



Argomento del Gruppo di Esperti: Cure mediche e pratica clinica

Gestione della sepsi neonatale ad esordio precoce (early-onset neonatal sepsis, EONS)

Stocker M, Buonocore G, Zimmermann L, Hellström-Westas L, Klingenberg C, Kornelisse R, Maier RF, Metsvaht T

Chi beneficia dello standard

Neonati con sospetta infezione entro 72 ore di vita ed i loro genitori

Chi applica lo standard

Professionisti sanitari, reparti di neonatologia, ospedali e servizi sanitari

Dichiarazione dello standard

I neonati con sospetta infezione ad esordio precoce ricevono una diagnosi tempestiva ed un trattamento efficace, evitando un uso eccessivo di antibiotici.

Razionale

L'obiettivo è ridurre la morbilità e la mortalità causate dalla sepsi ad esordio precoce e gli effetti avversi dell'eccessivo utilizzo di antibiotici.

La diagnosi precoce ed il trattamento della sepsi neonatale ad esordio precoce (EONS) sono fondamentali per prevenire complicanze gravi e rischiose per la vita, e per ridurre la mortalità.

La diagnosi di EONS è difficile a causa della presentazione clinica subdola, non specifica, e del basso valore predittivo dei biomarkers. (1- 4)

L'incertezza nella diagnosi d'infezione neonatale può condurre ad un trattamento antibiotico non necessario e prolungato. (5,6)

Uno studio di popolazione in Norvegia ha riportato che il 2.3% di tutti i neonati aveva iniziato una terapia antibiotica per sospetta EONS, mentre l'incidenza della EONS con esame colturale positivo era dello 0.05%. (7) Negli altri paesi europei e negli Stati Uniti sono riportati tassi anche maggiori di inizio di terapia antibiotica nei neonati a termine. (8,9)

Gli antibiotici possono avere effetti sia positivi che negativi: garantiscono la sopravvivenza di pazienti con infezioni gravi; sono vantaggiosi per la comunità in quanto impediscono la diffusione dei batteri; rappresentano un problema per la comunità in quanto determinano sviluppo di resistenza e per gli individui in quanto danneggiano il microbioma. (10) Nelle fasi precoci della vita, l'alterazione del microbioma causata dagli antibiotici può avere conseguenze sulla salute futura. (11-13).

Inoltre, un'esposizione prolungata agli antibiotici nei neonati pretermine, è associata ad un'elevata mortalità e morbilità, come la malattia polmonare cronica, la retinopatia del prematuro, la leucomalacia periventricolare e l'enterocolite necrotizzante. (14) Pertanto, la riduzione della terapia antibiotica non necessaria o prolungata è uno dei punti chiave della stewardship antimicrobica per migliorare lo stato di salute degli individui e impedire l'insorgenza di batteri multiresistenti. (11-16)



Benefici

Benefici a breve termine

- Riduzione della mortalità (17-20) e della morbidità (21,22)
- Riduzione della terapia antibiotica non necessaria e prolungata per le infezioni sospette (7-9)

Benefici a lungo termine

- Riduzione dello sviluppo di resistenze multiple ai farmaci (multidrug resistance, MDR) (15)
- Riduzione dell'alterazione del microbioma nei neonati, con implicazioni per la salute futura (10-13)

Componenti dello standard

Componente	Grado di evidenza	Indicatore di conformità allo standard
Per i genitori e la famiglia		
1. I genitori (in ospedale ed a casa) sono informati dai professionisti sanitari sui segni, il trattamento e le conseguenze della sepsi neonatale ad esordio precoce. (17,23-26) (vedi GdE "Cure per lo sviluppo centrate sul bambino e sulla famiglia").	A (Qualità bassa) B (Qualità alta)	Materiale informativo per il paziente
Per i professionisti sanitari		
2. Una linea guida di reparto sulla gestione dei neonati con sospetta sepsi neonatale ad esordio precoce (EONS) è seguita da tutti i professionisti sanitari.	B (Qualità alta)	Linea guida
3. La formazione sulla gestione dei neonati con sospetta EONS è seguita da tutti i professionisti sanitari coinvolti.	B (Qualità alta)	Evidenza documentale della formazione
4. Nei neonati con un solo fattore di rischio per EONS, i parametri vitali vengono osservati e monitorati per 12-24 ore (17,23-26); essi non ricevono terapia antibiotica se non divengono sintomatici. (17,24,25)	A (Qualità moderata)	Linea guida
5. Considerare sempre la terapia antibiotica parenterale se il neonato presenta due o più fattori di rischio o segni clinici di possibile sepsi. (17,23-26)	A (Qualità moderata)	Linea guida
6. Le emocolture sono prelevate prima dell'inizio della terapia antibiotica. (17,23-26)	A (Qualità moderata)	Linea guida



7. La necessità di terapia antibiotica è rivalutata dopo 36-48 ore. (17,23-26)	A (Qualità moderata)	Linea guida
8. La terapia antibiotica deve essere ottimizzata non appena sia disponibile il risultato dell'emocoltura. (17,23-26)	A (Qualità moderata)	Linea guida
9. Le cefalosporine di terza generazione ed i carbapenemi non sono utilizzati di routine nella terapia antibiotica empirica. (17,23-26)	A (Qualità moderata)	Linea guida
Per il reparto di neonatologia		
10. Una linea guida di reparto sulla gestione dei neonati con sospetta EONS è disponibile e aggiornata regolarmente, unitamente alle indicazioni ostetriche sulla profilassi intrapartum. (17,27)	A (Qualità moderata) B (Qualità alta)	Linea guida
11. Una stewardship antibiotica di reparto è definita, almeno per quel che riguarda l'utilizzo di cefalosporine di terza generazione e carbapenemi. (28-30)	A (Qualità moderata)	Report dell'audit
Per l'ospedale		
12. È garantita la formazione sulla gestione dei neonati con sospetta EONS.	B (Qualità alta)	Evidenza documentale della formazione
13. L'analisi delle emocolture e la determinazione delle resistenze, con un report giornaliero dei risultati, viene condotta. (15,16, 31,32)	B (Qualità alta)	Report dell'audit
14. Una <i>stewardship</i> antibiotica ospedaliera è definita, almeno per registrare le resistenze multiple ai farmaci (<i>multidrug resistance</i> , MDR). (28-30)	A (Qualità moderata)	Report dell'audit
Per il servizio sanitario		
15. Una linea guida nazionale sulla gestione dei neonati con sospetta EONS è disponibile e aggiornata regolarmente, unitamente alle indicazioni ostetriche sulla profilassi intrapartum. (27, 31-33)	A (Qualità moderata)	Linea guida
16. La sorveglianza regionale/nazionale ed i report sui risultati di antibiotico-resistenza delle emocolture positive sono disponibili. (15, 16, 31, 32)	A (Qualità moderata)	Report dell'audit



Dove andare - Sviluppi futuri dell'assistenza

Sviluppi futuri	Grado di evidenza
Per i genitori e la famiglia N/A	
Per i professionisti sanitari N/A	
Per il reparto di neonatologia	
<ul style="list-style-type: none">Sviluppare un algoritmo basato su biomarker per fornire le indicazioni sulla durata della terapia antibiotica. (34-36)	A (Qualità moderata)
Per l'ospedale	
<ul style="list-style-type: none">Consolidare il programma di stewardship antibiotica. (28-30)	A (Qualità moderata)
Per il servizio sanitario N/A	

Per iniziare

Passi iniziali
Per i genitori e la famiglia
<ul style="list-style-type: none">I genitori sono informati verbalmente dai professionisti sanitari sui segni della sepsi neonatale ad esordio precoce, sul trattamento e sulle complicanze.
Per i professionisti sanitari
<ul style="list-style-type: none">Partecipare alla formazione sulla gestione dei neonati con sospetta sepsi neonatale ad esordio precoce (EONS).Ridurre l'uso di terapia antibiotica non necessaria.
Per il reparto di neonatologia
<ul style="list-style-type: none">Sviluppare ed implementare una linea guida di reparto sulla gestione dei neonati con sospetta EONS unitamente alle indicazioni ostetriche sulla profilassi intrapartum.Sviluppare materiale informativo per i genitori sui segni, sul trattamento e sulle complicanze della EONS.Utilizzare le linee guida pubblicate riguardanti la gestione dei neonati con sospetta EONS.
Per l'ospedale
<ul style="list-style-type: none">Supportare i professionisti sanitari nel partecipare a corsi sulla gestione dei neonati con sospetta EONSGarantire gli strumenti per una rapida diagnosi di infezione a diffusione ematogena.Intraprendere un programma di <i>stewardship</i> antibiotica.
Per il servizio sanitario
<ul style="list-style-type: none">Utilizzare le linee guida pubblicate per la gestione di neonati con sospetta EONS.Sviluppare ed implementare una linea guida nazionale sulla gestione dei neonati con sospetta EONS, unitamente alle indicazioni ostetriche sulla profilassi intrapartum.



Descrizione

Diverse linee guida nazionali per la gestione della sospetta EONS sono state pubblicate in Europa e possono costituire un esempio: linee guida della Gran Bretagna (NICE) (17), del Belgio (24), e della Svizzera (26). Queste linee guida non sono uniformi e differiscono in alcuni punti. (27)

La diversità delle linee guida riflette la differenza tra i sistemi sanitari nazionali. È inoltre il risultato di una differente applicazione dei dati disponibili nella pratica clinica, come nel caso dell'approccio ai fattori di rischio materni per EONS. Le linee guida per la gestione delle EONS sono state adattate alle specifiche pratiche sanitarie, come ad es. lo screening per la colonizzazione materna da streptococco di Gruppo B e la possibilità di osservazione dei neonati con rischio aumentato di EONS.

Fonti

1. Benitz WE. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol*. 2010 Jun;37(2):421–38.
2. Escobar GJ, Li DK, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF, Verdi JE, et al. Neonatal sepsis workups in infants \geq 2000 grams at birth: A population-based study. *Pediatrics*. 2000 Aug;106(2 Pt 1):256–63.
3. Mally P, Xu J, Hendricks-Muñoz KD. Biomarkers for neonatal sepsis: recent developments [Internet]. *Research and Reports in Neonatology*. 2014 [cited 2017 Nov 6]. Available from: <https://www.dovepress.com/biomarkers-for-neonatal-sepsis-recent-developments-peer-reviewed-article-RRN>
4. Ng PC, Lam HS. Diagnostic markers for neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr*. 2006 Apr;18(2):125–31.
5. Berardi A, Fornaciari S, Rossi C, Patianna V, Bacchi Reggiani ML, Ferrari F, et al. Safety of physical examination alone for managing well-appearing neonates \geq 35 weeks' gestation at risk for early-onset sepsis. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2015 Jul;28(10):1123–7.
6. Hsieh EM, Hornik CP, Clark RH, Laughon MM, Benjamin DK, Smith PB, et al. Medication use in the neonatal intensive care unit. *Am J Perinatol*. 2014 Oct;31(9):811–21.
7. Fjalstad JW, Stensvold HJ, Bergseng H, Simonsen GS, Salvesen B, Rønnestad AE, et al. Early-onset Sepsis and Antibiotic Exposure in Term Infants: A Nationwide Population-based Study in Norway. *Pediatr Infect Dis J*. 2016 Jan;35(1):1–6.
8. Kuzniewicz MW, Puopolo KM, Fischer A, Walsh EM, Li S, Newman TB, et al. A Quantitative, Risk-Based Approach to the Management of Neonatal Early-Onset Sepsis. *JAMA Pediatr*. 2017 Apr 1;171(4):365–71.
9. van Herk W, Stocker M, van Rossum AMC. Recognising early onset neonatal sepsis: an essential step in appropriate antimicrobial use. *J Infect*. 2016 Jul 5;72 Suppl:S77-82.
10. Blaser MJ. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science*. 2016 Apr 29;352(6285):544–5.
11. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*. 2016 Apr 29;352(6285):539–44.



12. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiol Read Engl*. 2010 Nov;156(Pt 11):3216–23.
13. Schulfer A, Blaser MJ. Risks of Antibiotic Exposures Early in Life on the Developing Microbiome. *PLoS Pathog*. 2015 Jul;11(7):e1004903.
14. Ting JY, Synnes A, Roberts A, Deshpandey A, Dow K, Yoon EW, et al. Association Between Antibiotic Use and Neonatal Mortality and Morbidities in Very Low-Birth-Weight Infants Without Culture-Proven Sepsis or Necrotizing Enterocolitis. *JAMA Pediatr*. 2016 Dec 1;170(12):1181–7.
15. Kollef MH, Bassetti M, Francois B, Burnham J, Dimopoulos G, Garnacho-Montero J, et al. The intensive care medicine research agenda on multidrug-resistant bacteria, antibiotics, and stewardship. *Intensive Care Med*. 2017 Feb 4;
16. Holmes AH, Moore LSP, Sundsfjord A, Steinbakk M, Regmi S, Karkey A, et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *Lancet Lond Engl*. 2016 Jan 9;387(10014):176–87.
17. National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health. Antibiotics for early-onset neonatal infection: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection. Appendices A–J. *R Coll Obstet Gynaecol*. 2012;
18. Heath PT, Balfour G, Weisner AM, Efstratiou A, Lamagni TL, Tighe H, et al. Group B streptococcal disease in UK and Irish infants younger than 90 days. *Lancet Lond Engl*. 2004 Jan 24;363(9405):292–4.
19. Money DM, Dobson S, Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases Committee. The prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC*. 2004 Sep;26(9):826–40.
20. Phares CR, Lynfield R, Farley MM, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999–2005. *JAMA*. 2008 May 7;299(17):2056–65.
21. Bedford H, de Louvois J, Halket S, Peckham C, Hurley R, Harvey D. Meningitis in infancy in England and Wales: follow up at age 5 years. *BMJ*. 2001 Sep 8;323(7312):533–6.
22. Levent F, Baker CJ, Rench MA, Edwards MS. Early outcomes of group B streptococcal meningitis in the 21st century. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Nov;29(11):1009–12.
23. Barrington K. Management of the infant at increased risk for sepsis. *Paediatr Child Health*. 2007 Dec;12(10):893–905.
24. Mahieu L, Langhendries J-P, Cossey V, De Praeter C, Lepage P, Melin P. Management of the neonate at risk for early-onset Group B streptococcal disease (GBS EOD): new paediatric guidelines in Belgium. *Acta Clin Belg*. 2014 Oct;69(5):313–9.
25. Polin RA, Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2012 May;129(5):1006–15.
26. Stocker M, Berger C, McDougall J, Giannoni E, Taskforce for the Swiss Society of Neonatology and the Paediatric Infectious Disease Group of Switzerland. Recommendations for term and late preterm infants at risk for perinatal bacterial infection. *Swiss Med Wkly*. 2013 Sep 19;143:w13873.
27. van Herk W, el Helou S, Janota J, Hagmann C, Klingenberg C, Staub E, et al. Variation in Current Management of Term and Late-preterm Neonates at Risk for Early-onset Sepsis: An International Survey and Review of Guidelines. *Pediatr Infect Dis J*. 2016 May;35(5):494–500.
28. Cantey JB, Patel SJ. Antimicrobial stewardship in the NICU. *Infect Dis Clin North Am*. 2014 Jun;28(2):247–61.



29. Cantey JB, Wozniak PS, Pruszynski JE, Sánchez PJ. Reducing unnecessary antibiotic use in the neonatal intensive care unit (SCOUT): a prospective interrupted time-series study. *Lancet Infect Dis.* 2016 Oct;16(10):1178–84.
30. Patel SJ, Rosen E, Zaoutis T, Prasad P, Saiman L. Neonatologists' perceptions of antimicrobial resistance and stewardship in neonatal intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010 Dec;31(12):1298–300.
31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC Campaign to Prevent Antimicrobial Resistance in Healthcare Settings 12 Steps to Prevent Antimicrobial Resistance Among Long-term Care Resident. 2004;
32. World Health Organization (WHO). WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. 2001;
33. Håkansson S, Lilja M, Jacobsson B, Källén K. Reduced incidence of neonatal early-onset group B streptococcal infection after promulgation of guidelines for risk-based intrapartum antibiotic prophylaxis in Sweden: analysis of a national population-based cohort. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017 Dec;96(12):1475–83.
34. Ehl S, Gering B, Bartmann P, Högel J, Pohlandt F. C-reactive protein is a useful marker for guiding duration of antibiotic therapy in suspected neonatal bacterial infection. *Pediatrics.* 1997 Feb;99(2):216–21.
35. Philip AG, Mills PC. Use of C-reactive protein in minimizing antibiotic exposure: experience with infants initially admitted to a well-baby nursery. *Pediatrics.* 2000 Jul;106(1):E4.
36. Stocker M, Herk W van, Helou S el, Dutta S, Fontana MS, Schuerman FABA, et al. Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial (NeoPIIns). *The Lancet.* 2017 Aug 26;390(10097):871–81.

Prima edizione, Novembre 2018

Ciclo vitale

5 anni/prossima revisione: 2023

Citazione raccomandata

EFCNI, Stocker M, Buonocore G et al., European Standards of Care for Newborn Health: Management of suspected early onset neonatal sepsis (EONS). 2018.

Un particolare ringraziamento al Prof. Carlo Dani ed alle dr.sse Giulia Remaschi e Simona Montano per la traduzione di questo standard in italiano.