PN e trarre da ciò gli elementi per proporre un comportamento condiviso in tutta la Regione.

Bibliografia

1. Fleiss N, Schwabenbauer K, Randis TM, et al. What's new in the management of neonatal early-onset sepsis? *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 2023;108:10-14.
2. Santos JC, Reis J, Rangel MA, João A, Vinhas da Silva A. Management of newborns at increased risk for early-onset sepsis in perinatology department. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(1):161-165.
3. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE, Committee on fetus and newborn, Committee on Infectious Diseases. Management of Neonates Born at U35 0/7 weeks' gestation with suspected or

proven early-onset bacterial Sepsis. *Pediatrics.* 2018; 142(6):e20182894.

4. Vaccina E, Luglio A, Cecconi M, et al. Brief comments on three existing approaches for managing neonates at risk of early-onset sepsis. *Ital J Pediatr* 2021;159: 234-240.
5. Puopolo KM, Draper D, Wi S, et al. Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors. *Pediatrics* 2011;128:e1155-63.
6. Sabry N, Ibrahim MH. A new approach to managing neonates born to mothers at risk for early-onset neonatal sepsis: is it cost-effective and can it reduce NICU admissions? *J Pediatr Neonat Individual Med* 2021;10(1):e100122.
7. Medhat H, Khashana A, El kalioby M. Incidence of Neonatal Infection in South Sinai, Egypt. *Int J Infect* 2017;4(1):e36615.
8. Yang YN, Tseng HI, Yang SN, Lu CC, Chen HL, Chen CJ. A strategy for reduction of antibiotic use in new patients admitted to a neonatal intensive care unit. *Pediatr Neonatol* 2012 Aug;53(4):245-51.
9. Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, Martell-Cleary P, Morin C, Jewell B, Daily P, Apostol M, Petit S, Farley M, Lynfield R, Reingold A, Hansen NI, Stoll BJ, Shane AL, Zell E, Schrag SJ. The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005-2008. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:937-41.
10. Ministero della Salute. https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jspx?lingua=italiano&menu=notizie&p=null&id=5038#:~:text=In%20Italia%2C%20una%20stima%20effettuata,vivi%20negli%20anni%202006%2D2012.
11. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS; Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics. Red Book 2018-2021. Report of the Committee on Infectious Diseases. 31sted. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2018.
12. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee opinion no. 485:

Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns (reconfirmed in 2016). *Obstet Gynecol* 2011;117(4):1019-27.

13. Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep* 2002;51(RR-11):1-22.

14. Berardi A, Buffagni AM, Rossi C, Vaccina E, Cattelan C, Gambini L, Baccilieri F, Varioli F, Ferrari F. Serial physical examinations, a simple and reliable tool for managing neonates at risk for early-onset sepsis. *World J Clin Pediatr.* 2016;5(4):358-364.

15. Laccetta G. La gestione delle sepsi neonatali precoci: confronto tra il protocollo della U.O. Neonatologia AOUP e il Neonatal Early-Onset Sepsis Calculator in una popolazione di neonati a termine e late preterm. Dipartimento della MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE di Università di Pisa. 2019.

16. Kaiser Permanente Division of Research. Neonatal Early-Onset Sepsis Calculator. 2021. Available from: <https://neonatalesepsiscalculator.kaiserpermanente.org/>.

17. K.M. Puopolo, R. Lynfield, J.J.Cummings. Management of infants at risk for group B Streptococcal disease. *Pediatrics* 2019;144 (2) e20191881.

18. Tingyu Li, Tianyi Liu, Lujuan Li, Yang Liu, Qi Zhang, Zhong Li. Clinical application of the neonatal early-onset sepsis risk assessment calculator, *Intelligent Pharmacy* 2023;1(2):64-66.

19. Dhudasia MB, Flannery DD, Pfeifer MR, et al. Updated Guidance: Prevention and Management of Perinatal Group B Streptococcus Infection. *Neoreviews* 2021;22:e177- 88.

20. Cantoni L, Ronfani L, Da Riò R, Demarini S. Perinatal Study Group of the Region Friuli-Venezia Giulia. Physical examination instead of laboratory tests for most infants born to mothers colonized with group B Streptococcus: support for the Centers for Disease Control and Prevention's.