

Rapporti ISTISAN

11/7



Infezioni neonatali precoci e tardive
da streptococco di gruppo B in Italia



ISSN 1123-3117

A cura di R. Creti

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Infezioni neonatali precoci e tardive
da streptococco di gruppo B in Italia**

A cura di Roberta Creti

Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN

11/7

Istituto Superiore di Sanità

Infezioni neonatali precoci e tardive da streptococco di gruppo B in Italia.

A cura di Roberta Creti

2011, ii, 69 p. Rapporti ISTISAN 11/7

Un accordo di collaborazione tra il Ministero della Salute e il Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate dell'ISS ha permesso l'avvio del primo studio policentrico sulla malattia invasiva neonatale da streptococco di gruppo B (*Group B Streptococcus*, GBS). Lo studio, che ha riguardato il triennio 2007-2010, prevedeva la descrizione dei programmi di prevenzione adottati dagli ospedali partecipanti, dell'incidenza delle infezioni neonatali da GBS e dei sierotipi circolanti causa di malattia o isolati dai tamponi vagino-rettali materni prenatali. Questo Rapporto comprende la relazione conclusiva dei risultati clinici e microbiologici della sorveglianza come anche singoli contributi degli ospedali partecipanti che hanno voluto descrivere aspetti interessanti emersi nel corso dello studio. Lo studio ha evidenziato come l'armonizzazione dei protocolli di screening prenatale e di diagnostica microbiologica per l'accertamento della colonizzazione materna e una profilassi antibiotica *intrapartum* condotta secondo le raccomandazioni esistenti siano di fondamentale importanza e auspicabili sull'intero territorio nazionale a salvaguardia della salute del neonato e della mamma.

Parole chiave: Streptococco di gruppo B, GBS, *Streptococcus agalactiae*, Epidemiologia, Sorveglianza

Istituto Superiore di Sanità

Invasive neonatal group B streptococcus infections in Italy.

Edited by Roberta Creti

2011, ii, 69 p. Rapporti ISTISAN 11/7 (in Italian)

The first national polycentric study (years 2007-2010) on the invasive neonatal group B streptococcus (GBS) infections has been pursued by the collaboration between the Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate of the ISS and Italian Ministry of Health. The study dealt with the description of prevention programs, the incidence of the invasive neonatal GBS infections and the serotypes distribution in disease and maternal carriage. The present Rapporto ISTISAN comprises a final report on the clinical and microbiological data as well as contributions by the participating hospitals on emerging aspects. The more important issues for the prevention of the invasive neonatal GBS infections as well as of maternal and neonatal welfare are the compliance with the common recommendations concerning the maternal prenatal microbiological screening, the *intrapartum* antibiotic prophylaxis and the diagnostic microbiological protocols.

Key words: Group B Streptococcus, GBS, *Streptococcus agalactiae*, Epidemiology, Surveillance

Per informazioni su questo documento scrivere a: roberta.creti@iss.it.

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Per informazioni editoriali scrivere a: pubblicazioni@iss.it.

Citare questo documento come segue:

Creti R. (Ed.). *Infezioni neonatali precoci e tardive da streptococco di gruppo B in Italia*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2011. (Rapporti ISTISAN 11/7).

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro, Sara Modigliani e Sandra Salinetti*
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.



Gruppo di Studio per la prevenzione dell'infezione neonatale da GBS
Ospedali partecipanti al progetto e responsabili delle unità operative

Istituto Superiore di Sanità, Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate,
Reparto di Malattie batteriche, respiratorie e sistemiche
Responsabile e coordinamento dello studio: Dott.ssa Roberta Creti

Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena e Gruppo di Studio per la prevenzione
dell'infezione neonatale da GBS della Regione Emilia Romagna
Referente: Dott. Alberto Berardi

Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi, Milano
Referente: Dott. Andrea Wolfler

Ospedale S. Anna, Torino
Referenti: Dr. Cecilia Tebaldi, Dr. Paolo Manzoni

Presidio Ospedaliero di Ariano Arpino (Avellino)
Referente: Prof. Piergiorgio Catalanotti

Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico di Bari
Referente: Prof.ssa Maria Teresa Montagna

Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Catania
Referente: Prof.ssa Gianna Tempera

IRCCS Burlo Garofolo, Trieste
Referente: Prof. Sergio De Marini

Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti, Bergamo
Referente: Prof. Antonio Goglio

Presidio Ospedaliero di Manerbio, Azienda Ospedaliera di Desenzano del Garda, Brescia
Referente: Dott. Mino Pedroni

Azienda Ospedaliera Ospedale San Carlo Borromeo, Milano
Referente: Dott. Carlo Farina

INDICE

Introduzione	1
Rapporto conclusivo dello studio (2007-2010) sulle infezioni neonatali da GBS e dei sierotipi circolanti causa di malattia e isolati dallo screening microbiologico materno prenatale <i>Roberta Creti, Monica Imperi, Lucilla Baldassarri, Marco Pataracchia, Giovanna Alfarone, Simona Recchia, Fabio Parenti, Arnold Knijn, Graziella Orefici e Gruppo di Studio per la prevenzione dell'infezione neonatale da GBS</i>	3
La rete di sorveglianza delle infezioni da streptococco β emolitico di gruppo B in Emilia Romagna <i>Alberto Berardi, Licia Lugli, Cecilia Rossi, Sara Fornaciari, Mariachiara China, Roberta Creti, Lucilla Baldassarri, Claudia Venturelli, Maria Federica Pedna, Matilde Ciccia, Claudia Di Carlo, Simona Pedori, Laura Serra, Laura Sabatini, Maria Rita Rossi, Filippo Ferrari, Maria Luisa Bidetti, Fabrizio Ferrari, e il Gruppo per la Prevenzione delle infezioni da GBS della Regione Emilia-Romagna</i>	19
Prevenzione della sepsi neonatale precoce da streptococco beta emolitico di gruppo B: l'esperienza del Piemonte <i>Cecilia Tibaldi, Giulia Masuelli, Silvia Marini, Maria Agnese Latino, Marina Mischinelli, Tullia Todros</i>	27
Infezione neonatale da <i>streptococcus agalactiae</i>: valutazione epidemiologica e microbiologica di un protocollo di prevenzione con profilassi selettiva <i>intrapartum</i> con ampicillina <i>Annibale Raglio, Marco Arosio, Paula Serna Ortega, Daniela Rossi, Antonio Goglio</i>	34
Infezioni neonatali da streptococco di gruppo B (GBS) in Puglia 2007-2009 <i>Maria Teresa Montagna, Antonella Rella, Teresa Cuna, Danilea Loconsole, Giuseppina Caggiano, Luciano Clericò, Francesco Pascazio, Francesco Romano, Antonella Vimercati, Giuseppe Sambati, Osvaldo Montagna, AnnaMaria Laneve, Nicola Laforgia, Giuseppe Loverro, Luigi Selvaggi, Roberta Creti</i>	41
Valutazione delle infezioni neonatali (precoci e tardive) da <i>streptococcus agalactiae</i> nel nostro Paese e dei sierotipi circolanti causa di malattia. Esperienza del centro di Napoli <i>Lino Moscato, Michelina Mallardo, Carminantonio Tammaro, Filomena Bellitti, Piergiorgio Catalanotti</i>	49
<i>Streptococcus agalactiae</i> in donne gravide immigrate a Milano <i>Silvana Perin, Cinzia Zoppini, Parvaneh Hassibi, Fabrizio Marini, Alberto F. Podestà, Flavia Rossi, Concetta Scalfaro, Claudio Farina</i>	59
Infezioni da GBS. Considerazioni sulle linee guida in Europa <i>Lucilla Baldassarri</i>	64
Conclusioni	69

INTRODUZIONE

Il titolo di questo Rapporto rispecchia quello dell' accordo di collaborazione tra il Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate (MIPI) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e il Ministero della Salute che ha riguardato il primo studio policentrico sulla malattia invasiva neonatale da streptococco di gruppo B (*Streptococcus agalactiae*) GBS (*Group B Streptococcus*) in Italia.

La malattia si manifesta con una forma precoce (entro sette giorni dalla nascita, ma soprattutto entro le prime 24 ore di vita) come sepsi, polmonite, distress respiratorio e in misura minore meningite e una forma tardiva (fino a tre mesi di vita) soprattutto come meningite, spesso con esiti permanenti. L'infezione precoce è trasmessa da mamme colonizzate dal batterio al neonato per via verticale attraverso il canale del parto mentre per la forma tardiva ancora non sono noti i meccanismi di trasmissione (1).

La prevenzione della malattia neonatale invasiva da GBS, soprattutto nella sua forma precoce, come proposto dalle linee guida promosse dal *Centre for Disease Control* (CDC, Atlanta, USA) nel 2002 (2) e confermate in quelle del 2010 (3), prevede l'adozione di una profilassi antibiotica *intrapartum* con ampicillina/penicillina (o antibiotici della classe macrolidi in caso di dichiarata allergia alle penicilline) alle mamme identificate come portatrici dallo screening microbiologico effettuato tramite tampone vagino-rettale intorno alla 35^a - 37^a settimana di gestazione oppure, se il tampone non sia stato effettuato o il risultato sia sconosciuto, sulla base della valutazione di fattori di rischio (febbre in travaglio, parto prematuro, rottura prolungata delle membrane > 18 ore).

Nei Paesi europei e negli Stati Uniti l'incidenza della malattia è intorno allo 0,5-1 per mille nati vivi (4-6). Nel nostro paese non esistono studi attendibili di prevalenza raccolti attraverso una sorveglianza nazionale né una reale e recente valutazione dei sierotipi causa di infezioni. Tranne che per la regione Emilia Romagna (7, 9) non si conosce quali strutture ospedaliere abbiano programmi di sorveglianza e praticino lo screening per GBS delle gravide che purtroppo non rientra nell'elenco degli esami di laboratorio in esenzione per le donne in stato di gravidanza e a tutela della maternità (GU 245 del 20 ottobre 1998). Anche la profilassi antibiotica al momento del parto non è eseguita in tutti gli ospedali secondo gli stessi principi e le misure terapeutiche in caso di sospetta infezione neonatale sono spesso empiriche senza un accertamento diagnostico (10, 11). Inoltre, la profilassi antibiotica *intrapartum* ha ridotto il numero di infezioni precoci ma non ha avuto particolare impatto sulla prevenzione delle infezioni tardive che, manifestandosi soprattutto come meningiti, hanno spesso reliquati neurologici molto gravi e costi elevati sia economici che sociali (12).

In questo contesto, il progetto proposto e coordinato dall'ISS ha promosso uno studio policentrico comprendente centri di nascita ospedalieri presenti sul territorio nazionale allo scopo di armonizzare le misure di prevenzione, diagnosi e controllo dell'infezione come anche di conoscere le caratteristiche epidemiologiche dei ceppi circolanti.

Oltre al resoconto e i risultati ottenuti dalla nostra Unità sui dati microbiologici e clinici raccolti, alcuni degli ospedali partecipanti hanno presentato un proprio contributo su particolari aspetti di interesse emersi durante la partecipazione a questo studio di sorveglianza.

Bibliografia

1. Baker CJ. Group B streptococcal infections. *Clin Perinatol* 1997;24:59-70.
2. 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.

3. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep* 2010;59(RR-11):1-32.
4. Heath PT, Balfour G, Weisner AM, Efstratiou A, Lamagni TL, Tighe H, O'Connell LA, Cafferkey M, Verlander NQ, Nicoll A, McCartney AC. PHLS Group B Streptococcus Working Group. Group B streptococcal disease in UK and Irish infants younger than 90 days. *Lancet* 2004;363:292-4.
5. Fluegge K, Siedler A, Heinrich B, Schulte-Moenting J, Moennig MJ, Bartels DB, Dammann O, von Kries R, Berner R. German Pediatric Surveillance Unit Study Group. Incidence and clinical presentation of invasive neonatal group B streptococcal infections in Germany. *Pediatrics* 2006;117:e1139-45.
6. Zaleznik DF, Rench MA, Hillier S, Krohn MA, Platt R, Lee ML, Flores AE, Ferrieri P, Baker CJ. Invasive disease due to group B Streptococcus in pregnant women and neonates from diverse population groups. *Clin Infect Dis* 2000;30:276-81.
7. Berardi A, Lugli L, Baronciani D, Rossi C, Ciccìa M, Creti R, Gambini L, Mariani S, Papa I, Tridapalli E, Vagnarelli F, Ferrari F, GBS Prevention Working Group of Emilia-Romagna. Group B Streptococcus *early-onset* disease in Emilia-romagna: review after introduction of a screening-based approach. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:115-21.
8. Berardi A, Tziàlla C, Riva M, Cerbo R.M, Creti R. Group B streptococcus: early- and late-onset infections. *J Chemother* 2007;19:24-7.
9. Berardi A, Lugli L, Baronciani D, Creti R, Rossi K, Ciccìa M, Gambini L, Mariani S, Papa I, Serra L, Tridapalli E, Ferrari F, GBS Prevention Working Group of Emilia-Romagna. Group B streptococcal infections in a northern region of Italy. *Pediatrics* 2007;120:e487-93.
10. Baldassarri L, Creti R, Berardi A. Le infezioni da streptococco di gruppo B in Italia: un problema importante per la salute della donna e del bambino. *Not Ist Super Sanità* 2007;20(7-8):8-11.
11. Baldassarri L, Creti R. Patogenesi e fattori di virulenza. In: Baldassarri L. (Ed.). *Infezioni da streptococco di gruppo B*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2007 (Rapporti ISTISAN 07/28) p. 15-20.
12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Trends in perinatal group B streptococcal diseases - United States, 2000-2006. *MMWR Mob Mortal Wkly Rep* 2009;58:109-112.

RAPPORTO CONCLUSIVO DELLO STUDIO (2007-2010) SULLE INFEZIONI NEONATALI DA GBS E DEI SIEROTIPI CIRCOLANTI CAUSA DI MALATTIA E ISOLATI DALLO SCREENING MICROBIOLOGICO MATERNO PRENATALE

Roberta Creti (a), Monica Imperi (a), Lucilla Baldassarri (a), Marco Pataracchia (a), Giovanna Alfarone (a), Simona Recchia (a), Fabio Parenti (b), Arnold Knijn (c), Graziella Orefici (a) e Gruppo di Studio per la prevenzione dell'infezione neonatale da GBS

(a) *Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Direzione Tecnologie Informazione, Azienda Ospedaliera Policlinico di Modena*

(c) *SIDBAE - Settore Informatico, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Il coordinamento del progetto ha previsto la raccolta e l'elaborazione di dati clinici come anche la caratterizzazione microbiologica di ceppi di streptococco di gruppo B isolati sia da casi di infezione invasiva neonatale che dallo screening antenatale delle mamme. In questo Rapporto vengono descritti gli obiettivi che il progetto si proponeva di raggiungere, suddivisi in sezioni specifiche.

Descrizione dei modelli organizzativi di sorveglianza e profilassi adottati nelle unità ospedaliere partecipanti

Gli ospedali partecipanti, selezionati sull'intero territorio nazionale sulla base di un significativo numero di parti, sono stati invitati, ad inizio dello studio, a compilare due questionari: un questionario di carattere clinico e uno microbiologico predisposti sulla base di quelli già in uso e quindi validati dalla rete di sorveglianza sulle infezioni neonatali invasive da GBS della regione Emilia Romagna, attiva dal 2002 e coordinata dall'Ospedale di Modena partecipante come unità operativa al presente progetto (allegati 1 e 2, in Appendice).

Il questionario clinico prevedeva 21 quesiti a risposta multipla allo scopo di conoscere l'incidenza dei casi, la prevalenza della colonizzazione da GBS nelle donne in gravidanza e l'approccio usato per la prevenzione della malattia neonatale da GBS al momento del parto nei tre anni precedenti il progetto attraverso la raccolta e visione delle cartelle ospedaliere delle partorienti e dalle cartelle dei neonati ammalati presso gli archivi ospedalieri. Ciò ha costituito una informazione di estrema importanza per valutare quale fosse la situazione preesistente l'inizio dello studio.

Il questionario microbiologico, rivolto ai laboratori di Microbiologia afferenti agli ospedali, prevedeva 12 quesiti su come veniva effettuato il tampone, che tipo di terreni di coltura venivano usati e modalità di identificazione di GBS sia da tampone che da eventuali campioni biologici del neonato con sospetta malattia o colonizzato.

Gli Ospedali di Ancona e Fatebenefratelli - isola Tiberina di Roma avevano inizialmente aderito all'invito ma non sono poi più stati in grado di partecipare. Per disporre di un numero di nascite che potesse sostituire il centro di Ancona, dopo aver inutilmente cercato ospedali disponibili e affidabili al Centro e Sud Italia, si è provveduto ad inserire due ospedali di dimensioni più piccole ma che avevano dimostrato di voler collaborare e di disporre di strutture adeguate: l'Ospedale di Manerbio e l'Ospedale San Carlo di Milano. L'ospedale G. B. Grassi di Ostia (Roma, Prof. Fabrizio Paolini e

dott.ssa Annarita Bellomo) è stato inserito solo nell'ultimo anno del progetto a costo zero e la sua partecipazione si è limitata a quella di "uditore".

In particolare, le informazioni raccolte hanno permesso di appurare che, nel triennio precedente, i centri avevano avuto in totale circa 200mila nascite. I centri hanno dichiarato che percentuali variabili dal 70% al 95% delle partorienti possedeva con sé, al momento del parto, la documentazione dei tamponi vagino-rettali eseguiti; nella maggior parte dei centri veniva effettuato il solo tampone vaginale e non vagino-rettale; che la proporzione di colonizzazione (tampone positivo) variava dal 10 al 20%. Gli ospedali di Ariano Irpino, Bari, Manerbio e Milano-S. Carlo non avevano registrato casi di sepsi accertata da GBS mentre gli altri centri dichiaravano una incidenza di infezione invasiva neonatale precoce da GBS da 0.3 a 1 caso ogni 1000 nati vivi. In sei centri erano disponibili i dati sui casi di infezione tardiva (Modena, 5 casi; Ariano Irpino, 1 caso; Trieste, 1 caso; Manerbio, 1 caso; Bergamo, 2 casi; Milano-S. Carlo, 2 casi).

L'approccio usato per la prevenzione e la profilassi della malattia invasiva neonatale da GBS prevedeva lo screening microbiologico alla 35^a-37^a settimana di gestazione in tutti i centri eccetto l'ospedale Buzzi di Milano che basava la decisione di effettuare una profilassi antibiotica *intrapartum* sulla sola valutazione dei fattori di rischio. A Catania, l'approccio era quello di trattare le madri portatrici con antibiotici e se, a un secondo tampone risultavano ancora positive, veniva effettuata anche la profilassi *intrapartum* (3).

A corollario del progetto, nel luglio 2009, è stata anche avviata una indagine conoscitiva sui protocolli di intervento e profilassi adottati nell'anno precedente (2008) nei centri nascita pubblici e privati nel Lazio attraverso la compilazione dello stesso questionario clinico utilizzato all'interno del progetto. Tale indagine voleva costituire un ampliamento della rete di sorveglianza, almeno nella regione Lazio dove purtroppo, a fronte di circa 55mila nascite per anno, nessun ospedale è rientrato nello studio.

Il questionario è stato inviato a 66 centri con un feedback del 22,7%. Un estratto dei risultati è sotto riportato nella Figura 1.

ROMA			
	Linee guida CDC	NATI NEL 2008	EOD/LOD
Agostino Gemelli (Università Cattolica del Sacro Cuore)	2000	3229	<u>3 LOD</u>
San Filippo Neri	2004	1000	--
Casa di cura "Villa Margherita"	2002	216	--
Casa di Cura "Nuova Itor"	2008	366	--
Casa di Cura "Villa Mafalda"	2009	98	--
Casa di Cura "Santa Famiglia"	2005	1525	--
Casa di cura "Città di Roma"	2003	1454	--
PROVINCIA DI ROMA			
Velletri - P. Colombo	1999	703	<u>1 LOD nel 2009</u>
Palestrina - Ospedale Civile Coniugi Bernardini	2006	599	--
Colleferro - Ospedale Leopoldo Parodi Delfino -U.S.L. RM G	2003	441	--
VITERBO E PROVINCIA			
Ospedale Civile (Tarquinia - VT)	si	493	--
LATINA E PROVINCIA			
Ospedale Generale Provinciale "Santa Maria Goretti" (Latina)	2001	1689	<u>4 LOD</u>
Ospedale di Fondi	2008	887	--
FROSINONE E PROVINCIA			
Ospedale Civile SS. Trinità (Sora - FR)	si	980	--

Figura 1. Elaborazione dei questionari dell'indagine conoscitiva nel Lazio

Tutti i centri che hanno aderito all'indagine conoscitiva utilizzano lo screening colturale o effettuano la valutazione dei fattori di rischio al momento del parto se il tampone è sconosciuto o non eseguito per la prevenzione della malattia invasiva neonatale da GBS. Venivano riportati 7 casi di infezione tardiva nel 2008 e uno nel 2009 che, in assenza di una rete di sorveglianza, non sono stati notificati tranne che in questa circostanza.

Definizione di un protocollo operativo condiviso

Dall'analisi dei questionari clinici è emerso che la maggior parte degli ospedali partecipanti adottavano le linee guida stabilite dal CDC (*Centres for Disease Control*, Atlanta, USA). Queste, pubblicate nel 1996, prevedevano inizialmente una doppia strategia di intervento per la

prevenzione della malattia neonatale invasiva da GBS: lo screening colturale materno antenatale oppure la valutazione di fattori di rischio al momento del parto (prematùrità, febbre in travaglio, rottura delle membrane >18 ore). Un esteso studio multicentrico successivo è poi sfociato in una revisione delle linee guida nel 2002 (1) a cui è seguita un aggiornamento nel 2010 (2) in cui lo screening colturale è stato universalmente riconosciuto come unico metodo di prevenzione. È da notare che in Italia questo esame non rientra nell'elenco di quelli in esenzione durante la gravidanza. La valutazione dei fattori di rischio è raccomandata solo in caso di tampone non effettuato o sconosciuto.

Tutti gli ospedali hanno concordato di adottare le linee guida del CDC e cioè di effettuare lo screening microbiologico prenatale, di uniformare la sede del prelievo (terzo inferiore della vagina senza l'uso di speculum) e di effettuare sia il tampone vaginale che rettale. Il protocollo operativo, concordato tra tutti i partecipanti, ha stabilito che ogni unità partecipante, oltre a raccogliere i dati e i ceppi dai casi di infezione neonatale, raccogliesse anche 30 ceppi da tamponi positivi delle mamme (per confrontare i sierotipi dei ceppi isolati da malattia e da portatore) e informazioni su 500 parti (250 parti consecutivi per ciascun anno), su apposite schede elettroniche. Per ogni campione è stato firmato un consenso informato, approvato da ogni Comitato Etico locale.

Creazione un database clinico e microbiologico

Come accennato sopra, sono stati concordati due tipi di schede in formato elettronico per la raccolta specifica dei dati clinici e microbiologici in un database dedicato, ideato dall'unità partecipante di Modena e ospitato in un server alloggiato in ISS. Per ogni partecipante è stata creata uno specifico *account* con accesso tramite password per l'inserimento dei dati. Le schede erano: una scheda di segnalazione dei casi di infezione neonatale e una scheda materno-neonatale.

La struttura della scheda neonatale, riportata nella Figura 2, presentava più fogli per: 1) l'inserimento di dati riguardanti il paziente (patologia, fonte di isolamento dell'agente eziologico, terapia, esami specifici effettuati, *outcome*) 2) le informazioni note al momento del parto (tipo di parto, conoscenza del risultato del tampone vaginale della mamma o di eventuali fattori di rischio presenti, IAP effettuata o no, con quale antibiotico, via di somministrazione, durata, 3) i dati microbiologici riguardanti la tipizzazione dei ceppi spediti dai centri partecipanti all'ISS e a cura dell'ISS.

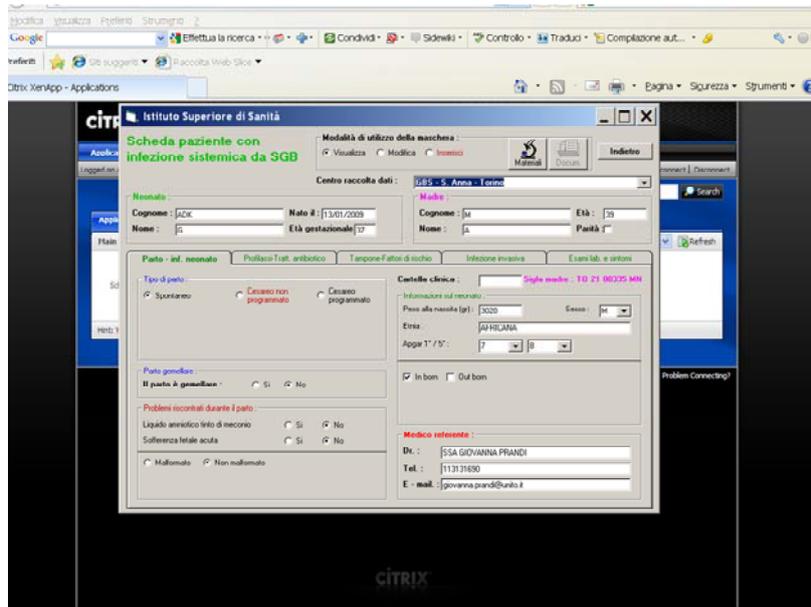


Figura 2. Formato elettronico della scheda neonatale

La scheda materno-neonatale, riportata nella Figura 3, riguardava invece l’inserimento di dati su 500 parti per centro nascita (250 parti consecutivi per anno) per raccogliere informazioni generali quali modalità del parto, profilassi antibiotica *intrapartum* e tampone eseguito.

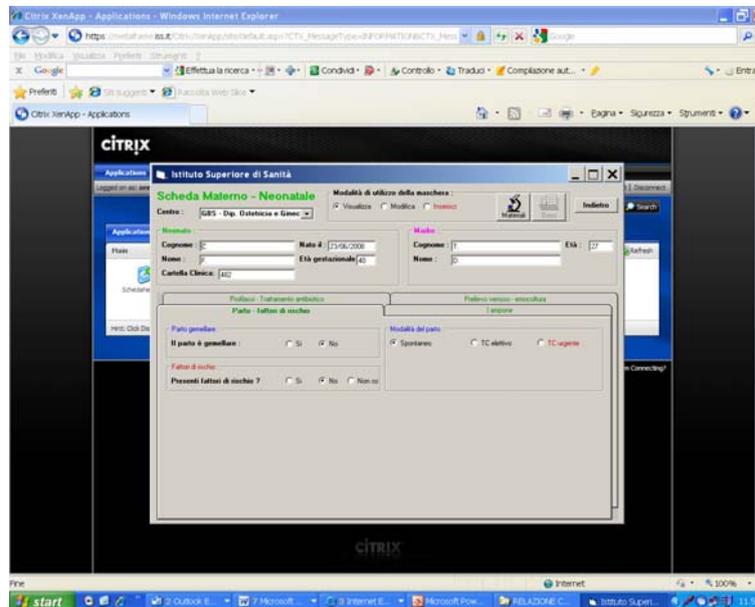


Figura 3. Formato elettronico della scheda materno-neonatale

Elaborazione dei dati clinici

Schede materno-neonatali

In totale sono state introdotte 6979 schede sui parti effettuati nei centri partecipanti.

L'elaborazione dei dati ha permesso di evidenziare che nel corso del periodo di studio:

- 6164 donne (88,3%) al momento del parto avevano effettuato lo screening prenatale per la ricerca di GBS tramite tampone vagino-rettale alla 35^a-37^a settimana;
- il tampone era risultato positivo per GBS in 1361 donne (22,0%); di queste 1108 (81,4%) hanno ricevuto una profilassi antibiotica *intrapartum*;
- 1375 donne (19,7%) al momento del parto presentavano solo fattori di rischio e 1081 (78,6%) ha ricevuto IAP.

Poiché però 1861 donne al momento del parto presentavano sia tampone positivo che fattori di rischio, la profilassi antibiotica *intrapartum* è stata somministrata nell'89% delle donne candidate alla IAP, un'adesione soddisfacentemente alta, a dimostrazione che i corsi di informazione, formazione e aggiornamento che molti ospedali hanno organizzato hanno sicuramente aumentato la consapevolezza della problematica e maggiormente uniformato le strategie di intervento.

In linea generale sia dall'osservazione delle schede delle infezioni neonatali che da quelle materne è stato osservato che, in tutti i centri partecipanti, la somministrazione di una profilassi antibiotica *intrapartum* viene oggi quasi sempre effettuata nel caso la donna partorienti abbia un tampone positivo mentre in presenza di fattori di rischio l'atteggiamento degli operatori sanitari è più variabile.

Schede neonatali

Durante il triennio di sorveglianza, le unità ospedaliere partecipanti hanno segnalato 89 casi di infezione neonatale. L'analisi dei dati raccolti dalle schede ha permesso le seguenti elaborazioni:

- I casi di malattia precoce e tardiva sono stati 44 e 45 rispettivamente; non c'erano differenze significative tra i due sessi (maschi: 42 casi, femmine: 47 casi). La maggior parte dei pazienti (89,4%) era di etnia caucasica. Il 27,6% dei casi ha riguardato nati pretermine (età gestazionale inferiore alla 37^a settimana) indifferentemente distribuiti sia nella forma precoce che tardiva (13 e 11 casi, rispettivamente). Sono stati riportati anche 4 aborti settici, 2 casi di infezione ultratardiva (oltre il terzo mese di vita) e 4 casi di sepsi clinica (diagnosi non confermata da emocoltura) che non rientravano però nella tipologia dei casi oggetto dello studio.
- L'isolamento di GBS per l'accertamento della malattia è stato soprattutto da emocoltura (33 casi da infezione precoce e 34 da infezione tardiva), sei da fluido cerebrospinale (2 casi di infezione precoce e 4 di infezione tardiva). In altri nove casi l'isolamento di GBS è stato sia da sangue che da fluido cerebrospinale. In quattro casi il ceppo non è stato isolato, ma la diagnosi è stata effettuata con test molecolari.

Le manifestazioni cliniche sono state, in ordine decrescente, sepsi (43 casi), batteriemia (12 casi), meningite (11 casi), sepsi + meningite (4 casi), shock settico (4 casi), artrite settica, cellulite e osteoartrite (un caso ciascuno). In 11 casi la manifestazione clinica non è stata riportata. La mortalità ha riguardato 2 casi, ma ci sono state complicazioni permanenti e neuroimmagini alterate in 7 e 2 casi, rispettivamente.

Lo screening prenatale alla 35^a-37^a settimana di gestazione per la ricerca di GBS tramite tampone vagino-rettale era stato eseguito in 64 degli 89 casi di infezione neonatale (72%). In 22 casi (24,7%) non era stato effettuato e in tre non era riportato (3,3%).

In particolare, dei 64 casi di infezione neonatale in cui la mamma aveva effettuato il tampone vaginale, 28 erano risultate portatrici di GBS a livello vagino-rettale e 36 erano risultate negative.

La strategia di intervento al momento del parto per questi casi è riepilogata nella Figura 4.

Risultato del tampone vagino-rettale	
positivo: 28 casi	profilassi incompleta (< 4 h): 15 casi (macrolide in 3 casi) profilassi impropria: 2 casi (macrolide x 1 x OS; azitro x 1) profilassi NON eseguita: 11 casi parto precipitoso: 3 cesareo programmato: 3 cesareo urgente: 2 allergia materna: 1 parto a domicilio: 1 ND: 1
negativo: 36 casi	no fattori di rischio; no IAP: 20 casi no fattori di rischio; amp x 1 x EV: 2 casi 1 fattore di rischio; no IAP: 3 casi 1 fattore di rischio ; si IAP, ma incompleta: 7 casi 2 fattori di rischio; no IAP: 2 casi (uno TC programmato) 2 fattori di rischio; si IAP, ma incompleta: 2 casi

Figura 4. Intervento *intrapartum* adottato nei 64 casi di infezione neonatale in cui le mamme si erano sottoposte allo screening microbiologico antenatale

La percentuale di tamponi effettuati tra i casi di infezione è più bassa di quella generale dell'88,3% e riflette un aspetto importante: c'è un cambiamento in atto nella presentazione della malattia invasiva neonatale da GBS che, in questo studio, ha riguardato una rilevante percentuale di prematuri (circa il 28%) in cui lo screening microbiologico tramite tampone non era stato ancora effettuato. A sostegno di questa affermazione, la non effettuazione dello screening microbiologico tramite tampone vagino-rettale a causa della prematurità ha riguardato il 60% (13 casi) dei 22 casi senza tampone.

Oltretutto, in sei dei 13 parti prematuri non è stato possibile nemmeno effettuare la IAP a causa della precipitosità dell'evento.

Ciò indica che, in questo studio, i principali fattori imputabili all'insorgenza della malattia invasiva neonatale da GBS sono stati:

- Una IAP incompleta, cioè inferiore a 4 ore di somministrazione, o non eseguita spesso a causa di un parto precipitoso, prematuro o cesareo; in misura estremamente inferiore

l'uso di macrolidi a cui il ceppo responsabile della malattia era resistente oppure una via di somministrazione impropria (per via orale).

- Una probabile procedura non ottimale di trattamento dei tamponi per cui alcuni potevano essere in realtà dei falsi negativi per la presenza di GBS, specialmente in caso di colonizzazione "light" della mamma.
- La non somministrazione di IAP, in alcuni casi, pur in presenza di fattori di rischio.

Elaborazione dei dati microbiologici

Sierotipi causa di infezione invasiva neonatale precoce e tardiva

L'ISS ha ricevuto 73 ceppi (87% del totale, escludendo 4 casi diagnosticati solo con il test molecolare e quindi senza ceppo isolato) a dimostrazione di una fattiva collaborazione all'interno dei centri partecipanti tra ginecologi, neonatologi e microbiologi.

La tipizzazione dei ceppi ricevuti ha previsto la determinazione del sierotipo capsulare, uno dei maggiori fattori di virulenza di GBS. Si conoscono a tutt'oggi 10 sierotipi (Ia, Ib, II - IX). È stata utilizzata una tecnica sierologica come il test di agglutinazione al lattice a cui è stata affiancato un saggio molecolare (multiplex PCR) realizzato dal nostro gruppo durante il periodo di studio, recentemente pubblicato e utilizzato oggi come *golden standard* dalla comunità scientifica (4).

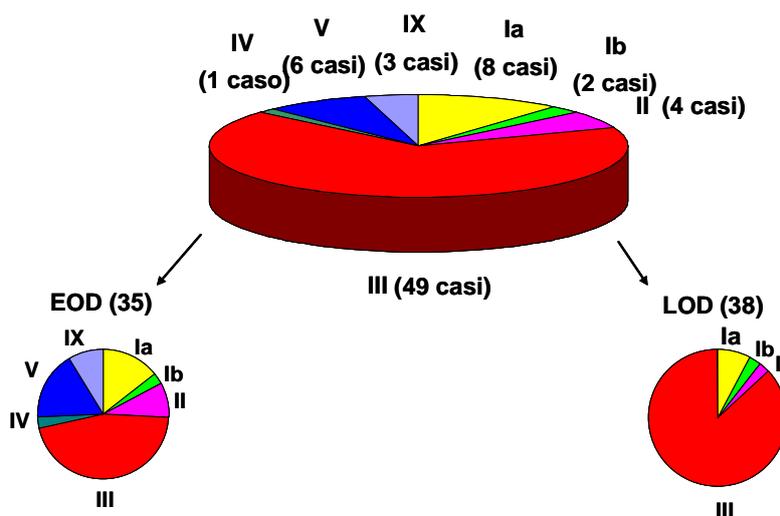


Figura 5. Distribuzione dei sierotipi di streptococco di gruppo B responsabili delle infezioni invasive neonatali (totale 73). EOD: infezione precoce (*early onset disease*); LOD: infezione tardiva (*late onset disease*)

Come si vede dalla Figura 5, esiste un sierotipo predominante, il sierotipo III che è stato responsabile del 67,1% (49 casi) delle infezioni neonatali riscontrate nel periodo di studio ed, in particolare, del 45,7% delle infezioni precoci e l'86,9% delle infezioni tardive.

Sette differenti sierotipi di GBS (Ia, 14,3%; Ib, 2,9%; II, 8,5%; III, 45,7%; IV, 2,9%; V, 17,1%, IX, 8,6%) sono stati responsabili di infezioni precoci, mentre un numero più ristretto di sierotipi è stato responsabile di infezioni tardive (Ia, 7,9%; Ib, 2,6%; II 2,6%; III 86,9%).

Ulteriori analisi di tipizzazione molecolare utilizzando le tecniche della *Pulsed Field Gel Electrophoresis* (PFGE) e *Multi Locus Sequence Typing* (MLST) ha evidenziato che i ceppi di sierotipo III costituiscono una popolazione clonale, descritta anche in altri paesi europei, responsabile della maggior parte delle infezioni neonatali da GBS (5-8).

Sierotipi isolati dai tamponi materni

L'unità ISS ha ricevuto 319 ceppi di GBS isolati dallo screening microbiologico tramite tampone vagino-rettale alla 35^a-37^a settimana di gestazione. I risultati della tipizzazione sono sotto riportati nella figura 6 in confronto con la distribuzione dei sierotipi da infezione neonatale (incluso anche ceppi ricevuti al di fuori dello studio):

Dalla Figura 6 si può evidenziare che la distribuzione dei sierotipi dei ceppi isolati dai tamponi vaginali (mamme portatrici) è simile allo spettro dei sierotipi isolati dalle infezioni precoci (EOD) piuttosto che tardive (LOD). Questo supporta l'ipotesi di una diretta implicazione dei ceppi materni, attraverso una via di trasmissione verticale, nell'insorgenza della malattia invasiva precoce del neonato mentre altri fattori ancora poco noti sono responsabili dell'insorgenza della malattia tardiva di cui il sierotipo III è maggiormente responsabile (8-9).

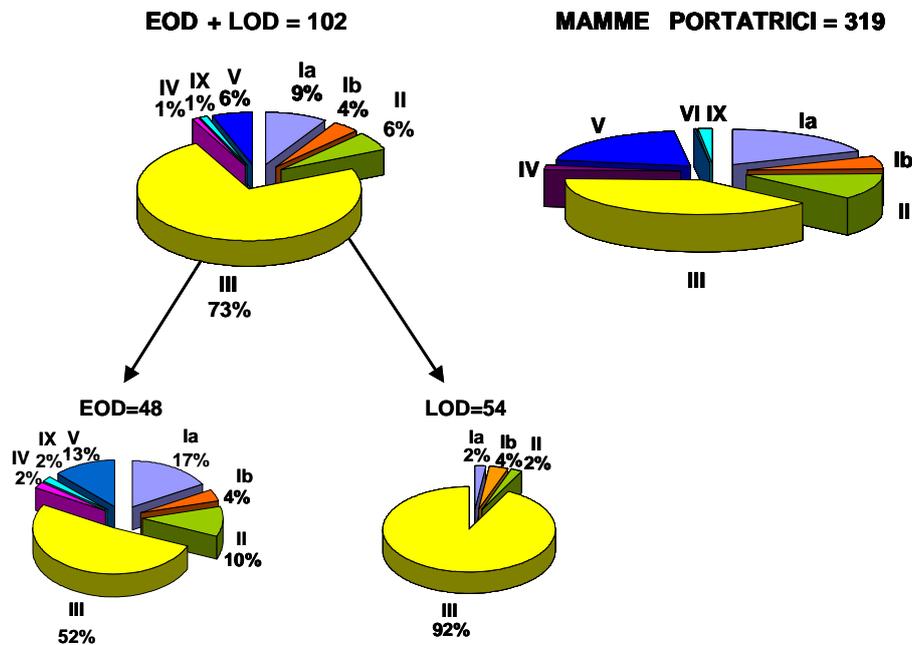


Figura 6. Confronto sulla distribuzione dei sierotipi dei ceppi batterici isolati dai casi di infezione neonatale e dallo screening materno prenatale. EOD: infezione neonatale precoce; LOD: infezione neonatale tardiva

Il 10% e il 14% dei ceppi isolati da infezione neonatale e da mamme portatrici, rispettivamente, sono risultati resistenti agli antibiotici di seconda scelta utilizzati nella profilassi *intrapartum* (macrolidi).

Incidenza della malattia invasiva neonatale da GBS

L'incidenza della malattia invasiva neonatale è stata approssimativamente di 0,43 casi/1000 nati vivi nel 2008 (29 casi su circa 67000 nascite) e di 0,55 casi/1000 nati vivi nel 2009. L'aumento dell'incidenza nel tempo è sicuramente indice di una maggiore consapevolezza diagnostica e suggerisce che il dato reale sia ancora largamente sottostimato.

Stratificando i dati per i centri che hanno segnalato casi di infezione neonatale, le relative incidenze della malattia invasiva neonatale è stata:

Rete Emilia Romagna

anno 2008: incidenza = 0,6 casi/1000 nati vivi

anno 2009: incidenza = 0,57 casi/1000 nati vivi

Trieste

anno 2008: 1 caso su 1800 nati = 0,55 casi/1000 nati vivi

anno 2009: 3 casi su 1810 nati = 1,6 casi/1000 nati vivi

Torino

anno 2009: 5 casi su 7147 parti = 0,7 casi/1000 nati vivi

Milano-Buzzi

anno 2009: 3 casi su 3300 parti = 0,9 casi/1000 nati vivi

Bergamo

anno 2008: 4 casi su 4200 parti = 0,9 casi/1000 nati vivi

anno 2009: nessun caso

Bari

anno 2008: 1 caso su 2115 = 0,47 casi/1000 nati vivi

anno 2009: 1 caso su 2130 = 0,46 casi/1000 nati vivi

Manerbio

anno 2009: 1 caso su 1100 nati = 0,9 casi/1000 nati vivi

Progressi nella capacità microbiologica e clinica degli ospedali

Allo scopo di armonizzare le procedure microbiologiche è stato stabilito che l'identificazione di GBS avvenisse sia con l'utilizzo di tecniche di arricchimento che con l'uso di terreni solidi cromogeni al fine di poterne comparare la sensibilità.

Tutti i centri partecipanti hanno riportato un miglioramento della capacità diagnostica dopo l'introduzione del prelievo sia vaginale che rettale tramite tampone nello screening prenatale delle mamme e l'uso di terreni selettivi per la ricerca microbiologica di GBS. Non tutti i centri hanno potuto utilizzare i terreni cromogeni per tutto il periodo dello studio a causa dell'elevato costo, dichiarando però che la tecnica di arricchimento in brodo e successiva selezione in agar dava comunque risultati soddisfacenti.

In particolare, l'ospedale San Carlo di Milano ha constatato che, mentre nel triennio precedente la positività dei tamponi era 14,9%, dopo l'introduzione dell'arricchimento è stata incrementata al 21,95%. Presso l'ospedale di Torino la percentuale di donne senza tampone nel 2009 si è dimezzato rispetto al 2005 (13% vs 22,4%). Tra le donne che avevano effettuato il tampone il 65,7% (vs, il 10% nel 2005) aveva effettuato anche il tampone rettale. Per quanto riguarda gli esiti del tampone, si è riscontrata una positività totale pari al 21,6%, quasi doppia rispetto al 2005 (13,3%); nell'8% dei casi è risultato positivo solo il prelievo rettale.

L'ospedale Buzzi di Milano ha introdotto lo screening microbiologico con un'aderenza del 95%.

Prima dell'inizio del progetto, presso l'ospedale di Bari il prelievo tramite tampone veniva effettuato a livello del terzo superiore della vagina e il prelievo vagino-rettale o il solo prelievo rettale di norma non erano effettuati. Dopo adesione al protocollo comune la percentuale di colonizzazione delle gravide è passata dal 10% al 24,2% di cui il 58,7% era colonizzata a livello vaginale e rettale, 21,5% solo a livello rettale e 19,8% solo a livello vaginale.

Anche nell'Emilia Romagna, regione dove la sorveglianza è stata attivata già in anni precedenti il presente studio, è stata osservata una maggiore attenzione diagnostica, testimoniata dalla rilevazione delle infezioni in centri che prima non identificavano casi di malattia tardiva. Da notare, nessun nato è deceduto negli anni 2007-2010 per infezione tardiva da GBS, rispetto ai 4 decessi occorsi negli anni 2003-2006.

A fronte di 56 casi di infezione neonatale riportati nel triennio precedente attraverso l'analisi delle cartelle cliniche ad inizio progetto, la sorveglianza attiva di questo studio ha presentato un incremento del 63% dei casi segnalati.

Questo incremento ha riguardato soprattutto le segnalazioni dei casi di infezione tardiva (45 casi rispetto ai 12 segnalati nel triennio precedente). L'aumento considerevole dei casi segnalati è dovuto a un maggiore utilizzo di emocolture e rachicentesi prima del trattamento terapeutico del neonato.

Bibliografia

1. CDC. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC. *MMWR* 2002; 51:RR-11.
2. CDC. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR* 2010;59:RR-10.
3. Creti R, Orefici G, Unità Operative. Progetto ISS-CCM: valutazione delle infezioni neonatali precoci e tardive da streptococco di gruppo B (GBS) nel nostro paese e dei sierotipi circolanti causa di malattia - elaborazione dei questionari sui protocolli per la profilassi e la diagnosi. *Atti del 36° Congresso Nazionale della Società Italiana di Microbiologia*. Roma, 12-15 Ottobre 2008.
4. Imperi M, Pataracchia M, Alfaroni G, Baldassarri L, Orefici G, Creti R. A multiplex PCR assay for the direct identification of the capsular type (Ia to IX) of *Streptococcus agalactiae*. *J Microbiol Methods* 2010;80:212-4.
5. Creti R, Berardi A, Gherardi G, Imperi M, Baldassarri L, Pataracchia M, Orefici G. Infezioni neonatali da GBS: risultati di uno studio pilota in Emilia Romagna. *Atti del 35° Congresso Nazionale della Società Italiana di Microbiologia*. Catania, 30 Settembre - 3 Ottobre 2007.
6. Creti R, Berardi A, Gherardi G, Imperi M, Baldassarri L, Pataracchia M, Recchia S, Orefici G. Group B Streptococcus (GBS) neonatal infections: virulence characteristics and molecular epidemiology of strains from a pilot study in Italy. *Atti del XVII Lancefield International Symposium on Streptococci and Streptococcal Diseases (LISSSD)*. Porto Heli, Grecia, 22-26 giugno 2008.
7. Gherardi G, Imperi M, Berardi A, Pataracchia M, Baldassarri L, Orefici G, Dicuonzo G, Creti R. Fattori di virulenza e epidemiologia molecolare di ceppi di GBS da infezione neonatale invasiva in Emilia Romagna, 2005-2008. *Atti del 36° Congresso Nazionale della Società Italiana di Microbiologia*. Roma, 12-15 Ottobre 2008.
8. Imperi M, Gherardi G, Berardi A, Baldassarri L, Pataracchia M, Dicuonzo G, Orefici G, Creti R. Invasive neonatal GBS infections from an area based surveillance study in Italy. *Clinical Microbiology and Infection*. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03479.x

9. Creti R, Imperi M, Pataracchia M, Alfarone G, Orefici G, the italian GBS working group, Baldassarri L. (2009) GBS serotypes from invasive neonatal disease or maternal carriage. The italian experience. *Atti dell' European Workshop: Current insights into group B Streptococcal Diseases*. Larnaca, Cipro 27-28 Maggio 2009.
10. Creti R, Imperi M, Gherardi G, Berardi A, Pataracchia M, Orefici G, Alfarone G, Pittiglio V, Recchia S, Dicuonzo G, Baldassarri L. Molecular Epidemiology of Group B Streptococcus Strains Isolated from Invasive Neonatal Infections and Pregnant Women in Italy. *Atti del 10th International Conference on Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics of Infectious Diseases*. Amsterdam, 3-5 Novembre 2010.

ALLEGATO 1 - Questionario di carattere clinico

Progetto ISS-CCM sulle infezioni neonatali da Streptococco di gruppo B (GBS)
*Il presente questionario serve per raccogliere i dati relativi ai passati 3 anni
 sull'incidenza di infezioni da GBS negli ospedali partecipanti*

Ospedale di Provincia ()

Reparto di Tel.....

Medico referente dr..... e-mail tel.....

- 1) Quanti nati avete avuto negli anni 2004-2006 nel vostro centro?
 A termine Pretermine (< 37 settimane)
- 2) Seguite linee guida per la profilassi dell'infezione da SGB? Sì..... No.....
 (se sì, dall'anno.....) Avete una procedura scritta? Sì..... No.....
- 3) I medici dell'equipe si comportano uniformemente? Sì..... No.....
- 4) Basate il vostro approccio su:
 - a) Screening culturale di tutte le partorienti con tamponi eseguiti:
 - una sola volta in gravidanza (a settimane
 - più volte " (" "
 - b) Linee guida (opzione 1) proposte dal CDC nel 1996 (figura 1)
 - c) Trattamento delle gravide in presenza di *fattori di rischio* (tab.1), senza eseguire tamponi (opzione 2 del CDC 1996)
 - d) Screening con tamponi, ma utilizzando i fattori di rischio quando il tampone non è noto
- 5) Quante gestanti fanno tamponi in gravidanza?(.....%)
 il dato è stato conteggiato? Sì..... No.....
 Quante donne al momento del parto hanno la documentazione dei tamponi eseguiti?
 < 25%..... > 25 < 50% > 50 < 75% > 75%.....
 il dato è stato conteggiato? Sì..... No.....
- 6) In quale sede vengono raccolti i tamponi materni? Terzo inferiore della vagina.....
 Terzo medio della vagina Retto..... Altro
- 7) Abitualmente le donne, anche se hanno effettuato tamponi in gravidanza, li ripetono al momento del parto? Sì No.....
- 8) Se fate la profilassi antibiotica materna *intrapartum*, quale antibiotico viene usato?
 Ampicillina..... Penicillina.....
 Altro (.....)

- 9) Somministrato ogni quante ore?
Ogni 4 ore Ogni 6 ore..... Ogni 8 ore..... Ogni 12 ore.....
- 10) Qual è la proporzione di madri colonizzate (N. colonizzate/totale gravide)?
“ “ neonati “ (“ “ / “ neonati)?
- 11) Per quali indicazioni si eseguono tamponi sul I neonato ricoverato al nido?
Fattori di rischio..... Colonizzazione materna
Presenza di liquido amniotico tinto..... Sintomi..... Altro
- 12) Quali tamponi si eseguono sul neonato?
Auricolare Nasofaringeo..... Succo gastrico..... Urina
Altro (.....)
- 13) Negli anni 2004-2006, qual è stata l'incidenza di sepsi da SGB accertate (segni clinici + emocoltura e/o liquor positivi)
(Inborn N.; Outborn N.)
- 14) Sapete quante infezioni da SGB ad esordio tardivo (cioè dopo il 7° giorno di vita) ci sono state nel 2004-2006 nel vostro reparto neonatale o pediatrico?
Sì (Numero)..... No.....
- 15) Nel neonato asintomatico, con fattori di rischio infettivo, con profilassi antibiotica incompleta o non fatta ed età gestazionale ≥ 35 settimane vengono eseguiti:
Tamponi di superficie Sì..... No.....
Emocoltura Sì..... No.....
- 16) Associate esami ematici? Sì..... No.....
Se sì, quali? PCR Globuli bianchi
Rapporto neutrofili immaturi/totali..... Altro (specificare.....)
- 17) Nel caso di profilassi antibiotica materna intrapartum completa (≥ 2 dosi), neonato asintomatico ed età gestazionale ≥ 35 settimane:
non eseguite accertamenti o terapie, ma fate solo la valutazione clinica Sì.... No.....
eseguite accertamenti (.....) o terapie (.....) per giorni
- 18) Trattate i neonati colonizzati? Sì.... No.....
Se sì, con quale antibiotico?
Per quale via? OS IM.... EV Per quanto tempo?
- 19) Eseguite sempre l'emocoltura prima di iniziare il trattamento antibiotico? Sì.... No.....
- 20) Trattate con antibiotico i neonati per il solo liquido amniotico tinto? Sì.... No.....
- 21) A che ora di vita viene dimesso il bambino colonizzato?
36 h ... 48 h... 72 h ... oltre 72 h.....

N.B.: In caso di risposte multiple, barrare quelle che interessano

Tabella 1. Fattori di rischio ostetrici responsabili delle sepsi precoci da GBS (da Centers for Disease Control, MMWR 1996, 45 (RR7);1-24)

<ol style="list-style-type: none"> 1. Precedente neonato con infezione invasiva da SGB 2. Febbre materna ($\geq 38^\circ$) in prossimità del parto 3. Rottura prolungata delle membrane (≥ 18 ore) 4. Nascita pretermine (≤ 37 settimane)* 5. Batteriuria da SGB durante la gravidanza <p>* Inizio del travaglio e/o rottura delle membrane prima di 37 settimane complete di gestazione</p>
--

Vi sono altri fattori di rischio che prendete in considerazione per il trattamento intrapartum?.....

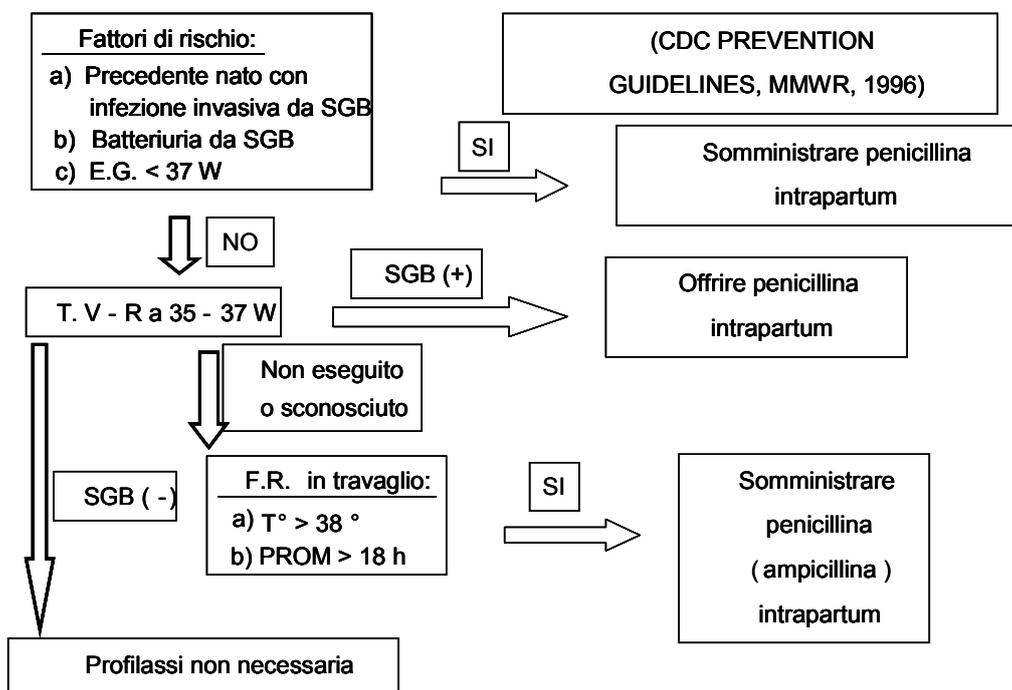


Figura 1. Linee guida per la profilassi dello SGB secondo il CDC (MMWR, 2002)

Data / /

ALLEGATO 2 - Questionario microbiologico



Progetto ISS-CCM infezioni neonatali da Streptococco di gruppo B (GBS).

QUESTIONARIO LABORATORI

Ospedale di Provincia ()

Laboratorio di Laboratorista referente dr.

e-mail Tel

1) Quanti tamponi per ricerca *S. agalactiae* nella gravida vengono annualmente processati nel tuo laboratorio?

Vaginali

Vagino-rettali*

* qualora non risulti possibile ricavare il numero esatto si prega fornire la percentuale indicativa rispetto al numero dei t. vaginali

2) Quale terreno di trasporto viene utilizzato?

3) Dove viene seminato il tampone?

Terreno solido (specificare quale/i

Terreno liquido (specificare quale

Entrambi (specificare quali

6) Dopo quante ore viene generalmente refertato un esito negativo?

7) Dopo quante ore viene generalmente refertato un esito positivo?

8) Vengono usate metodiche di diagnosi molecolare? Si..... No.....
Solo in alcuni casi (specificare quali).....

9) Ricevete regolarmente emocolture raccolte in neonati? Si..... No.....

10) Ricevete regolarmente tamponi dal neonato? Si..... No.....
Di che tipo? (specificare).....

11) Ricevete regolarmente emocolture raccolte in lattanti? Si..... No.....

12) Ricevete liquor culture raccolte in neonati/lattanti? Si..... No.....

Data / /

LA RETE DI SORVEGLIANZA DELLE INFEZIONI DA STREPTOCOCCO β EMOLITICO DI GRUPPO B IN EMILIA ROMAGNA

Alberto Berardi (a), Licia Lugli (a), Cecilia Rossi (a), Sara Fornaciari (a), Mariachiara China (b), Roberta Creti (c), Lucilla Baldassarri (c), Claudia Venturelli (d), Maria Federica Pedna (e), Matilde Ciccia (f), Claudia Di Carlo (g), Simona Pedori (h), Laura Serra (i), Laura Sabatini (l), Maria Rita Rossi (m), Filippo Ferrari (d), Maria Luisa Bidetti (n), Fabrizio Ferrari (a), e il Gruppo per la Prevenzione delle infezioni da GBS della Regione Emilia-Romagna

- (a) *UO Terapia Intensiva Neonatale, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena*
- (b) *Unità Operativa di Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale Infermi, Rimini*
- (c) *Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, Istituto Superiore di Sanità, Roma*
- (d) *Laboratorio di Microbiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena*
- (e) *Laboratorio Analisi Microbiologia, Area Vasta Romagna, Azienda USL, Cesena*
- (f) *Unità Operativa di Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale Maggiore, Bologna*
- (g) *Laboratorio di Microbiologia, Ospedale Monte Catone, Imola*
- (h) *Unità Operativa di Terapia Intensiva Neonatale, Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia*
- (i) *Unità Operativa di Pediatria, Ospedale Montecatone, Imola*
- (l) *Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale S Maria delle Croci, Ravenna*
- (m) *Laboratorio Microbiologia, Ospedale S Anna, Ferrara*
- (n) *Unità Operativa di Pediatria, Ospedale Civile, Guastalla*

Introduzione

Lo streptococco beta emolitico di gruppo B (SGB) è tuttora la principale causa di severe infezioni batteriche (sepsi, meningiti, polmoniti) nel neonato e nel lattante (1).

L'infezione colpisce i nati durante la prima settimana di vita (infezione precoce, *early-onset* o EOD), nel 90% dei casi entro le prime 12 ore (2). L'EOD determina sepsi senza localizzazione o polmonite, più raramente meningite; si trasmette per via verticale ed è frequentemente associata a complicazioni ostetriche materne.

L'infezione può manifestarsi dopo la prima settimana di vita (infezione tardiva, *late-onset* o LOD) e generalmente non si associa a complicazioni materne. In circa metà dei casi la colonizzazione neonatale da SGB avviene verticalmente già al momento del parto; nell'altra metà il neonato contrae lo SGB per via orizzontale da fonti non materne (trasmissione nosocomiale o da portatori asintomatici in comunità). La LOD determina meningiti, sepsi o più raramente infezioni focali dell'apparato osteoarticolare.

Negli Stati Uniti l'infezione precoce colpisce da 0,76 a 5,4/1.000 nati vivi (3), ma la maggior parte delle infezioni può essere prevenuta somministrando nelle donne a rischio durante il travaglio antibiotici endovena (chemoprofilassi *intrapartum* o IAP). Dopo l'adozione di strategie preventive l'incidenza di EOD è diminuita drammaticamente negli ultimi 15 anni negli Stati Uniti (da 1,7 a 0,34-0,37/1.000 nati vivi) mentre l'infezione tardiva è rimasta sostanzialmente invariata e attualmente si aggira intorno allo 0,35/1.000 (4).

L'epidemiologia dell'infezione da SGB in Italia è ancora poco conosciuta.

In Emilia-Romagna è attiva dal 2003 una rete di segnalazione che monitorizza l'incidenza dell'infezione e ne caratterizza gli aspetti clinici. In tale regione è stata adottata una strategia preventiva basata sullo screening colturale universale (a 35-37 settimane di gestazione).

Scopo del presente lavoro è: 1) descrivere l'andamento e le caratteristiche delle EOD e LOD durante gli anni 2003-2010; 2) valutare le opportunità perse di prevenzione dell'EOD; 3) caratterizzare le infezioni precoci insorte in nati da madre sottoposta a profilassi, per migliorare l'approccio sul nato a rischio.

Materiali e metodi

La rete dell'Emilia-Romagna comprende tutti i laboratori, punti nascita e reparti pediatrici. Vengono segnalati i casi di positività colturale su sangue e/o liquor in neonati e lattanti con età inferiore ai 3 mesi. La scheda di rilevazione fornisce informazioni su fattori di rischio, colonizzazione materna in gravidanza, parto, effettuazione della profilassi *intrapartum*, accertamenti eseguiti nel neonato, tipologia ed epoca di esordio dei sintomi neonatali, trattamenti antibiotici e di supporto, sensibilità del germe agli antibiotici.

Dall'anno 2008 il 75% circa dei centri della regione adotta un protocollo per il nato asintomatico parzialmente divergente dalle raccomandazioni del CDC (5). Il nato con età gestazionale ≥ 35 settimane e profilassi inadeguata viene osservato frequentemente (8 controlli clinici nelle prime 48 ore). Lo screening settico (conta dei globuli bianchi ed emocoltura) viene effettuato solo se sono presenti almeno 2 fattori di rischio o se la madre è affetta da febbre *intrapartum* o corioamnionite.

È stato studiato il periodo compreso tra il 1° gennaio 2003 e il 31 dicembre 2010. Dall'anno 2005 ogni ceppo di SGB isolato da cultura profonda viene inviato all'Istituto Superiore di Sanità per la caratterizzazione.

Definizioni

Batteriemia: positività dell'emocoltura in assenza di segni clinici

Sepsi: positività dell'emocoltura e segni clinici di sepsi

Meningite: segni clinici associati a: positività della polymerase chain reaction o positività della coltura liquorale; oppure positività dell'emocoltura e pleiocitosi liquorale (> 30 GB e < 45 GR).

Profilassi adeguata: profilassi *intrapartum* con penicillina, ampicillina o cefazolina somministrate almeno 4 ore prima del parto.

Risultati

Tra gennaio 2003 e dicembre 2010 abbiamo avuto in regione 310.241 nati (la stima dell'anno 2010 è ancora ipotetica e basata su quella dell'anno 2009).

Durante il periodo si sono registrati 81 casi di infezione precoce e 100 casi di infezione tardiva. L'andamento è riportato nella Figura 1, mentre nella Tabella 1 sono riportati i casi per singolo anno.

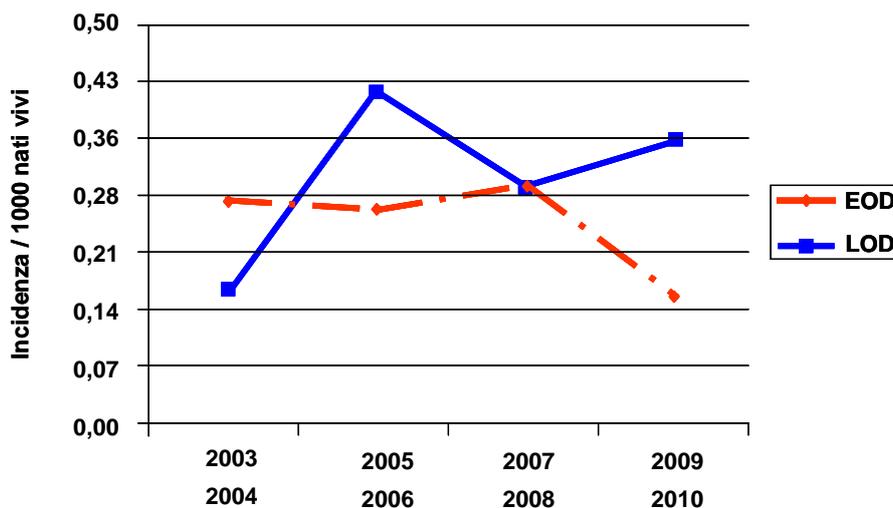


Figura 1. Andamento delle infezioni precoci e tardive durante il periodo in studio

Tabella 1. Casi di infezioni precoci e tardive registrati in Emilia-Romagna per anno (2003-2010)

Anno	EOD	LOD
2003	13	7
2004	8	6
2005	10	15
2006	11	18
2007	13	11
2008	12	13
2009	4	18
2010	10	12
Casi totali	81	100

Come si nota, nell'ultimo biennio le infezioni precoci si sono dimezzate (passando da 0,28 a 0,14 casi/ 1000 nati), mentre le infezioni tardive (passate da 0,14 a 0,36 casi /1000 nati) sembrano avere un trend fluttuante.

Infezioni precoci

Sono stati diagnosticati 81 casi, di cui 21 (25,9%) in nati pretermine e 60 in nati a termine (74,1%). Sessantacinque erano sepsi (di cui 4 con meningite), 16 erano batteriemie, 3 erano meningiti senza sepsi. La rachicentesi è stata effettuata solo in 34 (42,0%) su 81 nati.

Screening materno: Tra le 60 madri dei nati a termine, 7 (11,7%) non avevano effettuato lo screening culturale antenatale. Tra le 53 donne sottoposte a screening, ben 36 (67,9%), erano negative. Tra le 21 donne con parto pretermine (6 con età gestazionale \geq 34 settimane) 12 (57,1%) non avevano informazioni sullo stato antenatale e 7 avevano un tampone positivo raccolto in prossimità del parto.

Profilassi intrapartum: era stata somministrata a 13 donne, 9 delle quali (69,2%) erano a termine. Dieci delle 13 presentavano anche uno o più fattori di rischio e 10 partorivano con taglio cesareo urgente. In 7 casi erano stati usati antibiotici diversi da penicillina/ampicillina. La durata della profilassi con penicillina/ampicillina era superiore a 4 ore in 3 soli casi (Tabella 2). Quattro dei 13 neonati non avevano sintomi (batteriemia) e il prelievo era stato ottenuto per fattori di rischio o profilassi incompleta. Otto avevano sintomi già alla nascita.

Tabella 2. Casi di infezione precoce nonostante la profilassi *intrapartum*: dose, tempo e agenti somministrati durante il travaglio (modificata da Berardi A 2011)

Caso	PN gr (EG, st)	FR	Antibiotico (dose)	Sommin *	Dose iniziale di carico	Diagnosi	Violazione del protocollo
1	2730 (36)	P	Azitromicina (1) §	1	500 mg	Batteriemia	ANSP
2	3650 (40)	F	Azitromicina (1) §	4	500 mg	Batteriemia	ANSP
3	3775 (40)	B	Azitromicina (1) §	3	500 mg	Batteriemia	ANSP
4	745 (24)	P, B	Ampicillina (1)	2	2 gr	Sepsi/ Polmonite	/
5	1900 (32)	P, ROM	Cefazolina (1)	0 ¥	2 gr	Sepsi	/
6	2140 (33)	P, B, ROM	Ampicillina (1)	3	2 gr	Batteriemia	/
7	2710 (38)	/	Clindamicina (1) §§	3	900 mg	Sepsi, AE	/
8	2920 (39)	F, ROM	Ampicillina (2)	5	2 gr	Sepsi, Polmonite	/
9	3210 (40)	/	Ampicillina (1)	4	2 gr	Sepsi, Asfissia perinatale	/
10	3270 (42)	F	Ampicillina (2)	8	2 gr	Sepsi	/
11	3400 (40)	F	Ampicillina	0 ¥	2 gr	Sepsi, Polmonite	/
12	3215 (40)	F, ROM	Eritromicina (2) §§	10	600 mg	Sepsi	ASR
13	3730 (40)	F	Eritromicina (1)	2	600 mg	Sepsi	ASR

* ore complete prima del parto; **PN**=peso alla nascita; **EG**=età gestazionale; **st**=settimane; **FR**=fattori di rischio; **P**=prematùrità; **ROM**=rottura prolungata delle membrane (> 18 ore); **B**=batteriuria; **F**=febbre *intrapartum*; **ANSP**=Agente non specificato dal protocollo; **AE**=atresia esofagea; **ASR**=antibiotico a spettro ristretto; § sensibilità all'azitromicina non determinata; ¥ <30 minuti; §§ SGB resistente.

Outcome: sedici neonati (19,8%) sono stati ventilati meccanicamente, mentre 13 (16,0%) hanno ricevuto trattamento con amine simpaticomimetiche. Sei nati (7,4%) sono deceduti e 5 erano pretermine.

Infezioni tardive

Nel periodo in studio sono stati osservati 100 casi di infezione tardiva, 32 delle quali (32%) in nati pretermine (2 delle quali sono state ricorrenti). Sono state diagnosticate 91 sepsi (di cui

27 con meningite e 7 con infezione focale) e 9 meningiti senza sepsi. La rachicentesi è stata eseguita solo in 60 soggetti.

Screening materno e profilassi intrapartum: Tra le 58 madri dei nati a termine con screening prenatale, 16 (27,6%) erano positive per SGB. Tra le 32 madri di nati pretermine, 24 (75%) non avevano informazioni sullo stato prenatale, mentre 2 erano positive. Trentuno madri (31%) hanno ricevuto profilassi *intrapartum* (19 erano a termine e 12 pretermine) e questa era adeguata in 19 donne (61,2%).

Outcome: La ventilazione meccanica è stata effettuata in 25 casi e le amine sono state somministrate per il sostegno del circolo in 9 casi. In 16 casi (16%) sono state evidenziate lesioni cerebrali alla dimissione mentre 4 soggetti (4%) sono deceduti.

Un confronto tra le infezioni precoci e quelle tardive è riportato nella Tabella 3.

Tabella 3. Confronto tra le infezioni precoci e tardive durante il periodo in studio

Caratteristiche	EOD n (%)	LOD n (%)	P
Neonati con infezione	81	100	
Nati pretermine	21 (25,9)	32 (32,0)	NS
Nati a termine	60 (70,1)	68 (68,0)	NS
Meningiti	7 (20,6)	36 (36,0)	0,0005*
Infezioni focali	0	7 (7,0)	0,0413
Ventilazione meccanica	16 (19,8)	25 (25,0)	NS
Utilizzo di catecolamine	13 (16,0)	9 (9,0)	NS
Lesioni cerebrali alla dimissione	5 (6,2)	16 (18,0)	0,0689
Deceduti	6 (7,4)	4 (4,0)	NS

* Il calcolo è stato effettuato solo sui 34 nati con EOD e 60 nati con LOD che hanno effettuato la rachicentesi

Discussione

La diminuzione delle infezioni precoci osservata nell'ultimo biennio è probabilmente dovuta a un miglioramento delle strategie di prevenzione; infatti, molti centri hanno incrementato lo screening vagino-rettale e il numero di donne a rischio trattate.

Alla riduzione del numero dei casi diagnosticati di EOD potrebbe comunque aver contribuito in piccola parte anche il fatto che, in accordo con il nuovo protocollo, molti centri non eseguono la conta dei bianchi e le emocolture nei nati asintomatici a minor rischio. Le batteriemie degli ultimi 2 anni potrebbero essere perciò sottostimate.

La quasi totalità ($\approx 90\%$) delle madri dei nati a termine con EOD era stata screenata prima del parto. Tuttavia circa il 70% di queste madri erano falsamente negative. Per lo più le colture erano subottimali, cioè prelevate in sede vaginale (piuttosto che vagino-rettale) e/o coltivate in terreni di coltura non specifici per lo SGB. La negatività del tampone materno fornisce al clinico una falsa rassicurazione e può perciò ritardare la diagnosi. Questa alta proporzione di nati da madre con falsa negatività dello screening è riportata anche negli Stati Uniti, dopo l'adozione dello screening universale (6, 7). Lo screening culturale richiede perciò grande attenzione in ognuno dei momenti (accuratezza del prelievo, uso di metodiche culturali appropriate) che portano all'identificazione delle gravide colonizzate, altrimenti le portatrici vengono sottostimate (8)

La profilassi è più sicura quando si usano penicillina, ampicillina o cefazolina (4). L'analisi dei nati con infezione precoce nonostante antibiotici in travaglio mostra infatti come fossero più a rischio quelli che avevano ricevuto antibiotici diversi da penicillina/ampicillina o con un

intervallo < 4 ore. Erano più esposti anche quei nati che avevano uno o più fattori di rischio ostetrici o che nascevano con taglio cesareo urgente. In ogni caso, tutti i nati con sepsi presentavano sintomi già alla nascita (9).

Anche alla luce di questi dati, già dall'anno 2008 abbiamo cambiato l'approccio sul nato a rischio. Ciò ha portato a una significativa riduzione del numero di prelievi e terapie antibiotiche nei neonati a termine o moderatamente pretermine, senza diagnosticare casi in ritardo. Questo aspetto è molto importante, in quanto poco si sa relativamente dell'impatto delle precedenti linee guida del CDC (5) sull'abuso di esami e terapie nei neonati a rischio. Due studi effettuati negli Stati Uniti forniscono risultati discordanti. In uno studio il 3,7% dei nati con età gestazionale ≥ 37 settimane ricevevano antibiotici per escludere la sepsi.

In un campione di nati proveniente da 11 centri dell'Emilia-Romagna (anno 2005), circa il 4,5% dei nati riceveva antibiotici durante la prima settimana di vita, ma solo il 2,5% di essi presentava segni di sepsi, mentre il restante 2% aveva soltanto alterazioni dei markers di infezione. In alcuni casi gli antibiotici venivano somministrati impropriamente, senza nemmeno effettuare screening settico oppure senza evidenza di infezione in atto.

Le infezioni tardive mostrano un trend fluttuante. La bassa incidenza dei primi anni è probabilmente dovuta a una sottostima durante i primi 2 anni di monitoraggio (minor numero di casi intercettati nei reparti pediatrici, a causa di una carenza nella rete di segnalazione).

Se si escludono i primi 2 anni, il trend delle LOD sembra sostanzialmente stabile, mentre quello delle EOD rimane in calo.

Le meningiti sono significativamente più frequenti nelle LOD rispetto alle EOD. Ciò potrebbe spiegare la maggiore frequenza di lesioni cerebrali alla dimissione. Comunque, tanto le meningiti precoci, quanto quelle tardive potrebbero essere state sottostimate, perché solo il 51,9% dei nati di questa popolazione ha effettuato la rachicentesi. Le meningiti da SGB hanno purtroppo esiti in circa la metà dei casi (10), sono perciò ancora uno dei maggiori problemi dopo l'adozione di strategie preventive.

Infine, non vi è differenza tra EOD e LOD per ventilazione meccanica o uso di amine simpatico mimetiche. Comunque, tale confronto è forse improprio, perché la quasi totalità dei nati con EOD trattati già alla nascita erano pretermine (11), a maggior rischio perciò di ricevere supporto respiratorio o cardiovascolare indipendentemente dall'infezione da SGB.

In conclusione, la nostra strategia ha progressivamente ridotto l'incidenza delle EOD.

Abbiamo cambiato il nostro approccio sul nato asintomatico a rischio con profilassi inadeguata, anche alla luce dei dati ottenuti durante il periodo di monitoraggio. Ciò ha permesso di ridurre i prelievi e le terapie antibiotiche senza ritardi diagnostici.

Nell'ultimo biennio le EOD rappresentano meno della metà dei casi di LOD, che sono più gravi e determinano più frequentemente meningite o lesioni cerebrali alla dimissione.

Bibliografia

1. Edwards MS, Baker CJ. Group B Streptococcal infections. In: Remington JS, Klein JO (Ed.). *Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 5th ed.* Philadelphia: Philadelphia Saunders Publications; 2005. p. 1091-1156.
2. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Guideline Number 36: *Prevention of early onset neonatal group B Streptococcal disease.* 2003. Disponibile all'indirizzo: <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/uploaded-files/GT36.GroupBStrep2003.pdf>; ultima consultazione 3/4/11.
3. Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. Risk factors for early-onset group B streptococcal sepsis: estimation of odds ratios by critical literature review. *Pediatrics* 1999;103:e77.

4. Verani JR, McGee L, Schrag SJ; Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR-10):1-36.
5. Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: Revised guidelines from CDC. *MMWR* 2002;51:1-22.
6. Puopolo KM, Madoff LC, Eichenwald EC. Early-onset group B streptococcal disease in the era of maternal screening. *Pediatrics* 2005;115:1240-6.
7. Van Dyke MK, Phares CR, Lynfield R, Thomas AR, Arnold KE, Craig AS, Mohle-Boetani J, Gershman K, Schaffner W, Petit S, Zansky SM, Morin CA, Spina NL, Wymore K, Harrison LH, Shutt KA, Baretta J, Bulens SN, Zell ER, Schuchat A, Schrag SJ. Evaluation of universal antenatal screening for group B streptococcus. *New England J Med* 2009;360:2626-36.
8. Towers CV, Rumney PJ, Asrat T, Preslicka C, Ghamsary MG, Nageotte MP. The accuracy of late third-trimester antenatal screening for group B streptococcus in predicting colonization at delivery. *Am J Perinatol* 2010;27:785-90.
9. Glasgow TS, Speakman M, Firth S, James B, Byington CL, Young PC. Clinical and economic outcomes for term infants associated with increasing administration of antibiotics to their mothers. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007;21:338-46.
10. 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;323:533-6.
11. Berardi A, Lugli L, Baronciani D, Rossi C, Ciccina M, Creti R, Gambini L, Mariani S, Papa I, Tridapalli E, Vagnarelli F, Ferrari F; GBS Prevention Working Group of Emilia-Romagna. Group B Streptococcus early-onset disease in Emilia-Romagna: review after introduction of a screening-based approach. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:115-21.

Partecipanti al Gruppo per la Prevenzione delle Infezioni da Streptococco B della regione Emilia-Romagna

Albarelli A, Nido-Ostetricia, Ospedale S Maria, Borgo Taro; **Baronciani D**, Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria, CeVEAS, Modena; **Bacchi Modena A**, Clinica Ostetrica, Ospedale Policlinico, Parma; **Baroni M**, Pediatria, Ospedale S Anna, Castelnuovo Monti; **Benini F**, Laboratorio di Microbiologia, Ospedale S Maria Croci, Ravenna; **Bertelli M**, Microbiologia, Ospedale G da Saliceto, Piacenza; **Biasini A**, TIN, Ospedale M Bufalini, Cesena; **Bidetti ML**, Pediatria, Ospedale Civile, Guastalla; **Borghini A**, Pediatria, Ospedale B Ramazzini, Carpi; **Calanca F**, Microbiologia, Ospedale Maggiore, Bologna; **Camerlo F**, Pediatria, Ospedale del Delta, Ferrara; **Campanile A**, Pediatria, Ospedale Bentivoglio; **Casula F**, Microbiologia, Ospedale Policlinico, Parma; **Cassani C**, Microbiologia, Ospedale Monte Catone, Imola; **Chiarabini R**, Ospedale G da Saliceto, Piacenza; **Chiossi C**, Pediatria, Ospedale Civile, Sassuolo; **Ciccina M**, TIN, Ospedale Maggiore, Bologna; **Cigarini A**, Nido, Ospedale C Magati, Scandiano; **Cipolloni P**, Microbiologia, Ospedale M Bufalini, Cesena; **Colla R**, Ospedale Civile, Guastalla; **Contiero R**, TIN, Ospedale S Anna, Ferrara; **Cornale M**, Pediatria, Osp SS. Annunziata, Cento; **Dalla Casa P**, Pediatria, Ospedale Morgagni-Pierantoni, Forlì; **De Carlo L**, Pediatria, Ospedale del Delta, Ferrara; **De Sanctis V**, Pediatria, Ospedale S Anna, Ferrara; **Di Carlo C**, Microbiologia, Ospedale Monte Catone, Imola; **Di Grande E**, Pediatria, Ospedale Civile, Sassuolo; **Dodi I**, Pediatria, Ospedale Policlinico, Parma; **Dozza A**, Pediatria, Ospedale Maggiore, Bologna; **Facchinetti F**, Clinica Ostetrica, Ospedale Policlinico, Modena; **Farinatti MT**, Microbiologia, Ospedale del Delta, Ferrara; **Ferrari M**, Clinica Ostetrica, Ospedale Policlinico, Modena; **Ferraroni E**, Nido, Ospedale Franchini, Montecchio E; **Falcioni F**, Pediatria, Ospedale Infermi, Rimini; **Galuppi E**, Microbiologia, Ospedale S Orsola, Bologna; **Gambini L**, TIN, Ospedale Policlinico, Parma; **Gentili A**, TIP, Ospedale S. Orsola, Bologna; **Groppi A**, Ospedale di Pavullo; **Guidi B**, Pediatria, Ospedale di Pavullo; **Lanari M**, Pediatria, Ospedale Montecatone Imola; **Lenzi L**, Microbiologia, Ospedale Civile Costa, Porretta Terme;

Leonardi R, Microbiologia, Ospedale di Pavullo; **Magnani C**, Pediatria, Ospedale Maggiore Bologna; **Mandrioli G**, Pediatria, Ospedale SS. Annunziata, Cento; **Mariani S**, TIN, Ospedale M Bufalini, Cesena; **Mazza C**, Microbiologia Ospedale Bentivoglio; **Memo L**, Ospedale S Martino, Belluno; **Minelli P**, Pediatria, Ospedale Bentivoglio; **Matteucci M**, Laboratorio di Microbiologia, Ospedale Morgagni-Pierantoni, Forlì; **Morini MS**, Pedaitria, Ospedale Morgagni Pierantoni, Forlì; **Moro ML**, Agenzia Sanitaria Regione Emilia-Romagna, Bologna; **Nasi S**, Laboratorio di Microbiologia, Ospedale di Vaio, Fidenza; **Palmieri R**, Nido, Ospedale C Magati, Scandiano; **Papa I**, TIN, Ospedale Infermi, Rimini; **Pedna MF**, Laboratorio di Microbiologia, Ospedale S Maria Croci, Ravenna; **Pedretti E**, Pediatria, Ospedale Civile, Fiorenzuola; **Perrone A**, Pediatria, Ospedale Civile Costa, Porretta Terme; **Piccinini GC**, Pediatria, Ospedale S Maria delle Croci, Ravenna; **Piepoli M**, Pediatria, Ospedale G da Saliceto, Piacenza; **Pilato MB**, Pediatria, Ospedale di Vaio, Fidenza; **Piscina A**, Microbiologia, Ospedale S Maria, Borgo Taro; **Polese A**, Microbiologia, Ospedale S Anna, Castelnuovo Monti; **Preti P**, Pediatria, Ospedale Civile Costa, Porretta Terme; **Ragni L**, Cardiologia Pediatrica, Ospedale S. Orsola Bologna; **Ramilli M**, Microbiologia, Ospedale B Ramazzini, Carpi; **Razzaboni C**, Microbiologia, Ospedale SS. Annunziata, Cento; **Rizzo N**, Clinica Ostetrica, Ospedale S Orsola, Bologna; **Rossi MR**, Microbiologia, Ospedale S Anna, Ferrara; **Rossi K**, TIN, Ospedale Policlinico, Modena; **Rota C**, Ospedale S Maria Nuova, Reggio Emilia; **Rovinetti C**, Microbiologia Ospedale Civile, Bentivoglio; **Rubbi P**, Pediatria, Ospedale G da Saliceto, Piacenza; **Ruberto C**, Pediatria, Ospedale S Maria Nuova, Reggio Emilia; **Sabatini L**, Pediatria, Ospedale S Maria delle Croci, Ravenna; **Sarti M**, Microbiologia, Ospedale Baggiovara, Modena; **Serra L**, Pediatria, Ospedale Montecatone, Imola; **Simoni A**, Pediatria, Ospedale B Ramazzini, Carpi; **Silvestrini Deborah**, Ospedale Monte Catone, Imola; **Somenzi P**, Microbiologia, Ospedale Policlinico, Parma; **Specchia F**, Pediatria, Ospedale S. Orsola Bologna; **Spisni R**, Microbiologia Ospedale Civile, Bentivoglio; **Sprocati M**, Pediatria, Ospedale S. Anna, Ferrara; **Suprani T**, Pediatria, Ospedale M Bufalini, Cesena; **Testa G**, Microbiologia Ospedale Infermi, Rimini; **Toniato M**, Microbiologia, Ospedale Civile Guastalla; **Tridapalli E** TIN, Ospedale S. Orsola Bologna; **Valenti A**, Pediatria, Ospedale Lugo; **Vagnarelli F**, Ospedale S Maria Nuova, Reggio Emilia; **Vaienti F**, Pediatria, Ospedale Morgagni-Pierantoni, Forlì; **Venturelli C**, Microbiologia, Ospedale Policlinico Modena; **Viola L**, Pediatria, Ospedale Infermi, Rimini; **Visani M**, Microbiologia, Ospedale S Maria delle Croci, Ravenna; **Volta A**, Nido, Ospedale Franchini, Montecchio; **Zardi N**, Microbiologia, Ospedale Civile, Fiorenzuola; **Zucchini A**, Pediatria, Ospedale Civile, Faenza.

PREVENZIONE DELLA SEPSI NEONATALE PRECOCE DA STREPTOCOCCO BETA EMOLITICO DI GRUPPO B: L'ESPERIENZA DEL PIEMONTE

Cecilia Tibaldi (a), Giulia Masuelli (a), Silvia Marini (b), Maria Agnese Latino(c), Marina Mischinelli (d), Tullia Todros (d)

(a) SSD Malattie Infettive in Ginecologia e Ostetricia, ASO OIRM-S. Anna, Torino

(b) Ostetricia e Ginecologia Ospedale Maria Vittoria ASL TO2, Torino

(c) Dipartimento di patologia clinica e microbiologia, ASO OIRM-S. Anna, Torino

(d) Dipartimento di Ostetricia e Neonatologia, ASO OIRM-S. Anna, Università degli studi di Torino

Introduzione

L'Azienda Ospedaliera OIRM Sant'Anna di Torino nel 2007 ha aderito al progetto Nazionale "Valutazione delle infezioni neonatali precoci e tardive da GBS nel nostro paese e dei sierotipi circolanti causa di malattia" promosso dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

Lo sperimentatore responsabile è la Dott.ssa Cecilia Tibaldi della SSD Malattie Infettive in Ginecologia e ostetricia dell'Azienda, coadiuvata dalle dr.sse Giulia Masuelli e Silvia Marini.

All'interno dell'azienda si è costituito un gruppo di lavoro interdisciplinare costituito dalla dottoressa Maria Agnese Latino responsabile del laboratorio di microbiologia, da 2 neonatologi e da 7 ginecologi, uno per ciascun reparto di ostetricia. Il gruppo di lavoro si è incontrato 8 volte per condividere gli obiettivi dello studio, per organizzare la raccolta dati richiesta dall'ISS e per uniformare i protocolli di screening *ante partum*, di profilassi antibiotica *intrapartum* e di diagnosi e terapia della sepsi neonatale precoce.

L'incidenza di sepsi neonatale precoce da GBS nella nostra Azienda nel 2003, prima dell'adozione di un protocollo condiviso di screening e profilassi era stata di 8 casi/7597 nati a termine pari a 1%, di cui uno letale.

Come richiesto dal progetto, abbiamo valutato retrospettivamente la prevalenza di carriage negli anni 2005, 2006, 2007 delle donne ricoverate presso la nostra azienda per parto a termine che è risultata rispettivamente del 13,3%, 15,1% e 15,8%. Negli stessi anni il numero di donne che giungeva al parto senza il tampone per GBS era rispettivamente 22,4%, 18,8% e 16,9% e soltanto il 10% eseguiva anche il tampone rettale. Negli stessi anni l'incidenza di sepsi neonatale precoce è stata di 6 casi/23365 neonati a termine pari allo 0,3%, di cui uno letale.

Dopo approvazione dello studio da parte del comitato etico aziendale, il 14 aprile 2008 abbiamo iniziato l'inserimento dei dati relativi a 500 schede cliniche di coppia mamma bambino terminando il 31 agosto 2009. Abbiamo, inoltre, inviato all'ISS 19 ceppi e 24 sieri di madri portatrici di GBS, e 5 ceppi di madri non portatrici di GBS. In 3 casi di sepsi neonatale precoce sono stati inviati i ceppi delle emocolture eseguite sui neonati e il siero materno.

Al fine di valutare la ricaduta del progetto GBS all'interno dell'ASO OIRM S. Anna, abbiamo valutato nell'anno 2009 il numero di donne giunte al parto senza il tampone vagino-rettale di screening: su un totale di 7147 parti a termine solo 926 donne, pari al 13%, non avevano eseguito il tampone, percentuale quasi dimezzata rispetto all'anno 2005 (22,4%). Tra le donne che hanno eseguito il tampone il 65,7% (versus il 10% nel 2005) ha effettuato anche il tampone rettale. Per quanto riguarda gli esiti del tampone, si è riscontrata una positività totale pari al 21,6%, quasi il doppio rispetto al 2005 (13,3%); nell'8% dei casi è risultato positivo solo

il prelievo rettale. Tra il 2008 e il 2009 si sono verificati 5 casi di sepsi neonatale precoce su 15.153 pari allo 0,3%, di cui nessuno letale.

Confortati dai risultati positivi ottenuti nell'ASO OIRM Sant'Anna con l'applicazione di un protocollo omogeneo di screening *antepartum* e di profilassi antibiotica *intrapartum* e dall'esperienza della regione Emilia Romagna, ci siamo proposti di estendere il progetto a livello di regione Piemonte.

Studio regionale “Prevenzione dell’infezione neonatale da GBS: analisi dei protocolli in uso presso i punti nascita della regione Piemonte”

Al fine di valutare la situazione nella nostra Regione, nel 2008 abbiamo proposto alla Direzione Sanità della Regione Piemonte un progetto di ricerca per la valutazione dei protocolli in uso presso i punti nascita della Regione relativamente alla prevenzione delle infezioni neonatali precoci da GBS, per stimare l'adesione allo screening e l'incidenza di colonizzazione nelle gravide della Regione e la prevalenza di sepsi neonatale precoce.

Metodi

È stato inviato a tutti i punti nascita regionali un questionario relativo all'analisi dei protocolli in uso: diffusione dello screening, sede del prelievo, utilizzo di terreni di coltura selettivi, esistenza di un protocollo per la gestione della profilassi *intrapartum*, protocolli diagnostici e terapeutici delle unità neonatali e casi di sepsi neonatale precoce nel 2008 (Allegato).

A 12 punti nascita, tre per ciascuno dei quadranti regionali (Alessandria, Cuneo, Torino e Verbano-Cusio-Ossola), selezionati in base al numero di parti nell'anno 2008 (1 < 500, 1 tra 500 e 1000, 1 > 1000), è stata inviata una seconda scheda per la raccolta prospettica degli esiti dello screening per 3 mesi consecutivi.

Risultati

Tutti i 34 punti nascita della Regione hanno risposto al questionario. Tutti i punti nascita, eccetto uno, avevano già in uso un protocollo scritto: nel 73% dei casi entro il 2004, nei restanti negli anni successivi.

Per tutti i punti nascita, il protocollo prevedeva un programma di screening per l'individuazione delle gravide colonizzate da GBS e la profilassi antibiotica *intrapartum* per le donne con tampone positivo, con una penicillina ed eventuale alternativa per le donne allergiche.

Le pazienti con tampone non eseguito o non disponibile venivano trattate solo in presenza dei fattori di rischio indicati dal CDC (1-2) nel 65% dei centri, nel restante 35% venivano sottoposte tutte a chemioprophilassi *intrapartum*.

Per tutti i punti nascita, il protocollo neonatale non prevedeva il trattamento antibiotico dei nati a termine da madri colonizzate correttamente sottoposte a profilassi, anche se con liquido

amniotico tinto di meconio. In 18/34 punti nascita (53%) i neonati con tamponi positivi per GBS asintomatici venivano trattati con una penicillina; in 18/34 centri (53%), per i neonati con sospetta sepsi, veniva inviata un'emocoltura prima dell'inizio della terapia antibiotica.

Sono state segnalate, nel 2008, 20 sepsi neonatali precoci pari a 0,5‰ nati vivi.

La raccolta prospettica dell'esito dello screening, eseguita nei 12 punti nascita scelti a campione, ha evidenziato che il 12,6% delle gestanti (range: 1,4%-16,4%) non aveva eseguito un tampone o non l'aveva disponibile al momento del parto, senza differenze significative nei diversi quadranti regionali. Tra le donne che avevano eseguito il tampone prima del parto il 79% aveva eseguito sia il prelievo vaginale che quello rettale. La prevalenza media delle gravide colonizzate da GBS nella regione Piemonte è del 13,8%, con ampia variabilità tra i centri (range: 2,6%-21,9%). In particolare, in tre punti nascita la prevalenza è stata al di sotto del 10%, in sei variava tra il 10% e il 15% e solo in tre è stata superiore al 15%.

Conclusioni

In Piemonte vi è uniformità di comportamento rispetto alla chemioprofilassi *intrapartum* per le gravide colonizzate con GBS. Sono state evidenziate, invece, difformità di comportamento relativamente alla sede del prelievo, alla metodica di laboratorio e alla gestione delle pazienti con tampone non eseguito o non disponibile.

L'incidenza più bassa è probabilmente attribuibile, almeno in parte, ai test falsi negativi che potrebbero essere evitati migliorando l'appropriatezza della sede del prelievo e quella della metodica diagnostica. Infatti, uno studio condotto nel 2007 dal laboratorio dell'ospedale di Verbania sulle tecniche diagnostiche per GBS nei laboratori della Regione Piemonte mostra un'ampia difformità di incidenza di colonizzazione riconducibile oltre che ai diversi metodi di indagine utilizzati, anche al mancato utilizzo dell'arricchimento in brodo e del terreno solido selettivo da parte di alcuni laboratori. I laboratori che non avevano utilizzato l'arricchimento in brodo e il terreno selettivo avevano meno del 10% di positivi per GBS versus più del 15% nei laboratori che utilizzavano entrambi (4).

Proposta di protocollo regionale condiviso

I risultati del progetto sono stati discussi in una riunione con i responsabili dei punti nascita aderenti allo studio con l'obiettivo di elaborare un protocollo regionale condiviso.

Visti i dati di letteratura e i risultati del progetto, per la prevenzione della sepsi neonatale precoce da GBS si è scelto l'approccio basato sullo screening a tutte le donne in gravidanza a 36-37 settimane di EG, eccetto per le gravide che sono già risultate positive a un test (tampone vaginale e/o rettale, urocoltura) eseguito durante la gravidanza in corso, e la sede di prelievo vaginale e rettale. Si è scelto di posticipare l'epoca di gravidanza a cui eseguire lo screening, 36-37 settimane anziché 35-37, per ridurre il numero delle donne che arrivano al parto con tampone eseguito da oltre 5 settimane (considerato l'intervallo ottimale) e perché, comunque, prima delle 37 settimane compiute vi è indicazione alla profilassi antibiotica *intrapartum* indipendentemente dal risultato del test.

Per ridurre il numero di gravide che giungono al parto con tampone non eseguito/non disponibile si propone una modalità organizzativa che estenda al maggior numero possibile di gravide un bilancio di salute effettuato a 36 settimane presso il punto nascita in cui la donna andrà a partorire (come previsto dal percorso nascita della Regione Piemonte). In tale occasione

deve essere possibile eseguire il tampone vagino-rettale per GBS il cui esito sia recuperabile al momento del ricovero per l'espletamento del parto.

Per aumentare l'efficacia dello screening il tampone deve essere eseguito presso laboratori che utilizzano brodo di arricchimento e terreno di coltura selettivi; a tal fine si è richiesto all'assessorato regionale di fornire agli ostetrici un elenco dei laboratori presso i quali il test viene eseguito secondo gli standard di qualità previsti dalle Linee Guida internazionali.

La profilassi antibiotica *intrapartum* viene raccomandata in tutte le donne risultate positive al test di screening, in quelle con urinocoltura positiva per Streptococco B e in quelle con tampone vaginale positivo a qualsiasi età gestazionale. Per le donne con tampone non eseguito, non disponibile o negativo la profilassi antibiotica viene raccomandata solo in presenza dei fattori di rischio ostetrici (parto < 37 settimane, pPROM, PROM > 18 ore, febbre *intrapartum* $\geq 38^\circ$ C, precedente nato con infezione da GBS) (1-2). La profilassi antibiotica si considera completa se viene somministrata almeno 1 dose 4 ore prima del parto oppure una seconda dose a 4 ore dalla prima in caso il parto non si sia ancora espletato (diventa, pertanto, importante una corretta diagnosi di fase attiva del travaglio per evitare una somministrazione di antibiotico troppo tardiva o troppo precoce).

In caso di rottura pretermine e prematura delle membrane che si verifichi fra le 34 settimane + 0 giorni e le 36 settimane + 6 giorni di EG, si raccomanda che, oltre all'esecuzione della profilassi antibiotica, venga indotto il travaglio di parto al più presto, indipendentemente dalla disponibilità e dall'esito del tampone vagino-rettale. In caso di rottura prematura delle membrane a termine, nelle donne con tampone vagino-rettale positivo per GBS, occorre iniziare al più presto la profilassi antibiotica e indurre il travaglio mentre nelle donne con tampone vaginale non eseguito, non disponibile o negativo, in assenza di fattori di rischio ostetrici, si osserva un periodo di attesa di 18 ore, trascorso questo tempo si inizia la profilassi antibiotica e si procede all'induzione del travaglio.

Le nostre raccomandazioni proposte dal nostro gruppo sono state recepite nel percorso nascita regionale, che prevede uniformità di comportamento da parte di tutti i punti nascita regionali.

Bibliografia

1. 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.
2. Sistema Nazionale Linee Guida - Istituto Superiore di Sanità. *Gravidanza fisiologica. Linea Guida 20*. Novembre 2010. disponibile all'indirizzo: www.snlg-iss.it/lgn_gravidanza_fisiologica_2010; ultima consultazione 16/05/2011.
3. Berardi A, Lugli L, Baronciani D, Creti R, Rossi K, Ciccia M, Gambini L, Mariani S, Papa I, Serra L, Tridapalli E, Ferrari F, GBS Prevention Working Group of Emilia-Romagna. Group B streptococcal infections in a northern region of Italy. *Pediatrics* 2007;120:e487-93.
4. Lodolo L, Barbaglia M, Canale C, Rossi C, Guala A, Cappuccia N. Indagine epidemiologica multicentrica sull'incidenza di *S. agalactiae* in gravidanza. *Microbiol Med* 2010;25:68-9.

ALLEGATO - Questionario sui protocolli in uso presso i punti nascita della Regione Piemonte

struttura ospedaliera	_____
indirizzo	_____
medico referente dr./dr.ssa	_____
telefono	_____
mail	_____

N.B.: In caso di risposte multiple, barrare quelle che interessano

1. Quanti nati avete avuto nel 2008 nel vostro centro?	__ __ __ __
numero nati a termine	__ __ __ __
numero nati pretermine (< 37 settimane)	__ __ __ __
2. Seguite un protocollo per la profilassi dell'infezione da GBS?	Sì __ NO __
se Sì, dall'anno	__ __ __ __
se Sì, avete una procedura scritta?	Sì __ NO __
3. Il vostro protocollo prevede:	<input type="radio"/> non si esegue lo screening con tamponi vaginali o rettali a 35-37 settimane ma si applica la profilassi <i>intrapartum</i> a tutte le gravide che presentano fattori di rischio (Tabella 1)
	<input type="radio"/> si esegue screening colturale di tutte le partorienti con:
	<input type="checkbox"/> tampone vaginale eseguito a 35-37 settimane <input type="checkbox"/> tampone vaginale e rettale eseguito a 35-37 settimane
	<input type="radio"/> profilassi <i>intrapartum</i> solo alle gravide con tamponi positivi
	per le gravide con tamponi non eseguiti o non disponibili al momento del parto
	<input type="radio"/> profilassi <i>intrapartum</i> solo alle gravide con fattori di rischio (Tabella 1)
	<input type="radio"/> profilassi <i>intrapartum</i> a tutte le gravide

Tabella 1. Fattori di rischio ostetrici responsabili delle sepsi precoci da GBS (da CDC, MMWR 1996, 45 (RR7); 1-24)

Precedente neonato con infezione invasiva da SGB Febbre materna ($\geq 38^\circ$) in prossimità del parto Rottura prolungata delle membrane (≥ 18 ore) Nascita pretermine (≤ 37 settimane) [Inizio del travaglio e/o rottura delle membrane prima di 37 settimane complete di gestazione] Batteriuria da SGB durante la gravidanza	
4. Il laboratorio di batteriologia del vostro punto nascita utilizza terreni selettivi per GBS?	Sì __ NO __
5. La profilassi antibiotica <i>intrapartum</i> , con quale antibiotico viene eseguita?	molecola _____ dose iniziale mg __ __ __ __ dose successiva mg __ __ __ __ intervallo tra le dosi ore __ __
6. Nelle gravide allergiche alla penicillina quale antibiotico viene somministrato?	_____ dose mg __ __ __ __ intervallo tra le dosi ore __ __
7. Nel 2008, quanti sono stati i casi di sepsi precoce da GBS accertate (segni clinici e/o emocoltura e/o liquor positivi)?	__ __
8. Nel caso di profilassi antibiotica materna <i>intrapartum</i> completa (≥ 2 dosi), neonato asintomatico ed età gestazionale ≥ 37 settimane:	<input type="radio"/> non eseguite tamponi ed esami ematochimici o terapie, ma fate solo la valutazione clinica
	eseguite tamponi ed esami ematochimici quali _____
	<input type="radio"/> terapie quali _____ per giorni __ __
9. Trattate i neonati colonizzati? se sì, con quale antibiotico?	Sì __ NO __ [antibiotico] _____ per via: <input type="radio"/> OS <input type="radio"/> IM <input type="radio"/> EV per quanto tempo _____

10. Eseguite sempre l'emocoltura prima di iniziare il trattamento antibiotico nel neonato?	Sì __ NO __
11. Trattate con antibiotico i neonati con liquido amniotico tinto?	Sì __ NO __
12. In che giornata di vita viene dimesso il bambino colonizzato?	<input type="radio"/> 3 ^a giornata <input type="radio"/> 4 ^a giornata <input type="radio"/> oltre

INFEZIONE NEONATALE DA *STREPTOCOCCUS AGALACTIAE*: VALUTAZIONE EPIDEMIOLOGICA E MICROBIOLOGICA DI UN PROTOCOLLO DI PREVENZIONE CON PROFILASSI SELETTIVA INTRAPARTUM CON AMPICILLINA

Annibale Raglio (a), Marco Arosio (a), Paula Serna Ortega (a), Daniela Rossi (b), Antonio Goglio (a)

(a) USC Microbiologia, AO Ospedali Riuniti, Bergamo

(b) USC Ostetricia e Ginecologia, AO Ospedali Riuniti, Bergamo

Introduzione

Lo *Streptococcus agalactiae* o Streptococco Beta-emolitico di gruppo B (SGB), rimane ancora oggi la principale causa di sepsi neonatale. Per questo i *Centers for Disease Control* (CDC) degli Stati Uniti d'America (USA) hanno pubblicato linee guida per la prevenzione delle infezioni neonatali da SGB già nel 1996 con la raccomandazione di applicare una profilassi antibiotica intraparto sulla base dello screening delle madri alla 35^a-37^a settimana (1).

Da allora, negli USA il tasso delle manifestazioni acute (*early-onset*) delle infezioni neonatali da SGB è diminuito del 70% (2).

Nel 2002, i CDC hanno pubblicato una seconda edizione delle linee guida rafforzando l'utilità dello screening alla 35^a-37^a settimana e la profilassi intraparto e proponendo l'arricchimento in brodo Todd Hewitt per le indagini colturali. Dati dei CDC del 2005 confermano un continuo calo dell'incidenza delle *early-onset* da SGB negli USA (3).

Nel 2010 i CDC pubblicano una terza edizione delle linee guida dove approfondiscono i seguenti argomenti: metodi di laboratorio per l'identificazione di SGB; il limite della carica batterica per riportare la presenza di SGB nelle urine delle donne in gravidanza; revisione dell'algoritmo per lo screening e la profilassi intraparto per le donne in parto pretermine o con rottura prematura delle membrane, aggiornamento della profilassi per le donne allergiche alla penicillina e revisione dell'algoritmo per la gestione del neonato rispetto al rischio di sviluppare una *early onset* (4).

In queste ultime linee guida, i CDC confermano che, in attesa di possibili vaccini, lo screening universale e la profilassi intraparto rimangono la pietra miliare per la prevenzione delle sepsi neonatali. Aggiungono, inoltre, la possibilità di ricercare l'SGB con tecniche diverse dall'esame colturale tradizionale quali la presenza di antigene con tecniche immunocromatografiche o la rilevazione del DNA con metodiche di biologia molecolare.

Presso gli Ospedali Riuniti di Bergamo (OORR) i protocolli indicati dai CDC sono applicati già dal 1990 e sono stati raccolti i dati relativi al 1991-92 (5).

Riportiamo la valutazione epidemiologica e microbiologica della casistica degli OORR riferita al periodo dal 1 gennaio 2007 al 31 dicembre 2010.

In particolare valuteremo: l'andamento del tasso di colonizzazione delle donne in gravidanza dal 1999 al 2010, l'incidenza della sepsi neonatale dal 2007 al 2010, le possibilità di intervento per avere risposte più tempestive per le donne che giungono al parto senza aver eseguito i tamponi di screening.

Materiali e metodi

Studio della colonizzazione delle donne in gravidanza

Periodo di studio dal 1° gennaio 1999 al 31 dicembre 2010:

- ricerca di SGB da tampone vaginale e tampone rettale alla 35^a-37^a settimana di gestazione alle gravide che si presentavano presso il Centro prelievi degli Ospedali Riuniti di Bergamo;
- ricerca di SGB da tampone vaginale e tampone rettale al momento del ricovero per il parto se non già eseguiti.

Applicazione della profilassi antibiotica *intrapartum* (PAI)

Come riportato in letteratura, la PAI risulta essere l'unica profilassi in grado di prevenire la trasmissione materno-fetale di SGB (1-4), secondo la seguente modalità:

- somministrazione di Ampicillina 1 gr/6 ore ev dal momento del ricovero fino all'espletamento del parto alle partorienti se:
 - colonizzate da SGB nell'ultimo mese di gravidanza;
 - non indagate per la colonizzazione di SGB prima del parto in presenza di uno dei seguenti fattori di rischio:
 - rottura prolungata delle membrane (> 18 ore),
 - febbre intraparto.

Alle partorienti candidate alla PAI ma che riferivano allergia alla Penicillina veniva somministrata Claritromicina 500 mg/6 ore ev o Clindamicina 900mg/8ore ev. Se il ceppo SGB risultava resistente a Claritromicina e Clindamicina veniva somministrata Cefazolina 2 g ev seguiti da 1 g/8 ore ev o (se allergia elevata) Vancomicina 1 g/ 12 ore ev.

Diagnosi infezione neonatale

Il periodo di studio è stato compreso tra il 1° gennaio 2007 e il 31 dicembre 2010. Se il bambino era nato da madre SGB positiva non correttamente sottoposta a profilassi o SGB negativa o non nota con fattori di rischio, si procedeva con una valutazione diagnostica con Emocromo con formula, PCR e emocoltura.

Esami microbiologici

Coltura tamponi vaginali e rettali

Dal 1999 al 2007 i tamponi vaginali e rettali venivano seminati su piastre di Petri con Agar sangue Columbia addizionati con Colistina e Acido Nalidixico (CNA) che venivano poi incubati per 48 ore a 35°C con una prima lettura a 24 ore.

Tutte le colonie con il caratteristico aspetto e/o con Beta-emolisi venivano isolate e identificate.

L'identificazione di SGB veniva raggiunta con test di agglutinazione per la definizione del polisaccaride di gruppo e con prove biochimiche per la definizione di specie.

Dal 2008 i tamponi venivano immessi in un brodo selettivo Todd Hewitt che era incubato per 18-24 ore a 35 °C.

Dal 2009 sia il tampone vaginale che il tampone rettale sono stati insemnati in un unico brodo.

Si riseminava quindi dal brodo su agar cromogeno che veniva incubato per 24 ore. Tutte le colonie sospette venivano identificate con il test di agglutinazione Streptococcal Grouping Kit. Si valutava la crescita e il grado di colonizzazione assegnando uno o più segni positivi in relazione al numero di colonie sviluppatesi sui terreni solidi.

La sensibilità agli antibiotici veniva valutata con la tecnica in agar diffusione secondo il metodo di Bauer e Kirby.

Emocoltura

L'esame emocolturale veniva eseguito con sistema BacAlert utilizzando flaconi idonei per coltivare piccole quantità di sangue.

Ricerca antigene (Ag)

Dal maggio 2008 la ricerca di Antigene (Ag) è stata eseguita sul brodo di arricchimento dopo 18-24 ore di incubazione con il kit Bionexia^R GBS.

Nel periodo maggio-settembre 2008 sono stati confrontati i risultati dell'antigene e dell'esame colturale. A tal proposito, sono state arruolate nello studio 118 pazienti (85 al parto e 33 alla 35^a-37^a settimana di gestazione), e di queste sono stati valutati 193 campioni: 97 tamponi rettali (TR) e 96 tamponi vaginali (TV). In 22 gravide è stato raccolto solo il TR e in 21 solo TV.

I campioni sono stati seminati in brodo (Todd Hewitt) per 18-24 ore; 10µl del brodo sono stati successivamente seminati su agar cromogeno (Agar chromId strepto B).

La ricerca di Antigene (Ag) è stata eseguita sul brodo di arricchimento dopo 18-24 ore di incubazione con il kit Bionexia^R GBS.

Raccolta dei dati

Dal database del sistema gestionale del Laboratorio di Microbiologia sono stati tabulati tutti i risultati dei tamponi di screening eseguiti alla 35^a-37^a settimana o al parto e gli esami emocolturali eseguiti ai neonati.

Dati clinici

Sono state riviste tutte le cartelle cliniche dei neonati con emocoltura positiva.

Risultati

Studio colonizzazione

Dal 1999 al 2010 sono state indagate per la colonizzazione da SGB 32.185 gravide alla 35^a-37^a settimana o al parto; 6.430 (20%) sono risultate colonizzate (Tabella 1).

Tabella 1. Studio Colonizzazione: numero dei parti delle gravide indagate con % delle positive, per anno

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	Totale
Parti	3641	3860	3816	3886	4009	4031	4064	4263	4190	4223	4315	4006	48304
Indagate	1575	2547	2572	2576	2587	2836	2793	2941	2895	2926	3030	2907	32185
Positive	298	543	465	482	446	498	530	546	676	654	658	634	6430
% pos.	18,9	21,3	18,1	18,7	17,2	17,2	19,0	18,6	23,4	22,4	21,7	21,8	19,98

Di queste 23.091 (71,7%) sono state indagate presso il Laboratorio del Servizio di Microbiologia degli Ospedali Riuniti di Bergamo alla 35^a-37^a settimana di gestazione e 9.094 (28,2%) al momento del parto.

La percentuale di colonizzazione per anno è riportata in Tabella 1 ed ha dimostrato un range dal 17,2% nel 2003 al 23,4% del 2007 con una media 20%.

Durante questo periodo di studio sono state ricoverate per il parto presso la Divisione di ostetricia degli Ospedali Riuniti di Bergamo 48.304 pazienti di cui 9.094 (18,8%) non erano state indagate per la colonizzazione da SGB durante la gravidanza. Di queste 1.686 (18,5%) sono risultate colonizzate al momento del parto.

I dati sopra riferiti fanno riferimento alla realtà della nostra Azienda Ospedaliera e non tengono conto della possibilità di indagini microbiologiche e/o parti effettuati presso altri Centri.

19.450 gravide sono state indagate con coltura separata del TV e del TR. 4.023 gravide sono risultate positive a uno o entrambi i tamponi: 2.496 (62,1%) con TV positivo e 3.376 (83,9%) con TR positivo. In particolare 1.527 (7,8%) sono risultate positive al solo TR, 647 (3,3%) solo al TV e 1.849 (9,5%) ad entrambe (Tabella 2).

Tabella 2. Confronto dei risultati dei tamponi rettali e tamponi vaginali

Tamponi vaginali			
A - Tamponi rettali	Positivo	Negativo	Totale
Positivo	1849	1527	3376
Negativo	647	15427	16074
Totale	2496	16954	19450
Coltura			
B - Tamponi rettali	Positivo	Negativo	Totale
Positivo	3376	0	3376
Negativo	647	15427	16074
Totale	4023	15427	19450
Coltura			
C - Tamponi vaginali	Positivo	Negativo	Totale
Positivo	2496	0	2496
Negativo	1527	15427	16954
Totale		15427	19450

Studio delle infezioni neonatali

Per lo studio delle infezioni neonatali dal 2007 al 2010, su 16.850 nati, 3 neonati hanno sviluppato batteriemia.

Due neonati hanno una storia clinica identica: entrambi (PC e BA) sono nati a termine da madre risultata colonizzata rispettivamente 21 e 15 giorni prima del parto, e sottoposta a profilassi in modo non adeguato (il parto è avvenuto dopo solo un'ora dall'inizio della somministrazione dell'antibiotico). In conseguenza a ciò sono stati eseguiti: emocoltura, emocromo e PCR. Nonostante la normalità dell'emocromo e della PCR, i neonati sono stati sottoposti a terapia antibiotica poiché l'emocoltura era positiva per SGB. I due neonati sono stati successivamente dimessi senza complicanze.

Il terzo neonato (NF) è nato a termine da madre che, risultata colonizzata allo screening effettuato 20 giorni prima del parto, era stata sottoposta a corretta profilassi. Durante il parto, però, la madre sviluppava febbre e il neonato veniva indagato con emocromo, PCR ed emocoltura e veniva trattato con Ampicillina 100 mg/kg in 2 somministrazioni. L'emocoltura risultava positiva per SGB e la PCR da 0,1 saliva a 2,5 e poi a 4,7 nel primo giorno. Il giorno successivo la PCR scendeva prima a 2,7 e poi a 1,4. Il neonato è stato dimesso senza complicanze.

Studio sulla ricerca dell'antigene (Ag)

I risultati sono stati elaborati per donne indagate e per campioni (tampone vaginale e rettale).

Sono state studiate 118 donne di cui 53 gravide con esame colturale positivo e 65 con coltura negativa. L'antigene ha confermato lo stato di colonizzazione concordando con tutti i risultati dell'esame colturale. Fra le 65 donne con esiti colturali negativi, l'Ag è risultato positivo in 7 gravide. Prendendo come riferimento l'esame colturale, l'Ag ha dimostrato sensibilità del 100% e valore predittivo negativo del 100%, specificità dell'89,2% e valore predittivo positivo del 88,3% (Tabella 3).

Tabella 3. Studio antigene: confronto dei risultati per gravida

Coltura dopo 24 ore in Todd Hewitt			
Antigene	Positivo	Negativo	Totale
Positivo	53	7	60
Negativo	0	58	58
Totale	53	65	118

Riguardo ai campioni l'Ag ha rilevato 66 su 67 campioni positivi all'esame colturale; su 126 negativi all'esame colturale 116 hanno dato esito negativo anche con l'Ag, mentre 10 sono risultati positivi all'Ag (Tabella 4). In questo caso l'Ag ha dimostrato una sensibilità del 98,5% e una specificità del 92,1%.

Tabella 4. Studio antigene: confronto dei risultati per campione

Coltura dopo 24 ore in Todd Hewitt			
Antigene	Positivo	Negativo	Totale
Positivo	66	10	76
Negativo	1	116	117
Totale	67	126	193

Discussione

Studio colonizzazione (1999-2010)

Questo studio ha dimostrato che la percentuale delle donne in gravidanza presenta lievi oscillazioni nel tempo ma si mantiene fra il 17% e il 23% che è perfettamente nella media dei range riportati in letteratura (10% al 30%) ed è paragonabile al tasso di colonizzazione riportato negli USA (4).

Se confrontiamo questi risultati con i dati di studi svolti presso il nostro Ospedale agli inizi degli anni '90, possiamo notare un aumento della percentuale di colonizzazione con passaggio dal 12-16% nel 1990 al 17-23% di quest'ultimo decennio (5).

I CDC nella loro ultima revisione delle linee guida riportano che, sebbene la manifestazione acuta (*early-onset*) dell'infezione da SGB sia diminuita nel corso degli anni probabilmente in conseguenza dell'applicazione dei protocolli di prevenzione, il tasso di colonizzazione da SGB nelle donne in gravidanza e, pertanto il rischio di infezione neonatale in assenza della profilassi intraparto, non si è modificato dagli anni '70 (4).

I risultati del nostro studio confermano la necessità di fare sempre lo screening con prelievo sia in sede vaginale (TV) che rettale (TR). In particolare, nella nostra casistica il TR dimostra una maggiore sensibilità rispetto al TV con quasi l'8% di positività in più.

Un numero significativo di gravide arriva al parto avendo effettuato la ricerca della colonizzazione alla 35^a-37^a settimana (39.210 su 48.304 parti). C'è un margine di miglioramento, anche tenendo conto del fatto che il 18,5% delle 9.094 non studiate è poi risultato positivo al parto.

Studio infezioni neonatali (2007-2010)

Nel periodo preso in esame, dal 1° gennaio 2007 al 31 dicembre 2010, su 16.734 parti con 16.850 nati abbiamo rilevato 3 casi con batteriemia da SGB.

In studi degli anni '90, avevamo rilevato un'incidenza dello 0,8-2,0% che era paragonabile ai dati USA di 1,7 per 1000 nati che negli stessi anni venivano riportati dai CDC (5).

I CDC ora segnalano 0,37 casi per 1000 nati e i nostri dati sembrerebbero essere ancora più positivi con l'incidenza di solo 0,18 ‰ (4).

Il caso del neonato 3 potrebbe creare qualche dubbio sull'efficacia della profilassi intraparto, ma l'applicazione attenta del protocollo per la comparsa di febbre intraparto ha permesso un tempestivo intervento di diagnosi e cura.

Studio antigene

La ricerca dell'Ag di SGB ha permesso di riconoscere, già entro le 24 ore dalla raccolta del campione, tutti i casi di positività, con valore predittivo negativo del 100%. L'interpretazione dei dati discordanti (coltura negativa e Antigene positivo) dovrà essere rivalutata prendendo come riferimento un metodo molecolare.

La debole variazione colorimetrica in caso di cariche basse suggerisce di considerare positiva la ricerca dell'Ag nei casi con qualsiasi viraggio.

Il test proposto è risultato semplice, rapido e capace di rilevare tutte le colonizzazioni materne già a 24 ore (6).

Conclusioni

Lo studio sulla colonizzazione materna conferma un andamento stabile della percentuale delle donne colonizzate da SGB durante la gravidanza sul 20% (17-23%). Tale dato conferma la necessità di adottare i protocolli di prevenzione anche nella nostra realtà. Il fatto che il tampone rettale permetta di rilevare un numero maggiore di colonizzazioni non è nuovo e conferma la necessità di eseguire entrambi i prelievi.

Rimane purtroppo ancora alto il numero di donne che non eseguono le indagini di screening alla 35^a-37^a settimana di gravidanza. Tale dato richiama a un maggiore impegno nella diffusione dei test di screening alla 35^a-37^a settimana e conferma la necessità di poter usufruire di test più rapidi.

La ricerca dell'Ag, oggi proposto insieme con le tecniche di biologia molecolare anche dai CDC in alternativa alle tradizionali tecniche colturali, ha dimostrato nella nostra esperienza la possibilità di ridurre i tempi di risposta a 18-24 ore. Nostri ulteriori studi, che saranno presentati al XXI congresso ECCMID (maggio 2011), dimostrano la possibilità di ridurre la rilevazione dell'Ag a sole 8 ore dal prelievo se i campioni vengono raccolti in brodo Todd Hewitt e incubati immediatamente a 35°C in sala parto (6, 7).

Il piccolo numero dei neonati con batteriemia da SGB da noi osservati in questi ultimi anni, e il confronto con gli anni precedenti all'applicazione del protocollo, sembra confermare l'utilità dello screening e trattamento delle donne colonizzate proposto dalle linee guida dei CDC.

Bibliografia

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. *MMWR*. 1996;45:1-24.
2. Nandyal RR. Update on group B streptococcal infections: perinatal and neonatal periods. *J Perinat Neonatal Nurs* 2008;22:230-7.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. *MMWR Recomm Rep* 2002;51:1-22.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. *MMWR Recomm Rep* 2010;19:1-36.
5. Goglio A, Parea M, Pasinetti G, Natale N, Della Fiorentina F, Clerici PA, R. Rossetti R, Bonati M, GIPIN-SGB: Indagine policentrica sulle infezioni neonatali da Streptococco beta-emolitico di gruppo B. *Microb Med* 1993;8:375-380.
6. Raglio A, Ferrari I, Grigis A, Arosio M, Vailati F, Passera M, Goglio A. Ricerca di *Streptococcus agalactiae* in meno di 24 ore con rilevazione dell'antigene con metodo immunocromatografico. *Atti del XXXVII Congresso Nazionale AMCLI*. Stresa, 5-8 Ottobre 2008.
7. Raglio A, Serna Ortega PA, Rampello S, Pasini B, Arosio M, Vailati F, Grigis A, Goglio A. Faster diagnosis by antigen detection for group B *Streptococcus* carriage in pregnant women. *Atti del 21° European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)*. Milano 7-10 Maggio 2011.

INFEZIONI NEONATALI DA STREPTOCOCCO DI GRUPPO B (GBS) IN PUGLIA, 2007-2009

Maria Teresa Montagna (a), Antonella Rella (a), Teresa Cuna (a), Danilea Loconsole (a), Giuseppina Caggiano (a), Luciano Clericò (b), Francesco Pascazio (b), Francesco Romano (b), Antonella Vimercati (c), Giuseppe Sambati (d), Osvaldo Montagna (e), AnnaMaria Laneve (c), Nicola Laforgia (c), Giuseppe Loverro (c), Luigi Selvaggi (c), Roberta Creti (f)

(a) Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Sezione di Igiene, Università degli Studi di Bari

(b) I Clinica Ostetrica e Ginecologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico, Bari

(c) Dipartimento di Ginecologia, Ostetricia e Neonatologia, Università degli Studi di Bari

(d) IV Clinica Ostetrica e Ginecologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico, Bari

(e) UO di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico, Bari

(f) Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione

Streptococcus agalactiae (GBS) è un comune costituente della flora microbica vaginale in grado di colonizzare il 20-30% delle donne in gravidanza, rendendole più suscettibili sia a infezioni del tratto urinario che a complicanze come endometriti e corioamniotiti (Yancey *et al.*, 1994; Winn *et al.*, 2007). È uno dei principali responsabili di malattie invasive nei neonati sia prematuri che a termine (Trijbels-Smeulders *et al.*, 2004; Phares *et al.*, 2008) e può determinare una significativa morbilità e mortalità durante il periodo perinatale (CDC, 2007). La colonizzazione dei nati da madre GBS positiva si verifica nel 50-70% dei casi in seguito a trasmissione verticale, per via ascendente o al momento del parto (Schuchat, 1995); nell'1-2% dei casi evolve in malattia (Baker & Edwards, 1990) quando gli anticorpi materni, ricevuti durante la gestazione, presentano un titolo basso o sono del tutto assenti (Edwards, 2008).

L'infezione neonatale può manifestarsi entro 24 ore dal parto o durante la prima settimana di vita (*Early Onset Disease*, EOD) con sepsi e/o polmonite; può anche manifestarsi tardivamente, dopo una settimana fino a tre mesi di vita (*Late Onset Disease*, LOD) con meningite (43%) e sepsi (36%) (Gray *et al.*, 2007). Se le manifestazioni compaiono dopo 90 giorni, l'infezione viene definita ultra tardiva [*Late-Late Onset Disease*, LLOD]. L'incidenza dei casi gravi di malattia (sepsi e/o meningite) risulta pari a 0,8 per mille nati vivi in Inghilterra (Heath *et al.*, 2004), 0,47 in Germania (Fluegge *et al.*, 2006) e 0,6 negli Stati Uniti (Zaleznik *et al.*, 2000). Per quanto riguarda la letalità, nelle infezioni precoci risulta pari al 20% tra i nati prematuri, al 30% tra i nati dopo un'età gestazionale inferiore a 33 settimane; nei nati a termine, invece, si riduce al 2-3% (Phares *et al.*, 2008). Le infezioni non mortali possono determinare gravi conseguenze, tra cui ritardo mentale, riduzione della vista e ipoacusia (Schrag *et al.*, 2000).

Poiché negli anni '90 l'incidenza delle infezioni neonatali invasive sostenute da *Streptococcus agalactiae* era di 2-3 casi ogni 1000 nati vivi (Schrag, Gorwitz *et al.*, 2002), il CDC di Atlanta nel 1996 ha istituito le prime Linee Guida sulla prevenzione della malattia, riviste nel 2002 e aggiornate nel 2010 (Verani *et al.*, 2010). Le Linee Guide comprendono due strategie di intervento: la *screening strategy* e la *risk factor strategy*.

Secondo la *screening strategy*, è importante effettuare un test di screening nelle donne in 35^a-37^a settimana di gestazione. Esso prevede la ricerca di *S. agalactiae* a livello vaginale e rettale; nel caso di riscontro positivo in una o entrambe le sedi, si suggerisce una profilassi antibiotica subito prima del parto.

La *risk factor strategy* propone la profilassi antibiotica in tutte le gestanti che presentano uno o più fattori di rischio per malattia neonatale: parto prematuro con età gestazionale inferiore a 37 settimane, rottura prolungata delle membrane (>18 ore), febbre durante il parto (>38,0 °C), corioamniotite, batteriuria da GBS, precedente figlio con infezione da GBS (Fluegge *et al.*, 2006). A tal proposito, è stato dimostrato che la possibilità di trasmettere un'infezione da GBS è più bassa tra le gestanti che presentano un fattore di rischio al momento del parto ma che sono negative all'esame colturale, rispetto alle donne che risultano colonizzate in 35^a-37^a settimana e che non hanno alcun fattore di rischio (Schrag, Gorwitz *et al.*, 2002).

L'introduzione delle Linee Guida, in particolar modo il ricorso ai test di screening per la ricerca di GBS nelle donne gravide piuttosto che alla profilassi in presenza di fattori di rischio, ha permesso di ridurre le infezioni neonatali *precoci* del 50% (Schrag, Zell *et al.*, 2002). Tuttavia, se da un lato questo è stato possibile mediante profilassi con ampicillina *intrapartum* portando l'incidenza delle EOD a un valore < 1 su 1000 nati vivi (CDC, 2002), dall'altro il numero delle infezioni *tardive* (meningite nel 30-50% dei casi) non ha subito sostanziali differenze, data l'assenza ad oggi di efficaci misure di prevenzione primaria (Schrag *et al.*, 2000).

In Italia, gli unici dati disponibili sull'incidenza della malattia neonatale da GBS riguardano l'Emilia Romagna (0,5 ogni 1000 nati vivi) (Berardi *et al.*, 2007). Nel nostro Paese, infatti, non esistono dati epidemiologici sulle infezioni da GBS, né sui sierotipi più spesso responsabili di malattia. Per questo motivo, il Ministero della Salute ha promosso uno studio coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) dal titolo "Valutazione delle infezioni neonatali precoci e tardive da streptococco di gruppo B (GBS) nel nostro Paese e dei sierotipi circolanti causa di malattia".

Lo studio ha ottenuto l'approvazione del Comitato Etico e la partecipazione delle gravide è stata su base volontaria, vincolata alla firma di un Consenso Informato. Lo scopo di questo progetto era quello di valutare:

1. la prevalenza in Italia delle donne gravide positive per GBS;
2. l'incidenza delle infezioni neonatali da GBS;
3. i sierotipi più frequenti, causa di infezione;
4. l'incidenza per area;
5. l'entità della sottonotifica;
6. la possibilità di migliorare la capacità diagnostica negli ospedali.

Di seguito vengono riportati i risultati dello studio condotto in Puglia, presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria del Policlinico di Bari e coordinato dal Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana dell'Università degli Studi di Bari.

Materiali e metodi

Secondo il protocollo concordato con l'ISS, nel periodo 2007-2009 sono state arruolate 500 donne in 35^a-37^a settimana di gestazione. Per ognuna è stata compilata una scheda materno-neonatale contenente tutti i dati riguardanti la gravidanza, il parto, eventuali profilassi materne e terapie neonatali. Le informazioni venivano inserite in un database alloggiato in ISS.

Ogni partoriente è stata sottoposta a un prelievo in sede vaginale (a livello del terzo inferiore) e rettale per la ricerca di *Streptococcus agalactiae*. Quando la madre risultava GBS positiva, si attivava il follow-up del neonato, che veniva sottoposto a controlli microbiologici in sede auricolare, ombelicale, faringea, a prelievi di sangue per emocoltura e, su indicazione clinica, anche a liquorcoltura. In caso di positività anche in una sola sede, il bambino veniva monitorato nei tre mesi successivi alla nascita.

Le indagini microbiologiche sono state effettuate utilizzando terreni selettivi per *Streptococcus agalactiae* (Strepto B-chromagar e Todd-Hewitt broth, addizionato di acido nalidixico (15 µL/mL) e colistina (10 µL/mL). Dopo incubazione a 37°C per 24-48 h in atmosfera di CO₂ al 5%, la positività per GBS era data dalla crescita di colonie rosso-bruno che venivano identificate mediante Vitek2.

Gli stipti di GBS provenienti sia dalla madre che dal bambino sono stati conservati a -80 °C e successivamente inviati all'ISS per essere sierotipizzati.

Risultati

Le donne arruolate nello studio e sottoposte a screening microbiologico sono risultate di età compresa tra 15 e > 45 anni; le classi di età più raffigurante sono state 31-35 anni (46,4%), 36-40 anni (25,6%) e 26-30 anni (17,6%). *S. agalactiae* è stato isolato in 121 donne gravide (24,2%), per lo più appartenenti alla fascia di età 21-40 anni (Tabella 1): 71 (58,7%) erano colonizzate a livello vagino-rettale, 26 (21,5%) solo a livello rettale, 24 (19,8%) solo a livello vaginale (Figura 1). Di queste, 10 donne hanno presentato fattori di rischio per malattia neonatale: 4 hanno partorito prematuramente (3,3%), 4 hanno avuto la rottura prolungata delle membrane (3,3%), 2 hanno manifestato entrambi i fattori (1,65%). Secondo le indicazioni riportate nelle Linee Guida (CDC, 2002), le donne positive per GBS sono state sottoposte a profilassi antibiotica *intrapartum* con ampicillina, somministrando 2g ev almeno 4 ore prima del parto, quindi 1g ev ogni 4 ore fino al momento del parto.

Tabella 1. Donne arruolate e risultate positive per GBS, distinte per classi di età

Classi di età (anni)	Donne arruolate		Donne positive per GBS	
	N.	%	N.	%
15-20	7	1,4	2	28,6
21-25	28	5,6	10	35,7
26-30	88	17,6	26	29,5
31-35	232	46,4	41	17,7
36-40	128	25,6	37	29,0
41-45	15	3,0	5	33,3
>45	2	0,4	0	0
TOTALE	500	100,0	121	24,2

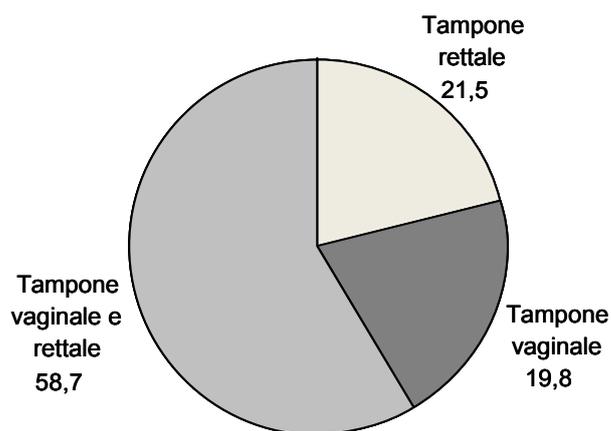


Figura 1. Distribuzione (%) delle sedi colonizzate da GBS in 121 gravide

Dei 121 bambini nati da madre GBS positiva, 76 sono stati sottoposti a indagini microbiologiche tramite emocolture e tamponi auricolare, faringeo e ombelicale. Non è stato possibile esaminare i restanti 45 neonati, poiché nati presso altre strutture ospedaliere. La presenza di GBS è stata rilevata in 10 neonati (13,2%): in 4 a livello auricolare (40%), in 2 a livello ombelicale (20%); nei restanti 4 bambini rispettivamente in sede auricolare/ombelicale (10%), auricolare/ombelicale/faringea (10%), a livello ematico/auricolare (10%), solo nel sangue (10%) (Figura 2). Tutti i neonati positivi per GBS sono stati monitorati nei 3 mesi successivi al parto fino alla completa scomparsa del microrganismo. I due bambini che hanno manifestato sepsi sono stati trattati con ampicillina (100mg/kg 2 volte al dì per 7 gg) e la loro guarigione è stata documentata a distanza di un mese da ripetute emocolture negative.

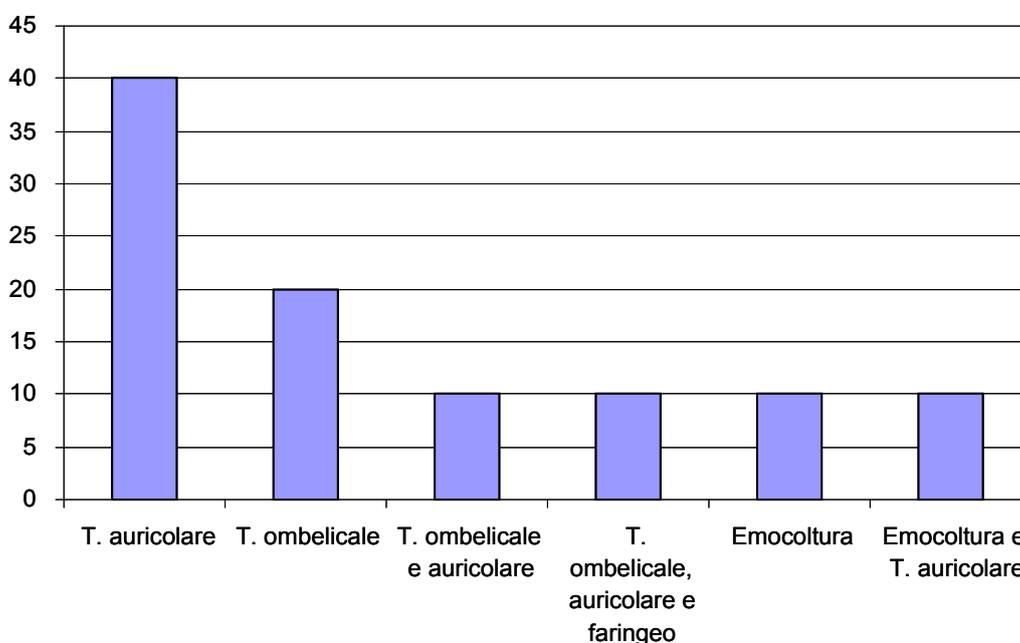


Figura 2. Distribuzione delle sedi colonizzate nei 10 neonati positivi per GBS

Gli stiptipi isolati da madre GBS positiva e quello provenienti dai due casi di sepsi neonatale sono stati sierotipizzati presso l'ISS di Roma. Il ceppo materno più frequente è risultato il sierotipo III (33%), seguito dal sierotipo V (17,3%), Ia (10,8%), II (8,3%), Ib (3,3%), IV (1,7%), IX (1,7%) e VII (0,8%); 28 ceppi sono risultati non tipizzabili con tecniche sierologiche (23,1%) (Figura 3).

Gli stiptipi isolati dai neonati di madre GBS positiva sono risultati appartenere allo stesso sierotipo della madre, di cui una era risultata positiva già in 35^a settimana e trattata con ampicillina; l'altra, inizialmente negativa allo screening, era risultata portatrice di GBS nei controlli effettuati dopo l'evento settico del bambino.

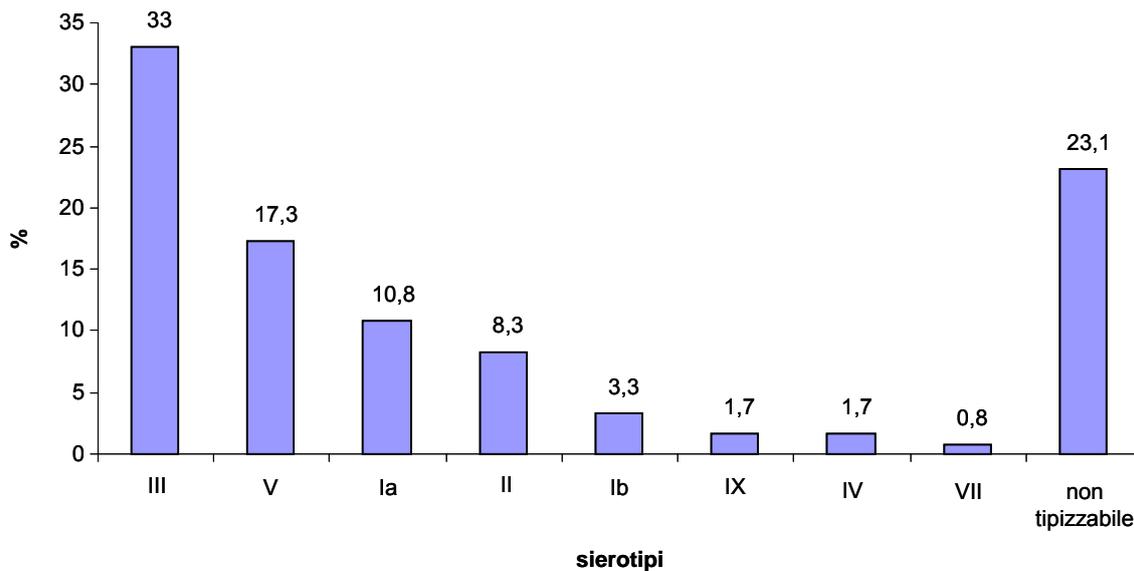


Figura 3. Distribuzione (%) dei sierotipi identificati nelle 121 donne positive per GBS

Discussione

Sino a pochi anni fa, in Italia i dati epidemiologici sulla colonizzazione da GBS tra le partorienti e sui casi di malattia neonatale erano limitati a poche aree (Berardi *et al.*, 2007) e certamente sottostimati, non solo per la scarsa attenzione attribuita alle complicazioni dovute a questo microrganismo ma anche ai controlli clinici e microbiologici non sempre adeguati. Uno dei grandi meriti di questo studio è stato quello di aver standardizzato i metodi di screening, le indagini di laboratorio e, soprattutto, le tecniche di prelievo in sede vaginale (per es. prediligendo il terzo inferiore anziché superiore e considerando anche la sede rettale). I dati di letteratura, infatti, mettono in evidenza quanto siano determinanti le modalità di prelievo e i test di laboratorio per valutare la reale diffusione delle gestanti portatrici di GBS, conoscere la distribuzione dei sierotipi colonizzanti e controllare le complicanze infettive nel neonato. In tal modo si può ridurre la sottotifica dei casi di malattia neonatale e agire con appropriati interventi di prevenzione.

Dal nostro studio è emerso che il 24,2% delle gestanti esaminate in Puglia è colonizzata da GBS, dati in accordo con quanto riferito da altri Autori (Trijbels-Smeulders *et al.*, 2004). Il 20%

di queste donne ha trasmesso la colonizzazione ai neonati, tra questi il 2,6% ha sviluppato una sepsi che, grazie al protocollo di sorveglianza, è stato possibile gestire tempestivamente. Questi risultati mettono in evidenza l'importanza della profilassi antibiotica *intrapartum* per ridurre la trasmissione del microrganismo da madre a figlio. La *screening strategy*, infatti, sottolinea come sia fondamentale effettuare uno screening microbiologico nelle donne in 35-37^a settimana di gestazione sia per identificare i casi positivi per *S. agalactiae* che per programmare in tempo reale una profilassi antibiotica al momento del parto (IAP). È stato dimostrato che il controllo microbiologico non deve essere realizzato prima della 35^a settimana perché, potendo il batterio colonizzare in maniera intermittente il tratto vaginale, una negatività colturale non implica assenza assoluta del microrganismo, quindi non esclude una trasmissione al neonato né i rischi correlati (Schrage, Gorwitz *et al.*, 2002). Negli ultimi anni, è stato dimostrato che il ricorso alla IAP consente di prevenire gran parte delle infezioni neonatali e che, grazie ai progressi della Medicina nel campo della diagnostica e della terapia, la letalità delle EOD si è ridotta notevolmente, passando dal 50% al 4-6% (Baker *et al.*, 1974; Phares *et al.*, 2008). Ciò nonostante, non è possibile escludere del tutto casi gravi di sepsi, nonostante la terapia antibiotica materna *intrapartum* (Puopolo *et al.*, 2005; Pulver *et al.*, 2009); questo significa che la colonizzazione da GBS non può essere sottovalutata nelle partorienti e che l'attenzione del clinico deve essere sempre alta, soprattutto nei confronti di donne con precedenti già documentati.

La penicillina è l'antibiotico di scelta, l'ampicillina è un'ottima alternativa, mentre l'eritromicina viene di solito utilizzata in caso di allergia della madre al gruppo delle penicilline. Nel nostro caso, la sorveglianza microbiologica effettuata in gravidanza e le strategie farmacologiche adottate in caso di positività si sono dimostrate efficaci nel prevenire le complicanze neonatali da GBS. Inoltre, la somministrazione di ampicillina nei due bambini che hanno manifestato sepsi ha permesso la loro completa guarigione, scongiurando il pericolo di complicazioni indesiderate. È fondamentale, tuttavia, sottolineare l'importanza di approfondire la diffusione della farmaco resistenza tra questi microrganismi al fine di evitare interventi di profilassi non adeguati.

Per quanto riguarda la tipizzazione dei ceppi GBS isolati, il sierotipo III è risultato quello più frequente (33%), seguito dal sierotipo V (17,3%) e dal sierotipo Ia (11,6%). I nostri dati sono in accordo con quelli di altri Autori, secondo i quali i sierotipi III e V risultano predominanti tra le donne in gravidanza (El Aila *et al.*, 2009), tuttavia i sierotipi I, II e III sembrano essere più spesso associati a sepsi neonatale (Anderson-Berry *et al.*, 2008). In particolare, avanzate tecniche molecolari hanno permesso di stabilire che il sierotipo III è uno stipite tra i più aggressivi, spesso coinvolto nei casi di meningite e di LOD; inoltre, presenta diversi cloni caratterizzati da un differente grado di virulenza (Lin *et al.*, 2006).

L'obiettivo più auspicabile sarebbe la prevenzione primaria attraverso una vaccinoprofilassi mirata (Gomes *et al.*, 2008): questo consentirebbe un ottimo controllo anche delle LOD che oggi sfuggono alla diagnosi perché i pazienti spesso non sono sottoposti a un adeguato follow-up.

Bibliografia

- Anderson-Berry AL, Bellig LL. Neonatal sepsis. *Emedicine* 2008. Disponibile all'indirizzo: <http://emedicine.medscape.com/article/978352-overview#a0101>; ultima consultazione 12/05/2011.
- Baker CJ, Barrett FF. Group B streptococcal infections in infants. The importance of the various serotypes. *JAMA*. 1974; 230(8):1158-60.
- Baker CJ, Edwards MS. Group B streptococcal infections. In: Remington JS and Klein JO (Ed). *Infectious diseases of the fetus and the newborn infant*. WB Saunders Publications, Philadelphia, 1990; p.742-811.

- Berardi A, Lugli L, Baronciani D, Creti R, Rossi K, Ciccia M, Gambini L, Mariani S, Papa I, Serra L, Tridapalli E, Ferrari F and GBS prevention Working Group of Emilia Romagna. Group B streptococcal infections in a Northern Region of Italy. *Pediatrics* 2007;120:487-93.
- Centers for Disease Control and Prevention. Perinatal group B streptococcal disease after universal screening recommendations. United States, 2003-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2007;56:701-5.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep* 2002;51(RR-11):1-22.
- Edwards MS. Group B streptococcal conjugate vaccine: a timely concept for which the time has come. *Hum Vaccin* 2008;4(6):444-8.
- El Aila NA, Tency I, Claeys G, Saerens B, De Backer E, Temmerman M, Verhelst R, Vaneechoutte M. Genotyping of *Streptococcus agalactiae* (group B streptococci) isolated from vaginal and rectal swabs of women at 35-37 weeks of pregnancy. *BMC Infect Dis* 2009;9:153.
- Fluegge K, Siedler A, Heinrich B, Schulte-Moenting J, Moenning MJ, Bartels DB, Dammann O, von Kries R, Berner R and German Pediatric Surveillance Unit Study Group. Incidence and clinical presentation of invasive neonatal group B streptococcal infections in Germany. *Pediatrics* 2006; 117:1139-45.
- Gomes MD, Scarselli M, Serino L, Mora M, Rappuoli R, Masignani V. Genome-based vaccine development. *Hum Vaccin* 2008;4(3):184-8.
- Gray KJ, Bennet SL, French N, Phiri AJ, Graham SM. Invasive group B streptococcal infection in infants, Malawi. *Emerg Infect Dis* 2007;13(2):223-9.
- Heath PT, Balfour G, Weisner AM, Efstratiou A, Lamagni TL, Tighe H, O'Connell LA, Cafferkey M, Verlander NQ, Nicoll A, McCartney AC and PHLS Group B Streptococcus Working Group. Group B streptococcal disease in UK and Irish infants younger than 90 days. *Lancet* 2004;363:292-4.
- Lin FY, Whiting A, Adderson E, Takahashi S, Dunn DM, Weiss R, Azimi PH, Philips JB 3rd, Weisman LE, Regan J, Clark P, Rhoads GG, Frasch CE, Troendle J, Moyer P, Bohnsack JF. Phylogenetic lineages of invasive and colonizing strains of serotype III group B Streptococci from neonates: a multicenter prospective study. *J Clin Microbiol* 2006;44(4):1257-61.
- Phares CR, Lynfield R, Farley MM, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, Craig AS, Schaffner W, Zansky SM, Gershman K, Stefonek KR, Albanese BA, Zell ER, Schuchat A, Schrag SJ and Active Bacterial Core surveillance/Emerging Infections Program Network. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. *JAMA* 2008;299(17):2056-65.
- Pulver LS, Hopfenbeck MM, Young PC, Stoddard GJ, Korgenski K, Daly J, et al. Continued early onset group B streptococcal infections in the era of intrapartum prophylaxis. *J Perinatol* 2009;29:20-5.
- Puopolo KM, Madoff LC, Eichenwald EC. Early onset group B streptococcal disease in the era of maternal screening. *Pediatrics* 2005;115:1240-6.
- Schrag SJ, Gorwitz R, Fultz- Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. *MMWR Recomm and Report* 2002;51:2-18.
- Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, Roome A, Arnold KE, Craig AS, et al. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *N Engl J Med* 2002; 347:233-9.
- Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB, Hadler JL, Danila R, Cieslak PR, Schuchat A. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Me.* 2000;342:15-20.
- Schuchat A. Group B streptococcal disease in newborns: a global perspective on prevention. *Biomed Pharmacother* 1995;49(1):19-25.

- Trijbels-Smeulders MA, Kollè LA, Adriaanse AH, Kimpen JL, Gerards LJ. Neonatal group B streptococcal infections: incidence and strategies for prevention in Europe. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23 (2):172-3.
- Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm and Report* 2010; 19:59(RR-10):1-36.
- Winn HN. Group B streptococcus infection in pregnancy. *Clin Perinatol* 2007;34(3):387-92.
- Yancey MK, Duff P, Clark P, Kurtzer T, Frentzen BH, Kubilis P. Peripartum infection associated with vaginal group B streptococcal colonization. *Obstet Gynecol* 1994;84(5):816-9.
- Zaleznik DF, Rench MA, Hillier S, Krohn MA, Platt R, Lee ML, Flores AE, Ferrieri P, Baker CJ. Invasive disease due to group B Streptococcus in pregnant women and neonates from diverse population groups. *Clin Infect Dis* 2000;30(2):276-81.

VALUTAZIONE DELLE INFEZIONI NEONATALI (PRECOCI E TARDIVE) DA *STREPTOCOCCUS AGALACTIAE* NEL NOSTRO PAESE E DEI SIEROTIPI CIRCOLANTI CAUSA DI MALATTIA. ESPERIENZA DEL CENTRO DI NAPOLI

Lino Moscato (a, b), Michelina Mallardo (a), Carminantonio Tammaro (b), Filomena Bellitti (c), Piergiorgio Catalanotti (a).

(a) Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Microbiologia e Microbiologia Clinica, Seconda Università di Napoli, Napoli

(b) UOC Patologia Clinica, Presidio Ospedaliero di Ariano Irpino (ASL AV), Ariano Irpino, Avellino

(c) UOC Patologia Clinica, Presidio Ospedaliero "Santa Maria delle Grazie" (ASL NA2), Pozzuoli, Napoli

Introduzione

Sebbene *Streptococcus agalactiae* (GBS) sia stato riconosciuto per molti anni come il microorganismo responsabile di mastiti bovine, la sua azione patogena sull'uomo è stata virtualmente ignorata fino al 1964, quando Eickhoff e i suoi collaboratori notarono il suo coinvolgimento nelle infezioni perinatali (Eickhoff, 1964). Attualmente GBS viene riconosciuto come uno dei più importanti patogeni nelle donne in gravidanza, responsabile di infezioni del tratto urinario, del liquido amniotico, di endometriti *post-partum*, di infezioni di ferite e batteriemia *intrapartum* e/o *post-partum* (Gibbs, 1981; Ledger, 1975). L'infezione da GBS può anche portare al distacco prematuro della placenta e determinare parto pretermine (ACOG, 1996; CDC, 1996; Regan, 1981).

S. agalactiae presenta una capsula polisaccaridica, un polioside ramificato macromolecolare, che gli permette di sopravvivere nell'ospite rendendolo capace di resistere alla fagocitosi. La capsula ha, inoltre, consentito l'identificazione negli isolati clinici di nove differenti sierotipi capsulari (Ia, Ib e II-VIII) con i sierotipi Ia, II, III e V che rappresentano le principali cause di malattie umane da GBS (Dogan, 2005; Luan, 2005). In particolare, il sierotipo III sembra quello dotato di maggior patogenicità (Steere, 1975). È interessante sottolineare che alcuni antigeni superficiali di *S. agalactiae* di tipo III sono molto simili all'antigene capsulare K1 presente negli stiptipi di *Escherichia coli* responsabili di meningiti neonatali.

La distribuzione dei sierotipi si diversifica in base alla regione geografica e all'origine etnica; la virulenza degli isolati clinici con composizione capsulare simile può variare molto, suggerendo che altri fattori batterici di virulenza, in aggiunta alla capsula, sono implicati nella patogenesi da *S. agalactiae* (Spelleberg, 2000).

S. agalactiae è caratterizzato dall'antigene polisaccaridico di Lancefield di gruppo B, è frequentemente β -emolitico, solo raramente anemolitico.

La colonizzazione asintomatica della vagina si verifica approssimativamente nel 20% delle donne in gravidanza (Baker, 1973; Eickhoff, 1964; Yow, 1980); la prevalenza della colonizzazione vaginale nelle donne gravide varia a seconda della localizzazione geografica, dell'età e del periodo di gestazione.

La presenza di GBS nel tratto materno è la principale causa di colonizzazione nel neonato (Anthony, 1979; Baker, 1973; Boyer, 1983a; Boyer 1983b; Boyer 1983c); le infezioni vengono acquisite, nella maggior parte dei casi, durante il passaggio nel canale del parto.

La Rottura Prematura delle Membrane (PROM) facilita la trasmissione con un duplice meccanismo: sia per la perdita della protezione svolta dalle membrane stesse, sia per la diminuzione dell'azione batteriostatica svolta dal liquido amniotico. La trasmissione di GBS viene facilitata anche dalla loro tendenza ad aderire alle cellule dell'epitelio vaginale; queste si trasferiscono sul neonato o possono essere aspirate dallo stesso durante il passaggio nel canale del parto. Ciò può determinare una colonizzazione delle alte vie respiratorie ma, se tali cellule vengono aspirate sino alle basse vie respiratorie, possono provocare in quella sede un'infezione che può diffondere, attraverso il circolo sanguigno, nel sistema nervoso, causando sepsi e meningite.

Il rischio di trasmissione mostra un range del 42%-72% tra i neonati di madri colonizzate e approssimativamente dell'8% tra i neonati provenienti da madri non colonizzate (Dogan, 2005; Luan, 2005; Spelleberg, 2000; Steere, 1975).

Rispetto agli alti tassi di prevalenza della trasmissione verticale, l'incidenza dell'infezione da GBS durante i primi sette giorni di vita va dall'1,3‰ al 3‰ di nati vivi; dopo i sette giorni l'intervallo è 1,00‰-1,7‰ (Baker, 1973; CDC, 1996). Solo il 2% dei neonati provenienti da donne colonizzate sviluppa l'infezione.

In aggiunta alla trasmissione materno-fetale si può verificare anche l'acquisizione nosocomiale di GBS (Baker, 1973). Dal 16% al 47% del personale della scuola materna è portatore di GBS e può essere fonte di trasmissione neonatale (Baker, 1983).

I fattori di rischio che espongono il neonato all'infezione sono stati identificati nel parto pretermine (<37 settimane di gestazione), nella corionamniosite clinica, nell'infezione intramniotica, nella febbre materna durante il parto, nella rottura delle membrane fetali per più di 12-18 h e nel parto con malattia invasiva da GBS.

Materiali e metodi

Gravide

Sotto il coordinamento della Sezione di Microbiologia e Microbiologia clinica del Dipartimento di Medicina sperimentale della Seconda Università di Napoli sono stati presi in esame i dati pervenuti da due Presidi Ospedalieri della Regione Campania.

Il PO di Ariano Irpino (AV) dell'ASL AV ha presentato i dati relativi al monitoraggio della colonizzazione vagino-rettale di *Streptococcus agalactiae* di 83 partorienti ricorse ambulatorialmente, nel periodo 01/01/2008-31/10/2009, ogni lunedì, al Reparto di Ostetricia e Ginecologia e al Laboratorio di Analisi tra la 35^a e la 37^a settimana di gestazione. Il Laboratorio del PO di Ariano Irpino effettua annualmente circa 650.000 esami, di cui 30.000 indagini microbiologiche.

Il PO "Santa Maria delle Grazie" di Pozzuoli (NA), dell'ASL NA2, nel periodo 16/03/2009-30/05/2010 ha sottoposto al monitoraggio 664 partorienti ricorse ambulatorialmente, ogni lunedì, al Reparto di Ostetricia e Ginecologia e al Laboratorio di Analisi tra la 35^a e la 37^a settimana di gestazione.

Tutte le gravide arruolate hanno prestato il Consenso informato approvato dai rispettivi Comitati Etici.

Campionamento e ricerca colturale di *S. agalactiae*

Il campione era costituito da un duplice tampone anidro, prelevato, senza abluzione, dal terzo anteriore della vagina e dal retto.

I tamponi sono stati immediatamente sospesi, per l'arricchimento selettivo, in un'unica provetta contenente 10 mL Todd Hewitt Broth, preparato secondo le istruzioni del produttore e addizionato con supplemento di acido nalidixico 15,0 mg/L e colistina solfato 10,0 mg/L.

Tutti i campioni sono stati incubati in aerobiosi per 18-24 h a $36^{\circ}\text{C} \pm 1$. Un'ansata di brodo di arricchimento è stata insemata su Columbia CNA, e incubata a $36^{\circ}\text{C} \pm 1$ per 18-24 h. Le colonie di *S. agalactiae* crescono presentando la tipica β -emolisi.

Per la ricerca dei ceppi anemolitici è stato utilizzato il terreno cromogeno di Granada, in cui le colonie di GBS appaiono, dopo 18-24 h d'incubazione, dal rosa pallido al rosso, rotonde e traslucide.

L'identificazione è stata confermata con test di agglutinazione al lattice.

Dopo controllo della purezza delle colonie, procedendo a un nuovo isolamento in caso di contaminazione delle colture, 1-2 colonie sono state inoculate in 5 mL di Todd Hewitt Broth a $36^{\circ}\text{C} \pm 1$ per 12-16 h; 0,70 mL di sospensione batterica sono stati miscelati con 0,30 mL di glicerolo sterile 50%. Gli stub sono stati congelati a -20°C per esser inviati ai Laboratori dell'Istituto Superiore di Sanità per la sierotipizzazione.

Determinazione della sensibilità ai chemioantibiotici

La determinazione della sensibilità ai chemioantibiotici è stata eseguita con il metodo Kirby Bauer (Bauer, 1966), secondo le indicazioni del CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*): inoculo di una sospensione batterica 0,5 Unità McFarland su Muller Hinton addizionato con sangue di montone al 5% e incubato a 35°C , 5% di CO_2 per 22 ± 2 h. Per la definizione della sensibilità e resistenza sono stati utilizzati gli standard riportati in Tabella 1.

Tabella 1. Definizione della sensibilità e resistenza dei ceppi di *S. agalactiae* (CLSI)

Principio attivo	Contenuto del dischetto	Diametro della zona di inibizione		
		Resistenza	Sensibilità intermedia	Sensibilità
PENICILLINE				
Penicillina	10 U	/	/	≥ 24
Ampicillina	10 μg			≥ 24
GLICOPEPTIDI				
Vancomicina	30 μg	/	/	≥ 17
MACROLIDI				
Eritromicina	15 μg	≤ 15	16-20	≥ 21
FLUOROCHINOLONI				
Levofloxacina	5 μg	≤ 13	14-16	≥ 17
LINCOSAMIDI				
Clindamicina	2 μg	≤ 15	16-18	≥ 19
STREPTOGRAMINE				
Quinupristin/ Dalfopristin	15 μg	≤ 15	16-18	≥ 19
OXAZOLIDINONI				
Linezolid	30 μg	/	/	≥ 21

Per la determinazione della MIC si è fatto ricorso al Sistema automatizzato Vitek.

Risultati

Isolamenti batterici

In totale, su 747 gravide monitorate per la colonizzazione vagino-rettale in 35^a-37^a settimana di gestazione, sono stati isolati 102 ceppi di *S. agalactiae*, pari a una percentuale del 13,65%. I dati percentuali sono sovrapponibili nei due centri (Tabella 2).

Tabella 2. Ceppi di *S. agalactiae* isolati dal tampone vagino-rettale

Screening	ASL AV dal 1° gennaio 2008 al 30 novembre 2009	ASL NA2 dal 16 marzo 2009 al 30 maggio 2010	TOTALI
Partorienti	83	664	747
Ceppi isolati	11 (13,25%)	91 (13,70%)	102 (13,65%)

Determinazione della sensibilità ai chemioantibiotici

In Tabella 3 sono elencate le sensibilità e le resistenze ai vari antibiotici degli 11 ceppi di GBS isolati nel tampone vagino-rettale delle 83 gravide afferenti al PO di Ariano Irpino (AV), ASL AV.

Tabella 3. Sensibilità e resistenze agli antibiotici degli 11 ceppi di GBS isolati nel tampone vagino-rettale delle 83 gravide afferenti al PO di Ariano Irpino (AV), ASL AV

Principio attivo	Ceppi sensibili	Ceppi mediamente sensibili	Ceppi resistenti
Penicillina	100,00	0,00	0,00
Vancomicina	100,00	0,00	0,00
Eritromicina	84,78	2,17	13,04
Tetraciclina	21,74	0,00	78,26
Levofloxacina	100,00	0,00	0,00
Clindamicina	91,30	0,00	8,70
Quinupristin/ Dalfopristin	93,48	0,00	6,52
Linezolid	100,00	0,00	0,00

Tutti i ceppi isolati risultano sensibili a penicillina, a vancomicina, a levofloxacina e a linezolid. La maggiore resistenza si ha per la tetraciclina (circa 80%) e, a seguire, per l'eritromicina e per la clindamicina.

Nelle figure di seguito riportate (Figure 1, 2 e 3) sono indicati i valori delle MIC di tetraciclina, clindamicina ed eritromicina, molecole verso le quali i ceppi di GBS hanno mostrato la maggior percentuale di resistenza.

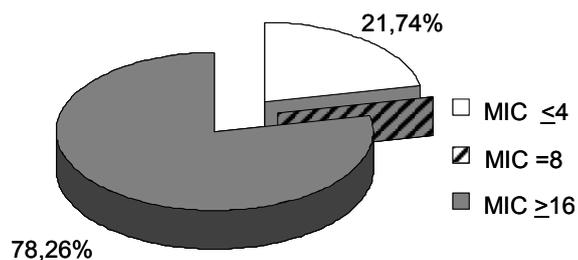


Figura 1. Valori MIC per la tetraciclina degli 11 ceppi di GBS isolati nel tampone vagino-rettale delle 83 gravide afferenti al PO di Ariano Irpino (AV), ASL AV

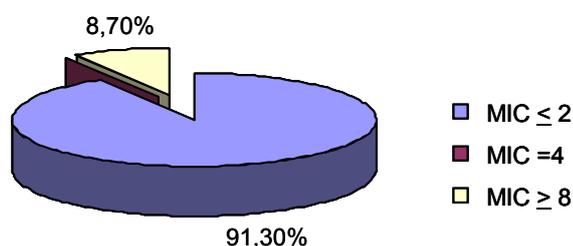


Figura 2. Valori MIC per la clindamicina degli 11 ceppi di GBS isolati nel tampone vagino-rettale delle 83 gravide afferenti al PO di Ariano Irpino (AV), ASL AV

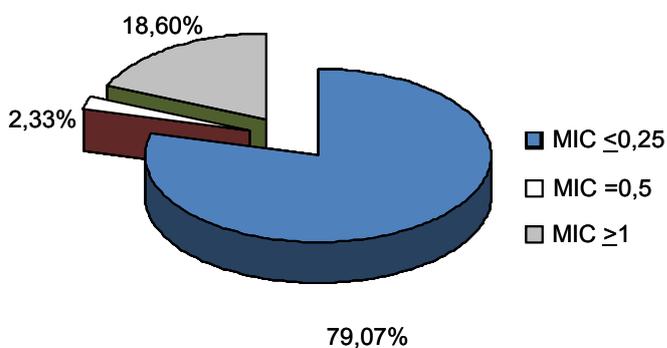


Figura 3. Valori MIC per l'eritromicina degli 11 ceppi di GBS isolati nel tampone vagino-rettale delle 83 gravide afferenti al PO di Ariano Irpino (AV), ASL AV

In Tabella 4 sono elencate le sensibilità a vari antibiotici dei 91 ceppi di GBS isolati nel tampone vagino-rettale delle 664 gravide afferenti al PO “Santa Maria delle Grazie” di Pozzuoli (NA), ASL NA2.

Tabella 4. Sensibilità e resistenze agli antibiotici dei 91 ceppi di GBS isolati nel tampone vagino-rettale delle 664 gravide afferenti al PO “Santa Maria delle Grazie” di Pozzuoli (NA), ASL NA2

Principio attivo	Ceppi sensibili	Ceppi mediamente sensibili	Ceppi resistenti
Penicillina	100,00	0,00	0,00
Ampicillina	100,00	0,00	0,00
Vancomicina	100,00	0,00	0,00
Eritromicina	54,17	6,94	38,89
Tetraciclina	16,67	0,00	83,33
Levofloxacin	100,00	0,00	0,00
Clindamicina	54,17	0,00	45,83
Quinupristin/Dalfopristin	94,44	1,39	4,17
Linezolid	100,00	0,00	0,00

Tutti i ceppi isolati sono sensibili alle penicilline, alla vancomicina, alla levofloxacin e al linezolid. La maggiore resistenza si ha per la tetraciclina e, a seguire, per la clindamicina e per l'eritromicina.

Dal nostro studio, si è evidenziata una resistenza inducibile alla clindamicina in 9 ceppi (12,5%), confermata con il D-test (test di diffusione da disco).

Nelle figure di seguito riportate (Figure 4, 5 e 6) sono indicati i valori delle MIC degli antibiotici tetraciclina, clindamicina ed eritromicina, molecole verso le quali i ceppi di GBS hanno mostrato la maggior percentuale di resistenza.

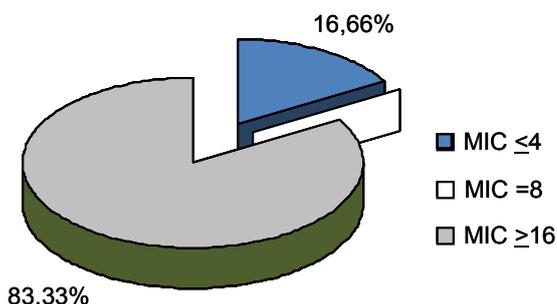


Figura 4. Valori MIC per la tetraciclina dei 91 ceppi di GBS isolati nel tampone vagino-rettale delle 664 gravide afferenti al PO “Santa Maria delle Grazie” di Pozzuoli (NA), ASL NA2

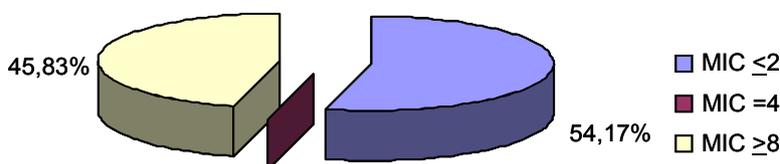


Figura 5. Valori MIC per la clindamicina dei 91 ceppi di GBS isolati nel tampone vagino-rettale delle 664 gravide afferenti al PO “Santa Maria delle Grazie” di Pozzuoli (NA), ASL NA2

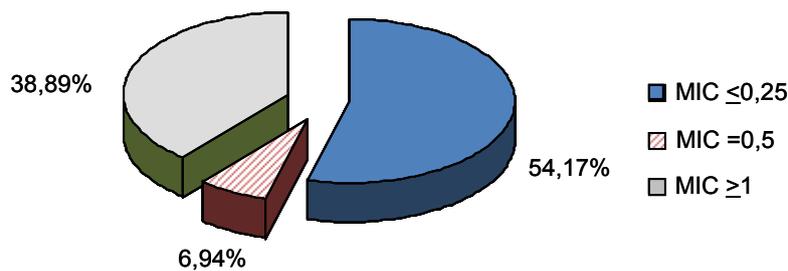


Figura 6. Valori MIC per l'eritromicina dei 91 ceppi di GBS isolati nel tampone vagino-rettale delle 664 gravide afferenti al PO "Santa Maria delle Grazie" di Pozzuoli (NA), ASL NA2

Discussione

Ai Laboratori della Sezione di Microbiologia e Microbiologia clinica del Dipartimento di Medicina sperimentale della Seconda Università di Napoli è stato affidato il coordinamento dei dati sull'incidenza della contaminazione vagino-rettale di *S. agalactiae* in partorienti facenti capo a due centri di Ostetricia della Regione Campania.

Nello studio condotto presso l'UOC di Patologia Clinica del Presidio Ospedaliero di Ariano Irpino (AV), ASL AV sono state sottoposte al monitoraggio della contaminazione vagino-rettale di *S. agalactiae* 83 partorienti. Sono stati isolati 11 ceppi con un trend d'isolamento pari al 13,25%, conforme alla media stimata sul territorio nazionale. I ceppi batterici isolati risultano sensibili a imipenem, a levofloxacina, a linezolid, a moxifloxacina, a nitrofurantoina, a penicillina, a teicoplanina e a vancomicina. Presentano invece una minor percentuale di sensibilità nei confronti della clindamicina, dell'eritromicina e della tetraciclina; per quest'ultimo chemioantibiotico i ceppi di *S. agalactiae* isolati mostrano la maggior percentuale di resistenza.

Nello studio condotto presso all'UOC di Patologia Clinica del Presidio Ospedaliero "Maria Delle Grazie" di Pozzuoli (NA) ASL NA2 NORD Pozzuoli sono state sottoposte al monitoraggio della contaminazione vagino-rettale di *S. agalactiae* 664 partorienti. Sono state riscontrate 91 partorienti positive con un trend di positività pari al 13,70%, ugualmente conforme alla media stimata sul territorio nazionale. I ceppi batterici isolati, al pari di quelli provenienti dalla provincia di Avellino, sono sensibili a penicilline, cefalosporine di seconda generazione, levofloxacina, linezolid, moxifloxacina, teicoplanina e vancomicina, imipenem, tigeciclina. Presentano invece una minor percentuale di sensibilità nei confronti della clindamicina, dell'eritromicina, e della tetraciclina; per quest'ultimo chemioantibiotico i ceppi di *S. agalactiae* isolati mostrano la maggior percentuale di resistenza. Inoltre si è evidenziato per alcuni ceppi il fenomeno della resistenza inducibile alla clindamicina, confermata con il D-test.

È interessante notare che in due realtà delle Regione Campania, una zona montagnosa dell'avellinese e una marittima della provincia napoletana, a diversa densità abitativa, si siano ottenuti risultati sovrapponibili in termini di percentuale di isolamento e di caratteristiche batteriche dei ceppi.

Al momento, la strategia più efficace per prevenire l'infezione neonatale da GBS si è dimostrata essere la somministrazione di antibiotici attivi contro GBS con modalità tali da ottenere concentrazioni di farmaco efficaci nel liquido amniotico. Infatti, già negli anni '80 test clinici hanno dimostrato che somministrando antibiotici alle donne a rischio di trasmissione di

GBS ai loro neonati si poteva prevenire l'invasività della malattia nella prima settimana di vita (Boyer, 1986).

Nel novembre del 2002 (Schrag, 2002), i CDC hanno rivisto le linee guida del 1996 raccomandando:

- screening colturale prenatale con tampone vaginale e rettale nelle gravide tra la 35^a e la 37^a settimana di gestazione;
- regimi aggiornati di profilassi per le donne con allergia alle penicilline;
- una procedura aggiornata per il monitoraggio dei neonati esposti alla profilassi antibiotica *intrapartum*.

Sebbene siano stati eseguiti diversi accorgimenti, molte procedure restano le stesse:

- la penicillina è considerata sempre come il miglior antibiotico per la profilassi *intrapartum*, con l'ampicillina che rappresenta una valida alternativa;
- le donne negative allo screening con tampone vaginale e rettale non richiedono di una terapia antibiotica *intrapartum*, anche se si sviluppano fattori di rischio come il parto pretermine;
- le donne con batteriuria da GBS durante la gravidanza o con un neonato che ha contratto la malattia da GBS in una precedente gravidanza devono essere sottoposte a profilassi *intrapartum*.

Si è stabilito che il parto cesareo non è in grado di prevenire la trasmissione dell'infezione dalla madre al feto, in quanto GBS è in grado di attraversare le membrane amniotiche intatte.

È importante quindi sottolineare che la colonizzazione da GBS della madre non è un indice per l'esecuzione di un parto cesareo, né il parto cesareo può essere considerato un'alternativa alla profilassi antibiotica *intrapartum*.

Mentre l'utilità dello screening colturale in gravidanza e le indicazioni alla profilassi antibiotica *intrapartum* sono ormai universalmente riconosciute e accettate, il comportamento da tenersi nel neonato a rischio di infezione da GBS è a tutto oggi oggetto di controversie. I dati disponibili non sono sufficienti per raccomandare un'unica strategia terapeutica per il neonato.

Gli effetti indesiderati della prevenzione sono dovuti a reazioni allergiche e anafilattiche, ai farmaci utilizzati per la profilassi *intrapartum*, all'emergere di ceppi di GBS resistenti alle terapie standard e all'aumento dell'incidenza delle infezioni neonatali causate da altri patogeni. Al momento i ceppi GBS rimangono sensibili alla penicillina, e all'ampicillina. La penicillina è la molecola di prima scelta, in quanto ha uno spettro d'azione più ristretto, ed è meno probabile selezionare microrganismi resistenti. La somministrazione endovenosa è l'unica raccomandata per la chemioprophilassi *intrapartum* in quanto con questa modalità si può raggiungere una maggiore concentrazione amniotica. L'ampicillina, invece, rappresenta una valida alternativa.

Forse un problema emergente è l'aumento della resistenza dei ceppi di GBS alla clindamicina e all'eritromicina, raccomandate per la profilassi nelle donne allergiche, ma recenti studi stanno facendo supporre che le due molecole non riescano a raggiungere una buona concentrazione amniotica; tuttavia i dati sono ancora pochi (Muller, 2010; Pacifici, 2006). Per queste gravide, quando l'eritromicina e la clindamicina presentano resistenza *in vitro*, dovrebbe essere utilizzata la vancomicina.

Nel novembre 2010 il CDC ha pubblicato le nuove linee guida, rivedendo quelle del 2002, le modifiche principali sono le seguenti:

1. ci sono opzioni più estese per la rilevazione di GBS, compreso l'uso di PCR;
2. è stata riveduta la soglia di conteggio delle colonie di GBS nelle urine di donne in gravidanza;
3. sono stati rivisti gli algoritmi per lo screening GBS e l'uso di IAP per le donne con minaccia di parto prematuro, che comprende un algoritmo di parto pretermine e uno per rottura prematura delle membrane;

4. è stato presentato un algoritmo sugli antibiotici da utilizzare, nel tentativo di promuovere l'uso di antibiotico più appropriato per le donne allergiche alla penicillina;
5. una piccola modifica è stata fatta al dosaggio della penicillina;
6. l'algoritmo di gestione neonatale è stato ampliato in modo da applicarlo a tutti i neonati.

Bibliografia

- American College of Obstetricians and Gynecologists. *Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. ACOG Committee Opinion 173*. Washington DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 1996.
- 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.
- Baker CJ, Barrett FF. Transmission of group B streptococci among parturient women and their neonates. *J Pediatr* 1973;83:919-25.
- Baker CJ, Edwards MS. Group B streptococcal infections. In: Remington JS, Klein JO, (Eds). *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Philadelphia: WB Saunders, 1983. p 820.
- Bauer AW, Kirby WMM, Sherris JC, Turek M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Am J Clin Pathol* 1966;45:493-96.
- Boyer KM, Gadzala CA, Burd LI, Fisher DE, Paton JB, Gotoff SP. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early onset disease. I. Epidemiologic rationale. *J Infect Dis* 1983;48:795-801.
- Boyer KM, Gadzala CA, Kelly PD. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early onset disease. III. Interruption of mother-to-infant transmission. *J Infect Dis* 1983;148:810-6.
- Boyer KM, Gadzala CA, Kelly PD, Gotoff SP. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early onset disease. II. Predictive value of prenatal cultures. *J Infect Dis* 1983;148:802-9.
- 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.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. *MMWR Recomm Rep* 1996;45(RR-7):1-24.
- Dogan B, Schukken YH, Santisteban C, Boor KJ. Distribution of serotypes and antimicrobial resistance genes among *Streptococcus agalactiae* isolates from bovine and human hosts. *J Clin Microbiol* 2005;43:5899-906.
- Eickhoff TC, Klein JO, Daly AL, Ingall D, Finland M. Neonatal sepsis and other infections due to group B beta-hemolytic streptococci. *N Engl J Med* 1964;271:1221-8.
- Fluegge K, Siedler A, Heinrich B, Schulte-Moenting J, Moennig MJ, Bartels DB, Dammann O, von Kries R, Berner R. German Pediatric Surveillance Unit Study Group. Incidence and clinical presentation of invasive neonatal group B streptococcal infections in Germany. *Pediatrics* 2006;117(6):e1139-45.
- Gibbs RS, Blanco JD. Streptococcal infections in pregnancy. A study of 48 bacteremias. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:405-11.
- Ledger WJ, Norman M, Gee C, Lewis W. Bacteremia on an obstetric-gynecologic service. *Am J Obstet Gynecol* 1975;121:205-12.
- Luan SL, Granlund M, Sellin M, Lagergård T, Spratt BG, Norgren M. Multilocus sequence typing of Swedish invasive group B streptococcus isolates indicates a neonatally associated genetic

- lineage and capsule switching. *J Clin Microbiol* 2005;43:3727–33.
- Muller A, Mouton J, Oostvogel P, Dörr PJ, Voskuyl RA, DeJongh J, Steegers EA, Danhof M. Pharmacokinetics of clindamycin in pregnant women in the peripartum period. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:2175-81.
- Pacifici GM. Placental transfer of antibiotics administered to the mother a review. *Int J Clin Pharm Ther* 2006;44:57-63.
- Regan JA, Chao S, James LS. Premature rupture of membranes, preterm delivery, and group B streptococcal colonization of mothers. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:184-6.
- 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.
- Spelleberg B. Pathogenesis of neonatal *S. agalactiae* infections. *Microbes Infect* 2000;2:1733–42.
- Steere AC, Aber RC, Warford LR, Murphy KE, Feeley JC, Hayes PS, Wilkinson HW, Facklam RR. Possible 10 nosocomial transmission of group B streptococci in a newborn nursery. *J Pediatr* 1975;87:784-7.
- Yow MD, Leeds U, Thompson PK, et al. The natural history of group B streptococcal colonization in the pregnant woman and her offspring. I. Colonization studies. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137:34-8.

STREPTOCOCCUS AGALACTIAE IN DONNE GRAVIDE IMMIGRATE A MILANO

Silvana Perin (a), Cinzia Zoppini (b), Parvaneh Hassibi (b), Fabrizio Marini (a), Alberto F. Podestà (c), Flavia Rossi (b), Concetta Scalfaro (c), Claudio Farina (a)
(a) UOC Microbiologia e Virologia, AO “Ospedale San Carlo Borromeo”, Milano
(b) UOC Ostetricia e Ginecologia, AO “Ospedale San Carlo Borromeo”, Milano
(c) UOC Pediatria, AO “Ospedale San Carlo Borromeo”, Milano

Introduzione

Streptococcus agalactiae costituisce una delle principali cause infettive di morbosità e di mortalità nel neonato, rendendosi responsabile di infezioni respiratorie, sepsi e meningiti ad insorgenza precoce (0-6 giorni dal parto) o tardiva (7-90 giorni di vita) (1).

Se la contaminazione del neonato nelle forme tardive può riconoscere come sorgente di infezione il contatto esogeno con persone colonizzate dedicate all’assistenza parentale, nelle forme perinatali ad esordio precoce è spesso la mamma colonizzata che trasferisce, poco prima della nascita o durante il passaggio fetale nel canale del parto, *S. agalactiae* al nascituro, sebbene altri fattori, quali la giovane età della madre, l’evenienza di un parto pretermine, la prolungata rottura delle membrane, una condizione di corionamnionite e un basso livello sierico di anticorpi anti-polisaccaridi capsulari possono rivestire un ruolo significativo.

Il tasso di colonizzazione vaginale e rettale da parte di *S. agalactiae* è stimato essere compreso tra il 5 e il 40%, con diversa ripartizione regionale ed etnica, cui può conseguire fino nella metà dei casi la condizione di colonizzazione neonatale e, in percentuale inferiore (1-2%), lo stato di malattia da infezione conclamata.

Per questo motivo per le donne gravide alla 34^a-37^a settimana di gestazione sono predisposti programmi di screening microbiologico al fine di individuare le portatrici di *S. agalactiae* affinché possano poi essere sottoposte a profilassi antibiotica *intrapartum*.

Per tale motivo è stata condotta, a conclusione dello studio policentrico su “Valutazione delle infezioni neonatali precoci e tardive da streptococco di gruppo B nel nostro paese e dei sierotipi circolanti causa di malattia” coordinato dall’Istituto Superiore di Sanità, una valutazione osservazionale retrospettiva sulle donne gravide sottoposte a screening vagino-rettale per *S. agalactiae* afferenti – tra gennaio 2009 e dicembre 2010 – al “Centro Salute e Ascolto per Donne Immigrate e i loro Bambini” dell’AO ‘Ospedale San Carlo Borromeo’ al fine di monitorare le eventuali differenze nel tasso di colonizzazione in donne immigrate di differente etnia, a Milano.

Materiali e metodi

Struttura

Presso l’AO “Ospedale San Carlo Borromeo” di Milano è attivo, a far corso dal novembre 1999 il “Centro di Salute e Ascolto per Donne Immigrate e i loro Bambini” dove opera un’équipe multidisciplinare costituita esclusivamente da personale di sesso femminile: cinque

ginecologhe, una pediatra, due ostetriche, due psicologhe, un'assistente sociale e numerose mediatrici linguistico-culturali. Alla psicologa, all'assistente sociale e alla mediatrice linguistico-culturale dell'équipe competono l'accoglienza e il triage della donna immigrata a Milano e nel suo hinterland occidentale, cui fa seguito l'assistenza medica garantita dalle specialiste ginecologa per la gestione della gravidanza o di altre patologie ginecologiche, o pediatra in caso di patologie del bambino. L'accompagnamento al parto è realizzato tramite incontri di preparazione, organizzati per etnia, a cura delle ostetriche.

Pazienti

Nel periodo 1° gennaio 2009-31 dicembre 2010, 550 donne gravide immigrate sono state sottoposte a prelievo tramite tampone vagino-rettale per esami colturali finalizzati alla valutazione della presenza di *S. agalactiae*, presso il “Centro di Salute e Ascolto per Donne Immigrate e i loro Bambini” dell'AO ‘Ospedale San Carlo Borromeo’ di Milano. Nello stesso periodo si sono rivolte all'UOC Ostetricia e Ginecologia per il parto anche 78 donne immigrate che, non presentando documentazione relativa alla colonizzazione vagino-rettale da *S. agalactiae*, sono state sottoposte, al momento del ricovero per il travaglio, allo screening microbiologico per streptococco.

Si segnala che non tutte le donne afferenti al “Centro di Salute e Ascolto per Donne Immigrate e i loro Bambini” partoriscono presso l'AO “Ospedale San Carlo” e, di converso, non tutte le partorienti sono state seguite durante la gravidanza presso il Centro stesso.

L'origine geografica, per macroarea, delle donne sottoposte a monitoraggio microbiologico vagino-rettale per *S. agalactiae* era la seguente: America Latina e Caraibica (Argentina, Bolivia, Brasile, Colombia, Cuba, Ecuador, El Salvador, Honduras, Paraguay, Perù, Repubblica Dominicana), 23%; Europa orientale comunitaria ed extracomunitaria (Armenia, Bielorussia, Moldavia, Polonia, Romania, Russia, Ucraina) 27%; Africa Maghrebina e Medio-Oriente (Algeria, Egitto, Iraq, Marocco, Tunisia) 26%; Africa sub-Sahariana (Angola, Camerun, Eritrea, Etiopia, Madagascar, Nigeria, Senegal, Togo, Zimbabwe,) 5%; Asia (Bangla Desh, Cina, India, Sri Lanka, Pakistan e Taiwan) Asia e Pacifico (Nuova Guinea, Filippine) 15%, e altri Paesi europei (Albania, Macedonia, Montenegro, Serbia, Turchia) 4%.

Metodi di analisi

Le donne gravide sono state sottoposte a tampone vagino-rettale. I tamponi, conservati in terreno di trasporto di Stuart, sono stati insemnati su terreno selettivo e differenziale cromogenico per *S. agalactiae*, arricchiti in terreno liquido e incubati fino a 48 ore in atmosfera aerobia a 35 °C. Le colonie sospette sono confermate sierologicamente prelevandole dal terreno di prima semina o – dopo risemina da brodo – da Agar nutritivo addizionato con 5% di sangue di montone.

I risultati retrospettivi degli esami colturali sono stati desunti dal data base dell'UOC Microbiologia e Virologia.

Risultati

L'AO “Ospedale San Carlo Borromeo” è un nosocomio milanese di 750 letti. Nel biennio 2009-2010 il “Centro di Salute e Ascolto per Donne Immigrate e i loro Bambini” ha effettuato complessivamente 2392 interventi a beneficio di 1042 pazienti. L'UOC Ostetricia e Ginecologia ha provveduto all'esecuzione di 3010 parti, di cui 1088 relativi a donne immigrate (36,1%).

Lo screening microbiologico vagino-rettale per *S. agalactiae* ha dato esito positivo in 91/628 donne straniere, con un'incidenza di positività pari al 14,5%.

In particolare, i tassi di colonizzazione hanno mostrato valori del 5,9% per le donne immigrate da India e Pakistan (3/51), del 20,6% per quelle dell'Asia e Pacifico (13/63), del 18,5% per le gravide provenienti dall'Africa sub-Sahariana (5/27), del 18,4% per le donne maghrebine (32/174), dell'11,6% per le donne originarie dell'America Latina (19/164), del 12,8% per le gravide immigrate dai Paesi dell'Europa orientale (19/149).

Nel periodo considerato non sono state registrate forme di infezione sistemica in neonati da madri immigrate.

Discussione

L'esordio di forme sintomatiche, precoci e tardive, di infezione da *S. agalactiae* nel neonato risente soprattutto dell'adesione dei Centri di Ostetricia a protocolli di screening microbiologico e di profilassi antibiotica intra partum per le gravide.

L'incidenza delle infezioni neonatali, stimata pari allo 0,5, 0,6 e 0,8 per mille nati vivi rispettivamente in Germania, negli Stati Uniti di America e nel Regno Unito, risulta drammaticamente superiore nei Paesi in Via di Sviluppo (PVS) raggiungendo il 5% nel subcontinente indiano e nell'Estremo Oriente, il 24% nei paesi nordafricani e mediorientali, il 30% nell'Africa sub-sahariana e il 35% nelle regioni dell'America Caraibica e Latina (2-4).

Ciò pare conseguire ai differenti tassi di colonizzazione vagino-rettale che caratterizzano le popolazioni femminili in funzione, tra gli altri fattori, anche della provenienza geografica anche a motivo della differente distribuzione dei sierotipi di *S. agalactiae*.

Dati consolidati della letteratura internazionale riportano tassi di colonizzazione per *S. agalactiae* attestantisi mediamente intorno al 12,7% nei Paesi in Via di Sviluppo, ma con grande variabilità a seconda del Paese di origine: India e Pakistan, 9%; Asia e Pacifico, 8%, Africa sub-Sahariana, 18%; Medio Oriente e Nord Africa, 17% e Americhe, 12% (5).

Tuttavia, tali dati risultano modificati in modo significativo se si considerano in modo scorporato le casistiche dei centri che hanno utilizzato, nell'accertamento analitico microbiologico, terreni di coltura selettivi rispetto ai centri in cui le disponibilità analitiche risultano meno performanti. In tal modo la prevalenza della colonizzazione materna risulta nel subcontinente indiano pari al 12%; nei Paesi dell'Asia e del Pacifico del 19%; nell'Africa sub-Sahariana del 19%; in Medio Oriente e Nord Africa del 22% e nelle Americhe Centrale e Meridionale del 14%, con un'incidenza media dello stato di carrier pari al 17,8% (5).

In particolare, la revisione dei dati disponibili da studi effettuati nel mondo arabo evidenzia un'ulteriore variabilità in ragione del Paese di origine: Amin *et al.* confermano che la colonizzazione costituisce negli Emirati Arabi Uniti il 10,1% (6), Al-Sweih *et al.* che il carriage in Kuwait è pari al 16,4% (7), mentre Ferjani *et al.* attestano che la colonizzazione costituisce in Tunisia il 17% (8), Shabayek *et al.* che le donne egiziane colonizzate da *S. agalactiae* raggiungono il 25,3% (9), e infine El-Kersh *et al.* che il carriage è riscontrato fino al 27,6% in Arabia Saudita (10).

La colonizzazione materna sembra essere correlata, nei PVS, anche alle condizioni sociali delle donne, come confermano i dati di Mavengwa *et al.* (2006) nell'Africa sub-Sahariana: in Zimbabwe il tasso di prevalenza della colonizzazione da *S. agalactiae* è del 48% in donne che risiedono in aree rurali mentre si attesta al 12% per quelle che vivono in città (11), escludendo il ruolo di altri fattori socio-economici, demografici, ostetrici e infettivi quali le coinfezioni con HIV-1 e HBV (12-13).

I dati relativi alla casistica dell'AO "Ospedale San Carlo Borromeo" di Milano evidenziano una situazione sostanzialmente sovrapponibile a quella presentata dalla letteratura scientifica, registrandosi un tasso di colonizzazione globale pari al 14,5% pur con differenti prevalenze in funzione delle macroregioni di origine. Si segnalano, tuttavia, talune discordanze rispetto ai valori attesi, soprattutto a carico delle donne di origine maghrebina e indiana, per le quali il tasso di colonizzazione si attesta all'11,6% e al 5,9% rispettivamente.

Tali dati confermano la necessità di provvedere allo screening sistematico anche di queste popolazioni di gravide immigrate nel nostro Paese, con l'adozione di protocolli di monitoraggio dedicati in funzione soprattutto di attuare gli opportuni schemi di profilassi *intrapartum* in relazione alla richiesta di salute materno-infantile che anche le donne straniere immigrate pressantemente richiedono e che, se opportunamente accompagnate da personale dedicato in strutture ad elevato grado di protezione, accettano superando la ritrosia culturale che l'esecuzione di tamponi vagino-rettali può indurre.

Bibliografia

1. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB, Hadler JL, Danila R, Cieslak PR, Schuchat A. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *NEJM* 2000;342:15-20.
2. Fluegge K, Siedler A, Heinrich B, Schulte-Moenting J, Moennig MJ, Bartels DB, Dammann O, von Kries R, Berner R; German Pediatric Surveillance Unit Study Group. Incidence and clinical presentation of invasive neonatal group B streptococcal infections in Germany. *Pediatrics* 2006;117:1139-45.
3. Zaleznik DF, Rench MA, Hillier S, Krohn MA, Platt R, Lee ML, Flores AE, Ferrieri P, Baker CJ. Invasive diseases due to group B streptococcus in pregnant women and neonates from diverse population groups. *Clin Infect Dis* 2000;30:276-8.
4. Heath PT, Balfour G, Weisner AM, Efstratiou A, Lamagni TL, Tighe H, O'Connell LA, Cafferkey M, Verlander NQ, Nicoll A, McCartney AC; PHLS Group B Streptococcus Working Group. Group B Streptococcal disease in UK and Irish infants younger than 90 days. *Lancet* 2004;363:292-4.
5. Stoll BJ, Schuchat A. Maternal carriage of group B streptococci in developing countries. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:499-503.
6. Amin A, Abdulrazaq YM, Uduman S. Group B streptococcal serotype distribution of isolates from colonized pregnant women at the time of delivery in United Arab Emirates. *J Infect* 2002;45:42-6.
7. Al-Sweih N, Maiyegun S, Diejomaoh M, Rotimi V, Khodakhast F, Hassan N, George S, Baig S. *Streptococcus agalactiae* (Group B Streptococci) carriage in late pregnancy in Kuwait. *Med Princ Pract* 2004;13:10-4.
8. Ferjani A, Ben Abdallah H, Ben Saida N, Gozzi C, Boukadida J. Vaginal colonization of *Streptococcus agalactiae* in pregnant woman in Tunisia: risk factors and susceptibility of isolates to antibiotics. *Bull Soc Pathol Exot* 2006;99:99-102.
9. Shabayek SA, Abdalla SM, Abouzeid AM. Vaginal carriage and antibiotic susceptibility profile of group B Streptococcus during late pregnancy in Ismailia, Egypt. *J Infect Publ Health* 2009;2:86-90.
10. El-Kersh TA, Al-Nuaim LA, Kharfy TA, Al-Shammary FJ, Al-Saleh SS, Al-Zamel FA. Detection of genital colonization of Group B Streptococci during late pregnancy. *Saudi Med J* 2002;23:56-61.
11. Mavengwa RT, Masunga P, Meque E, Kudinha T, Moyo SR, Bevanger L, Bergh K, Nziramasanga P, Mapako T. *Streptococcus agalactiae* (group B streptococcus GBS) colonisation and persistence, in pregnancy; a comparison of two diverse communities (rural and urban). *Cent Afr J Med* 2006;52:38-43.

12. Mavyenyengwa RT, Afset JE, Schei B, Berg S, Caspersen T, Bergseng H, Moyo SR Streptococcus agalactiae (group B streptococcus, GBS) fetal transmission in Zimbabwe. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89:250-5.
13. Mavyenyengwa RT, Moyo SR, Nordbø SA. *Streptococcus agalactiae* colonization and correlation with HIV-1 and HBV seroprevalence in pregnant women from Zimbabwe. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;150:34-8.

INFEZIONI DA GBS CONSIDERAZIONI SULLE LINEE GUIDA IN EUROPA

Lucilla Baldassarri

Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Lo streptococco di gruppo B (GBS) è un microorganismo commensale che colonizza, in maniera asintomatica, il tratto gastrointestinale e urogenitale di quasi 1/3 della popolazione adulta (1). GBS è tuttavia anche il più importante agente causale di sepsi e meningite nei neonati, particolarmente nei primi sette giorni di vita (*early onset disease*, EOD) (2, 3). Neonati che sviluppano la malattia dopo la prima settimana di vita (*late onset disease*, LOD), in genere si presentano con batteriemia con frequente sviluppo di meningite (4).

Il tasso di mortalità nelle EOD si è ridotto dall'iniziale 20-50% all'attuale 5-10%, in conseguenza delle migliorate procedure terapeutiche (1, 4, 5).

La trasmissione di GBS dalla madre al feto si verifica in ca. il 50% dei neonati le cui madri siano colonizzate da GBS (1, 6) e, in assenza di strategie profilattiche, fino al 2% dei nati da madri colonizzate sviluppa malattia (7).

Oltre alla colonizzazione materna sono presenti anche altri fattori di rischio che possono predisporre allo sviluppo della malattia (7-9) anche se l'insorgenza della malattia è osservabile anche in assenza di quest'ultimi (9).

È stato dimostrato come la profilassi antibiotica durante il parto (*intrapartum antibiotic prophylaxis*, IAP) sia in grado di ostacolare la trasmissione di GBS e possa rappresentare un metodo efficace nella prevenzione delle EOD (10), con un'efficacia stimata attorno all'80% (11), sebbene la IAP non abbia nessuna efficacia nel prevenire le infezioni a insorgenza tardiva (12). La somministrazione di antibiotici allo scopo di controllare la colonizzazione, si è invece rivelata inefficace (13).

Le prime linee guida pubblicate dal CDC nel 1996 (14), raccomandavano l'utilizzo di entrambi gli approcci, *screening-based* o *risk-based*, per identificare i soggetti candidati alla somministrazione di IAP. Tuttavia, la valutazione dei due approcci portò alla conclusione che la somministrazione di IAP a soggetti identificati mediante la valutazione del rischio era in grado di prevenire circa il 30% dei casi (15). Nel 2002 (8), pertanto, una revisione delle linee guida portò alla raccomandazione dello screening microbiologico alla 35^a-37^a settimana; tali indicazioni non sono sostanzialmente cambiate nell'ulteriore revisione delle linee guida del CDC pubblicate recentemente (12).

L'adozione di queste linee guida è, tuttavia, non omogenea nei diversi paesi europei (16, 17): linee guida che indirizzano verso un approccio basato sullo screening microbiologico con raccomandazione di IAP a tutti i soggetti colonizzati sono disponibili in Italia (18), Spagna (19), Francia (20), Germania (21), Svizzera (22), Repubblica Ceca (23), Belgio (24) e Polonia (25), mentre la valutazione del rischio è ancora alla base delle linee guida in Olanda (26) e in Gran Bretagna (27).

Inoltre se si esclude la Spagna che ha stabilito l'obbligatorietà sia dello screening (e le relative procedure) che della somministrazione di IAP in caso di positività del soggetto, negli altri paesi, anche se dotati di linee guida, la loro applicazione è spesso lasciata alle politiche locali (28). Ad esempio, in Francia lo screening è indicato tra la 34^a e la 38^a settimana di gestazione, ma è previsto il solo tampone vaginale, anziché vagino-rettale come suggerito dal CDC, e non è specificato l'utilizzo di sistemi di arricchimento o terreni specifici (29). Uno studio di valutazione dell'applicazione delle linee guida ha inoltre evidenziato inoltre come le

procedure per l'esecuzione dei tamponi e, più in generale, l'applicazione delle linee guida fosse molto "personalizzata" (29).

Ulteriori deviazioni dalle norme possono verificarsi dove, ad esempio, il servizio sanitario nazionale non offra gratuitamente lo screening, come avviene in Italia dove il test per GBS non è previsto nel decreto ministeriale (meglio noto come Decreto Bindi) del 10 settembre 1998, pubblicato sulla GU n. 245 del 20 ottobre 1998 che a tutt'oggi prevede, come analisi non sottoposte a ticket, relativamente ad agenti infettivi, la ricerca dei virus della rosolia e dell'HIV e degli agenti della toxoplasmosi e della sifilide.

In tale panorama, è evidente come i tentativi di quantificare lo stato di portatore nei diversi paesi europei, come anche l'incidenza delle infezioni nel neonato, possa risultare difficile.

Infatti, il tasso di colonizzazione in Europa tra le donne in gravidanza è riportato con un ampio intervallo che varia dal 4 a più del 30%, con notevoli variazioni anche tra diversi ospedali dello stesso paese (16, 30). Notevoli differenze si rilevano anche per quanto riguarda i rapporti sull'incidenza di malattia che, in quasi tutti i paesi, non è sottoposta a notifica obbligatoria.

Fino al 2000, l'incidenza riportata per EOD in Europa variava dalla 0,2-0,3 per 1000 nati vivi in Danimarca (31), allo 0,76/1000 in Finlandia (32) fino ad arrivare a un'incidenza tra lo 0,69 e il 4,5/1000 in Francia (33, 34) e tra 0,4 e 9 in Andalusia (Spagna) (35).

Dove disponibili, i dati hanno mostrato un notevole decremento nell'incidenza di infezioni in seguito all'applicazione delle raccomandazioni sullo screening universale, es. negli Stati Uniti si è assistito a un calo nell'incidenza di EOD dallo 1-3 (8) allo 0,3-0,4 (12, 15) per 1000 nati vivi. Anche in Spagna, l'attuazione di una corretta politica di prevenzione e trattamento ha portato a un abbassamento dell'incidenza dell'infezione precoce fino allo 0,33/1000 (35). In Italia, una stretta sorveglianza operata nella sola regione Emilia Romagna grazie a un network creato ad hoc, ha altresì consentito una significativa riduzione nell'incidenza delle EOD (36).

Nonostante il miglioramento delle politiche di prevenzione in Europa, GBS continua a essere un'importante causa di infezione neonatale, con un'incidenza variabile tra lo 0,23 attualmente riportato per la Francia all'1,2 per 1000 nati vivi della Repubblica Ceca (37-45).

In conclusione, a più di 40 anni dai primi casi riconosciuti d'infezione, lo streptococco di gruppo B rimane una causa importante di infezione nei neonati.

Una scuola di pensiero suggerisce che: "...quando l'incidenza delle infezioni ad insorgenza precoce è bassa ... la messa in opera di misure preventive dispendiose potrebbe non essere giustificata" (49-51). Tuttavia, anche il personale non specificamente del settore dimostra di essere seriamente preoccupato dall'attuale situazione; da qui la creazione di gruppi di supporto in Gran Bretagna, Olanda, Canada, Stati Uniti e Argentina (<http://www.gbss.org.uk/>; <http://www.ogbs.nl/>; <http://GroupBStrep.org/>; <http://www.strepb.ca/liens-links>; <http://www.pacientesonline.org/medicina/protagonistas/prevencionegb.php>).

Sebbene non risolutiva, un sicuro beneficio si otterrebbe dall'applicazione stringente e attenta delle linee guida universalmente riconosciute e validate, almeno nel controllo delle infezioni ad insorgenza precoce. Rimane ancora il problema delle infezioni a insorgenza tardiva, per le quali a tutt'oggi non sembrano esistere strategie efficaci e che potranno essere affrontate con l'auspicabile messa a punto di un vaccino.

In quest'ottica, sarebbe altresì auspicabile la raccolta e il costante aggiornamento dei dati sull'incidenza dello stato di portatore e dei diversi tipi di infezione, con monitoraggio dei sierotipi e/o dei cloni circolanti in Europa al fine di fornire un solido background per futuri sviluppi a livello sia profilattico che terapeutico.

Bibliografia

1. Edwards MS, Baker CJ. Streptococcus agalactiae (Group B Streptococcus) Chapter 102. In: Mandell, Douglas, and Bennett's *Principles & Practice of Infectious Diseases*, 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2010.
2. Koenig JM, Keenan WJ. Group B streptococcus and early-onset sepsis in the era of maternal prophylaxis. *Pediatr Clin North Am* 2009;56:689-708.
3. Ohlsson A, Shah VS. Intrapartum antibiotics for known maternal group B streptococcal colonization. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;3:Art. No.CD007467.
4. Gibbs RS, Schrag S, Schuchat A. Perinatal Infections due to group B Streptococci. *Obstet Gynecol* 2004;104:1062-76.
5. Heath PT, Schuchat A. Perinatal group B streptococcal disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007;21:411-24.
6. Baker CJ, Barrett FF. Transmission of group B streptococci among parturient women and their neonates. *J Pediatr* 1973;83:919-25.
7. Boyer KM, Gotoff SP. Strategies for chemoprophylaxis of GBS early-onset infections. *Antibiot. Chemother* 1985;35:267-80.
8. CDC. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC. *MMWR* 2002;51:1-22.
9. Ancona RJ, Ferrieri P, Willians PP. Maternal factors that enhance the acquisition of group B streptococci by newborn infants. *J Med Microbiol* 1980;13:273-80.
10. Boyer KM, Gotoff SP. 1986. Prevention of early-onset neonatal Group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. *N Engl J Med* 1986;314:1665-9.
11. Vergnano S, Embleton ND, Collinson A, et al. Missed opportunities for preventing GBS infections. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2010;95:F72-73.
12. CDC. Trends in perinatal group B streptococcal disease - United States, 2000-2006. *MMWR* 2009;58:109-12.
13. Gardner SE, Yow MD, Leeds LJ, Thompson PK, Mason EO Jr, Clark DJ.. Failure of penicillin to eradicate group B streptococcal colonization in the pregnant woman: a couple study. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:1062-5.
14. CDC. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR* 1996;45:1-24.
15. Phares CR, Lynfield R, Farley MM, et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. *JAMA* 2008;299:2056-65.
16. Barcaite E, Bartusevicius A, Tameliene R, Kliucinskas M, Maleckiene L, Nadisauskiene R. Prevalence of maternal group B streptococcal colonisation in European countries. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:260-71.
17. Mayon White RT. The Incidence of GBS disease in neonates in different countries. *Antibiot Chemother* 1985;35:17-27.
18. Società Italiana di Medicina Perinatale. Proposta: linee-guida per la prevenzione delle infezioni perinatali da streptococco β -emolitico di gruppo B. *Boll Soc Ital Med Perinatale* 1996;1:21-4.
19. Sociedades Españolas de Obstetricia y Ginecología, Neonatología, Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Quimioterapia, Medicina Familiar y Comunitaria. Prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B. Recomendaciones españolas revisadas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:417-23.
20. ANAES. Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Sante. 2001. *Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce*. Disponible all'indirizzo: <http://www.has->

- sante.fr/portail/jcms/c_272118/prevention-antenatale-du-risque-infectieux-bacterien-neonatal-precoc; ultima consultazione 11/05/2011.
21. Leitlinien der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI), Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), und Deutsche Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM). *Prophylaxe der Neugeborenssepsis – frühe Form - durch Streptokokken der Gruppe B*. 2008. Disponibile all'indirizzo: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/11/024-020.htm>; ultima consultazione 03/04/2011.
 22. Kommission Qualitätssicherung der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. *Prophylaxe der frühen neugeborenssepsis durch streptokokken der gruppe B*. *Gynäkolog Geburtshilfliche Rundsch* 2007;47:103-4.
 23. Měchurová A, Vlk R, Unzeitig V. Doporučené Postupy V. Doporučený Postup Při Diagnostice A Léčbě Streptokoků Skupiny B V Těhotenství A Za Porodu. *Moderní gynekologii a porodnictví* 2007; 16:č1-sA.
 24. Belgium Health Council. *Prevention of Perinatal Streptococcal Infections. Guidelines from the Belgian Health Council*. 2003. Disponibile all'indirizzo: https://portal.health.fgov.be/pls/portal/docs/PAGE/INTERNET_PG/HOMEPAGE_MENU/ABOUTUS1_MENU/INSTITUTIONSAPPARENTEES1_MENU/HOGEGEZONDHEIDSRAAD1_MENU/ADVIEZENENAANBEVELINGEN1_MENU/ADVIEZENENAANBEVELINGEN1_DOCS/7721GBS_EN2003.PDF; ultima consultazione 03/04/2011.
 25. Kotarski J, Heczko PB, Lauterbach R, Niemiec T, Leszczyńska-Gorzela B. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące wykrywania nosicielstwa aciorkowców grupy B (GBS) u kobiet w ciąży i zapobiegania zakażeniom u noworodków. *Ginekol Pol* 2008;79:221-3.
 26. Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie. NVGO. *Preventie Van Neonatale Groep-B-Streptokokkenziekte (Gbs-Ziekte). Versie 2.0*. 2008. Disponibile all'indirizzo: http://www.nvgo-documenten.nl/richtlijn/item/pagina.php?id=26959&richtlijn_id=827; ultima consultazione 03/04/2011.
 27. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Guideline Number 36: Prevention of early onset neonatal group B Streptococcal disease*. 2003. Disponibile all'indirizzo: <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/uploaded-files/GT36.GroupBStrep2003.pdf>; ultima consultazione 03/04/2011.
 28. Cromwell D, Joffe T, Hughes R, Murphy D, Dhillon C, van der Meulen J. The local adaptation of national recommendations for preventing early-onset neonatal Group B Streptococcal disease in UK maternity units. *J Health Serv Res Policy* 2008;Suppl 2:52-7.
 29. Mereghetti L., Lanotte P., Rochoux A., Sauget A-S., Chervilot M., Perrotin F., Follet C., Saliba E., Quentin R., Lansac J., Goudenau A. Application of the French guidelines for preventing neonatal Group B streptococcal disease in a università hospital. *Clin Microbiol Infect* 13:322-3.
 30. Stupak A, Kwaśniewska A, Semczuk M, Zdzienicka G, Malm A. The colonization of women genital tract by *Streptococcus agalactiae*. *Arch Perin Med* 2010;16:48-50.
 31. Andersen J, Christensen R, Hertel J. Clinical features and epidemiology of septicaemia and meningitis in neonates due to *Streptococcus agalactiae* in Copenhagen county, Denmark: a 10 year survey from 1992 to 2001. *Acta Paediatr* 2004;93:1334-9.
 32. Kalliola S, Vuopio-Varkila J, Takala AK, Eskola J. Neonatal group B streptococcal disease in Finland: a ten-year nationwide study. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:806-10.
 33. Doit C, Mariani-Kurkdjian P, Mahjoub-Messai F, et al. Epidemiology of pediatric community acquired blood stream infections in a children hospital in Paris, France, 2001 to 2008. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010;66:332-5.
 34. Poyart C, Réglie-Poupet H, Tazi A, et al. Invasive group B streptococcal infections in infants, France. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1647-9.
 35. Baca M, Sánchez MJ, Perea-Milla E, Gutierrez P, Cueto M, Martinez C. Perinatal group B streptococcal infections in Andalusia (Spain). *Pren Neonat Med* 2000;5,Suppl 2:70.

36. Berardi A, Lugli L, Baronciani D, Rossi C, Ciccia M, Creti R, Gambini L, Mariani S, Papa I, Tridapalli E, Vagnarelli F, Ferrari F; GBS Prevention Working Group of Emilia-Romagna. Group B streptococcus early-onset disease in Emilia-Romagna. Review after Introduction of a screening-based approach. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:115-21.
37. Bergseng H, Rygg M, Bevanger L, Bergh K. Invasive group B streptococcus (GBS) disease in Norway 1996-2006. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:1193-9.
38. Dahl MS, Tessin I, Trollfors B.. Invasive group B streptococcal infections in Sweden: incidence, predisposing factors and prognosis. *Int J Infect Dis* 2003;7:113-9.
39. Fluegge K, Siedler A, Heinrich B, et al. Incidence and Clinical presentation of invasive neonatal group B streptococcal in Germany. *Pediatrics* 2006 117:e1139-45.
40. Neto MT.. Group B streptococcal disease in Portuguese infants younger than 90 days. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93:F90-3.
41. Simetka O, Petros M, Podesvová H. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal infection: neonatal outcome after introduction of national screening guideline. *Ceska Gynekol* 2010;75:414-6.
42. Lyytikäinen O, Nuorti JP, Halmesmäki E, et al. Invasive group B streptococcal infections in Finland: A population-based study. *Emerg Infect Dis* 2003;9:469-73.
43. Bedford Russell AR, Breathnach A, Sender P. Confirmed group B streptococcus infection: the tip of the iceberg. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;45;84:F140.
44. Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Salcedo-Abizanda S, Rosa-Fraile M, Castrillo Study Group. Probable early-onset group B streptococcal neonatal sepsis: a serious clinical condition related to intrauterine infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F85-F89.
45. Empfehlungen der Schweizerischen Gesellschaft für Neonatologie. Betreuung der Neugeborenen von Müttern, die mit Streptokokken der Gruppe B kolonisiert sind. 2007. disponibile all'indirizzo: http://www.gfmer.ch/Guidelines/Neonatologie_d/Neonatologie_mt.htm; ultima consultazione 12/05/2011.
46. Lopez Sastre J, Fernandez Colomer B, Gil D. Coto Cotallo D. Neonatal sepsis of vertical transmission. An epidemiological study from the "Grupo de Hospitales Castrillo". *Early Human Development* 2009;85:S100.
47. Poulain P, Betremieux P, Donnio PY, Proudrom JF, Karege G, Giraud JR. Selective intrapartum anti-bioprophyllaxys of group B streptococci infection of neonates: a prospective study in 2454 subsequent deliveries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Med* 1997;72:137-40.
48. Jourdan-Da Silva N, Antona D, Six C, et al. Neonatal group B streptococcus infections in France: incidence from 1997 to 2006 and current prevention practices in maternity wards. *Bull Epidemiol Hed* 2008;14:110-3.
49. Isaacs D. Prevention of early onset group B streptococcal infection: screen, treat, or observe? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;79:F81-2.
50. Colbourn TE, Asseburg C, Bojke L, et al. Preventive strategies for group B streptococcal and other bacterial infections in early infancy: cost effectiveness and value of information analyses. *Health Technol Assess* 2007;11(29):1-225.
51. Deutchman M. Thoughts on the prevention of neonatal group B streptococcal infection. *Am Fam Physician* 1998;57:2602-6.

CONCLUSIONI

L'unica forma di malattia infettiva da streptococco ad obbligo di notifica in Italia è la scarlattina. Ciò implica che la reale incidenza della malattia è sconosciuta e le segnalazioni sono su base volontaria. Pur nella consapevolezza che certe forme morbose anche molto gravi quali la fascite necrotizzante o lo shock settico non sono malattie comunitarie con pericolo di insorgenza epidemica (con qualche eccezione) la malattia invasiva da streptococco beta emolitico (streptococco di gruppo A, B, C e G) costituisce un evento non raramente fatale o invalidante con pesanti ricadute socio-economiche.

In particolare, considerando la malattia neonatale invasiva da streptococco di gruppo B, è noto che nei paesi dove esistono i presupposti sopra citati e dall'esperienza della regione Emilia-Romagna l'incidenza della malattia si aggira intorno 0.5 casi ogni 1000 nati vivi. Questo significherebbe che, in Italia, nella migliore delle ipotesi, a fronte di circa 560mila nuovi nati ogni anno, ci sarebbero almeno 300 casi senza considerare le morti endouterine e gli aborti per sepsi streptococcica, i nati prematuri a causa di infezione materna da GBS e morti successivamente per cause diverse, i relinqui neurologici permanenti da meningite neonatale.

La rete di sorveglianza creata in questo studio triennale, pur con qualche centro in cui la collaborazione tra ginecologi, neonatologi, microbiologi è stata meno fattiva, ha dimostrato l'importanza di uno studio attivo ed è auspicabile che lo sforzo possa essere riconosciuto e mantenuto nel tempo, anche attraverso la costituzione di un Registro Nazionale per la notifica della malattia invasiva neonatale da GBS, affinché si raggiunga una consapevolezza di intenti e azioni sempre più armoniche a livello nazionale.

L'armonizzazione dei protocolli di intervento e profilassi attraverso la stesura di linee guida e protocolli operativi condivisi, come anche un miglioramento della consapevolezza e capacità diagnostica microbiologica e clinica potrà costituire un efficace strumento per il controllo della malattia invasiva neonatale da GBS a disposizione non solo degli ospedali partecipanti ma applicabile sull'intero territorio nazionale a salvaguardia della salute del neonato e della mamma.

Alcuni aspetti rimangono inoltre ancora aperti e meriterebbero un maggiore approfondimento. Tra questi, manca ancora un consenso univoco sulla gestione del neonato apparentemente sano nato da mamma colonizzata che abbia ricevuto una IAP incompleta o non l'abbia ricevuta (soggetto a minor rischio di sviluppare l'infezione). Alcuni centri si limitano a una semplice osservazione del neonato, altri fanno periodiche emocolture, altri fanno tamponi superficiali e somministrano una terapia antibiotica in caso di colonizzazione fino a negativizzazione.

Bisognerebbe definire meglio l'appropriatezza della somministrazione di antibiotici in travaglio; in caso di riferita allergia materna alle penicilline e di tampone vagino-rettale positivo, sarebbe auspicabile richiedere di effettuare un antibiogramma del ceppo batterico isolato. Alcuni casi di malattia neonatale si sono verificati perché la IAP era stata effettuata con clindamicina a cui il ceppo era resistente.

Sarebbe auspicabile uno studio sulla colonizzazione *post-partum* del neonato e dei suoi contatti nella finestra temporale più a rischio per lo sviluppo dell'infezione tardiva (0- 3 mesi) che rimane la forma più severa e la cui modalità di trasmissione è ancora sconosciuta. Infine, l'entità del ruolo di *S. agalactiae* nei casi di aborto spontaneo e di morte fetale endouterina è ancora poco esplorato.

L'indagine continuativa sulla prevalenza della malattia neonatale invasiva da GBS, l'entità della sottonotifica, la descrizione dei serotipi circolanti sia causa di malattia che colonizzatori nelle gravide sarà particolarmente utile dato che nuovi vaccini, di cui uno sviluppato in Italia, sono in dirittura di arrivo e potrebbero essere a breve disponibili per il loro utilizzo nella nostra popolazione.