

MeB – Pagine Elettroniche

Volume X

Febbraio 2007

numero 2

CONTRIBUTI ORIGINALI - RICERCA

Le infezioni da streptococco B in Emilia-Romagna: un problema sempre più pediatrico

A. Berardi, L. Lugli, R. Pagano, A. Biasini¹, F. Calanca², I. Dodi³, E. Galuppi⁴, M.S. Morini⁵, M.L. Moro⁶, M. Sarti⁷, D. Silvestrini⁸, E. Solari⁹, P. Somenzi¹⁰, E. Tridapalli¹¹, C. Rivi, M. Riva, F. Vagnarelli¹², F. Ferrari

TIN, Azienda Ospedaliera Policlinico, Modena; ¹TIN, Ospedale M. Bufalini, Cesena; ²Laboratorio di Microbiologia, Ospedale Maggiore, Bologna; ³Pediatria, Ospedale Policlinico, Parma; ⁴Laboratorio di Microbiologia, Ospedale S. Orsola, Bologna; ⁵Pediatria, Ospedale Morgagni-Pieratoni, Forlì; ⁶Agenzia Sanitaria, Regione Emilia-Romagna; ⁷Laboratorio di Microbiologia, Ospedale Baggiovara, Modena; ⁸Pediatria, Ospedale Montecatone, Imola; ⁹TIN, Ospedale Policlinico, Parma; ¹⁰Laboratorio di Microbiologia, Ospedale Policlinico, Parma; ¹¹TIN, Ospedale S. Orsola, Bologna; ¹²TIN, Ospedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia

Indirizzo per corrispondenza: berardi.alberto@policlinico.mo.it

GROUP B STREPTOCOCCAL INFECTIONS IN EMILIA-ROMAGNA: ISSUE OF INCREASING PEDIATRIC RELEVANCE

Key words

Abstract

Introduction: Group B streptococcus (GBS) is still a leading cause of neonatal sepsis and meningitis. It can result in death or long-term disabilities, including mental retardation and hearing or vision loss. Even if the adoption of preventive strategies significantly decreased the rate of early-onset infections, cases of GBS infection continue to occur. Methods: We determined incidence and clinical features of disease in Emilia-Romagna, a Northern region of Italy where GBS preventive strategies have been implemented. Results: The total number of live births was 12,933. Early-onset infections (EOD) were 30 (2 infants died), whereas late-onset diseases (LOD) were 26 (4 infants died), with the latter accounting for most meningitis and deaths. Risk factors were found in 12 and 7 infants with EOD and LOD respectively. 2 women. Twenty-one term mothers had antenatal screening: four were GBS colonized but 17 were culture negative. Conclusion: The incidence of EOD found in Emilia-Romagna is one of the lowest in Europe. Several early infections were still observed because of negative screening results. LODs accounted for most meningitis cases and deaths.

SUMMARY

INTRODUZIONE

Lo streptococco beta emolitico di gruppo B (SGB) è un coccio Gram positivo, comune commensale della donna gravida, principale responsabile di severe infezioni batteriche verticali (sepsi, meningiti, polmoniti) e infezioni sistemiche o focali nel lattante (1). L'infezione da SGB ha distribuzione bimodale.

La forma precoce (cosiddetta "early-onset" o EOD) si trasmette per via verticale e si manifesta durante la prima settimana, entro le prime 12 ore di vita in circa il 90 % dei casi (2-4). E' frequentemente associata a complicazioni ostetriche materne e può essere prevenuta attraverso la somministrazione endovenosa di antibiotici in travaglio (chemoprophylassi intrapartum o IAP) (5).

L'infezione tardiva (cosiddetta "late-onset" o LOD) compare dopo la prima settimana e la metà dei casi si trasmette per via verticale (sviluppo di infezione tardiva dopo colonizzazione acquisita alla nascita), nei casi rimanenti per via orizzontale (per trasmissione nosocomiale o da portatori asintomatici). Generalmente non è associata a complicazioni materne e dà luogo a meningiti, sepsi o più raramente a infezioni focali. Fino ad oggi non esiste alcuna modalità di prevenzione (1,6,7).

Il prerequisito per la trasmissione madre-neonato dell'infezione precoce è la colonizzazione vaginale della gravida, particolarmente se ad alta carica (cosiddetta colonizzazione "densa" o "heavy"); questa colonizzazione viene svelata nei comuni terreni di coltura in agar-sangue. I terreni selettivi per lo SGB permettono di identificare la colonizzazione "light", cioè a bassa carica, che interessa circa il 50 % delle gravide. In questo secondo caso però il rischio di trasmissione è molto minore: solo il 15% circa delle infezioni neonatali vengono trasmesse da madri con colonizzazione light (8,9). Virtualmente, tutte le portatrici possono essere svelate eseguendo colture ottimali (tampone vagino-rettale coltivato sui terreni selettivi) (5). La cultura vagino-rettale, effettuata entro 5 settimane dal parto, permette di predire la colonizzazione al parto con una sensibilità dell'87 % ed una specificità del 96% (10).

Anche 5 condizioni ostetriche (denominate fattori di rischio) sono strettamente associate all'infezione precoce (Tabella 1).

Tabella 1. Fattori di rischio ostetrici responsabili di infezione precoce (modificata da *Center for Disease Control and Prevention*¹³)

- Precedente neonato con infezione invasiva da SGB
- Febbre materna (i, ³ 38°) in prossimità del parto
- Rottura prolungata delle membrane (i, ³ 18 ore)
- Parto pretermine (< 37 settimane)*
- Batteriuria da SGB durante la gravidanza

*inizio del travaglio e/o rottura delle membrane prima di 37 settimane complete di gestazione

L'infezione neonatale precoce viene quasi sempre contratta per via ascendente (non necessariamente con rottura delle membrane) all'interno del liquido amniotico, attraverso l'aspirazione da parte del feto di liquido contaminato. Può anche acquisirsi durante il passaggio attraverso il canale del parto, mediante il contatto con secrezioni vagino-anali infette. Comunque la maggioranza dei nati esposti attraverso questa ultima via rimangono asintomatici e in seguito non sviluppano la malattia (11).

In assenza di profilassi l'infezione precoce colpisce da 0,76 a 5,4/1.000 nati vivi (8). L'epidemiologia dell'infezione è ben conosciuta nelle aree di sorveglianza attiva statunitensi, dove l'introduzione di programmi di prevenzione ha ridotto i casi da 1,8 a 0,34/1.000 nati vivi (12,13), mentre l'infezione tardiva è rimasta sostanzialmente invariata ed attualmente si aggira intorno allo 0,35/1.000. La mortalità, un tempo elevata, è scesa sotto il 10 % (1).

La profilassi intrapartum è efficace nel prevenire le infezioni precoci, ma è costosa, non esente da rischi, non previene le nascite pretermine ed è improbabile che diminuisca le sepsi tardive. Vi è perciò crescente interesse allo sviluppo di strategie basate sull'immunizzazione attiva della gravida. Due strategie vaccinali potrebbero essere adottate: una prima, basata sulla vaccinazione delle adolescenti o delle donne in età fertile non gravide, più complessa perché richiede il mantenimento di un titolo protettivo fino alla gravidanza. In alternativa potrebbero essere vaccinate le donne già gravide, somministrando il vaccino all'inizio del terzo trimestre, evitando il 90 % delle infezioni precoci. Una vaccinazione durante la gravidanza rimane però discutibile, perché ogni outcome sfavorevole potrebbe essere imputato al vaccino e non tutte le donne potrebbero acconsentire alla vaccinazione se non correttamente informate dei rischi della malattia. Sarebbe inoltre necessario ottenere vaccini multivalenti, diretti verso i principali sierotipi causanti infezioni in ogni diversa area geografica. In alternativa, la ricerca più recente ha permesso la determinazione della sequenza genomica di alcuni sierotipi. Grazie allo sviluppo di nuove tecnologie (comprendenti screening multigenomico, proteomica, uso di micro-sonde geniche e strumenti bioinformatici) la ricerca mira oggi ad ovviare ai limiti connessi ai diversi sierotipi ed è diretta verso un vaccino unico, attraverso l'identificazione di antigeni protettivi universali (14-16).

Si hanno poche informazioni sull'epidemiologia dell'infezione da SGB e sulle strategie preventive in Europa e in particolare in Italia. Nei centri dell'Emilia-Romagna si effettua la profilassi in travaglio somministrando antibiotici alle gravide colonizzate in sede vaginale (o vagino-rettale) o, in mancanza di dati sulla colonizzazione, a quelle con fattori di rischio (17).

Gli effetti dell'ampio uso di antibiotico-profilassi sono poco noti e destano qualche preoccupazione. Le reazioni allergiche materne, con possibili esiti sul nascituro (18) e l'aumento di resistenze antibiotiche (19,20) sono i due maggiori rischi legati alla IAP.

Nel nostro paese non è mai stato condotto uno studio di popolazione, cioè uno studio dei casi rilevati in un'area durante un determinato periodo di tempo. Abbiamo voluto valutare le infezioni osservate negli ultimi 3 anni in Emilia-Romagna. Lo scopo era quello di ottenere informazioni sulla loro incidenza e caratterizzarne gli aspetti clinici.

MATERIALI E METODI

Nel 2001 si è costituito in Emilia-Romagna un gruppo costituito da pediatri, ostetrici ed epidemiologi, con l'obiettivo di conoscere ed implementare le condotte di profilassi, elaborare protocolli comuni e monitorare l'andamento dell'infezione. È stata utilizzata una scheda di rilevazione dei casi documentati in neonati e lattanti con età inferiore ai 3 mesi. Tutti i bambini con positività delle colture profonde (sangue e/o liquor) sono stati inclusi. È stato studiato il periodo compreso tra il 1° Gennaio 2003 ed il 31 Dicembre 2005.

Dalla fine del 2003 è stata allacciata anche una rete di rilevazione tra i laboratori regionali. Sono stati indagati i metodi culturali utilizzati dai laboratori (17) ed è stato chiesto di valutare retrospettivamente per l'anno 2003 i casi di lattanti (età inferiore ai 3 mesi) con colture profonde positive per lo SGB. In seguito tutti i referenti dei reparti di terapia intensiva, pediatria e laboratori sono stati contattati ogni 2 mesi per ottenere informazioni sulla comparsa di nuovi casi. Il monitoraggio è tuttora in corso. La scheda di rilevazione, somministrata ai clinici, comprende informazioni su: fattori di rischio, colonizzazione materna in gravidanza, parto, effettuazione della IAP, accertamenti eseguiti nel neonato, tipologia ed epoca di esordio dei sintomi neonatali, eventuali trattamenti antibiotici e di supporto, sensibilità del germe agli antibiotici.

Dall'anno 2005 è iniziata una collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità ed ogni ceppo di SGB isolato da colture profonde viene tipizzato.

Figura 1. Incidenza dell'infezione (per 1000 nati) durante gli anni 2003-2005

RISULTATI

Durante gli anni 2003-2005 il numero totale dei nati in Emilia-Romagna è stato di 112.933, ed il numero dei parti pretermine pari al 7,4 % (informazioni ottenute dalle schede di dimissione ospedaliera attraverso l'Agenzia Sanitaria Regionale). Tutti i centri adottavano uno screening culturale delle gravide presso il termine di gravidanza. L'uso dei terreni selettivi era limitato ad una minoranza dei laboratori, ma durante il periodo studiato il numero dei laboratori che ha adottato metodiche ottimali è aumentato significativamente.

Abbiamo osservato 56 casi di infezione invasiva da SGB, pari allo 0,50/1.000 nati. Le EOD sono state 30 (0,27/1.000 nati vivi), mentre le LOD 26 (0,23/1.000). L'incidenza delle infezioni è riportata nella figura 1. L'infezione è risultata più frequente nei nati di sesso maschile (35 su 56). Tutti i bambini tranne 7 erano di etnia caucasica (4 africani, 3 asiatici).

Le 30 infezioni precoci hanno colpito 26 bambini a termine e 4 prematuri. Sono state asintomatiche in 7 casi: per questi

nati gli accertamenti erano stati eseguiti a causa della mancata profilassi materna, in presenza di colonizzazione vaginale o di fattori di rischio. In 4 casi i sintomi sono stati lievi o poco spiegabili: ittero (2 nati), transitorio gemito (1 caso), lieve emorragia gastrica (1 caso). Non vi era un significativo movimento dei markers laboratoristici di infezione ed abbiamo definito questi 11 bambini come batteriemici. Nei restanti 19 bambini i sintomi sono stati evidenti e correlabili all'infezione. Le manifestazioni sono comparse alla nascita in 7 su 19 nati e nella stragrande maggioranza dei casi (16 su 19) entro le primissime ore di vita (*Figura 2*). L'apparato più frequentemente coinvolto all'esordio è stato quello respiratorio (14 casi) seguito da quello cardio-circolatorio: in 7 casi vi erano segni iniziali di shock settico, in 3 casi vi era già insufficienza multi-organo e 2 (entrambi prematuri) sono deceduti. Convulsioni all'esordio erano presenti in 2 bambini. In un nato a termine l'insufficienza multiorgano alla nascita è stata clinicamente indistinguibile dall'asfissia e solo la positività dell'emocoltura ha permesso di chiarirne l'origine. Le meningiti, documentate con esame colturale, sono state 2. Un bambino ha presentato severi danni cerebrali alla dimissione (encefalomalacia multicistica).

Figura 2. Tipologia ed epoca di esordio delle 30 infezioni precoci

Delle 26 madri che hanno partorito a termine, 21 erano state screenate prima del parto: ben 17 (80,1%) avevano un tampone vaginale negativo, ma soltanto in un caso le colture erano ottimali. Cinque madri (4 a termine, 1 pretermine) avevano un tampone positivo, ma per motivi diversi nessuna di loro è

stata profilassata. Dodici su 30 donne (40 %) avevano 1 o più fattori di rischio. In totale, solo 3 delle 30 partorienti hanno eseguito la profilassi in travaglio (in 2 casi è stata completata). La tipologia delle infezioni e l'età di esordio sono illustrati nella figura 2. Solo 9 su 30 bambini con EOD hanno effettuato la rachicentesi.

Le 26 infezioni tardive hanno colpito un maggior numero di pretermine (7 su 26 nati). Solo in 3 bambini i sintomi erano molto lievi (febbre moderata senza altri segni). Non essendo significativo il movimento dei markers di infezione, questi bambini sono stati considerati come batteriemici. Nei rimanenti 23 casi le manifestazioni erano moderate o severe. La maggior parte dei bambini (15 casi) era febbrile all'esordio della malattia. In 11 casi vi erano segni iniziali di shock settico, in 6 casi vi era già insufficienza multi-organo e 4 (3 erano prematuri) sono deceduti. Convulsioni all'esordio erano presenti in 2 bambini. Le meningiti sono state 12 (11 avevano esame colturale positivo, 1 aveva solo positività degli antigeni batterici), ma solo 15 su 26 bambini hanno effettuato la rachicentesi. Un solo bambino ha sviluppato infezione focale (cellulite). Quattro bambini hanno presentato severi danni cerebrali alla dimissione (2 casi di idrocefalo, 1 encefalomalacia multicistica, 1 danno severo della sostanza bianca).

La tipologia delle infezioni e l'età media di esordio sono illustrati nella *Figura 3*. La maggior parte delle infezioni è comparsa alla fine del primo mese di vita, ma diverse hanno esordito nel secondo mese.

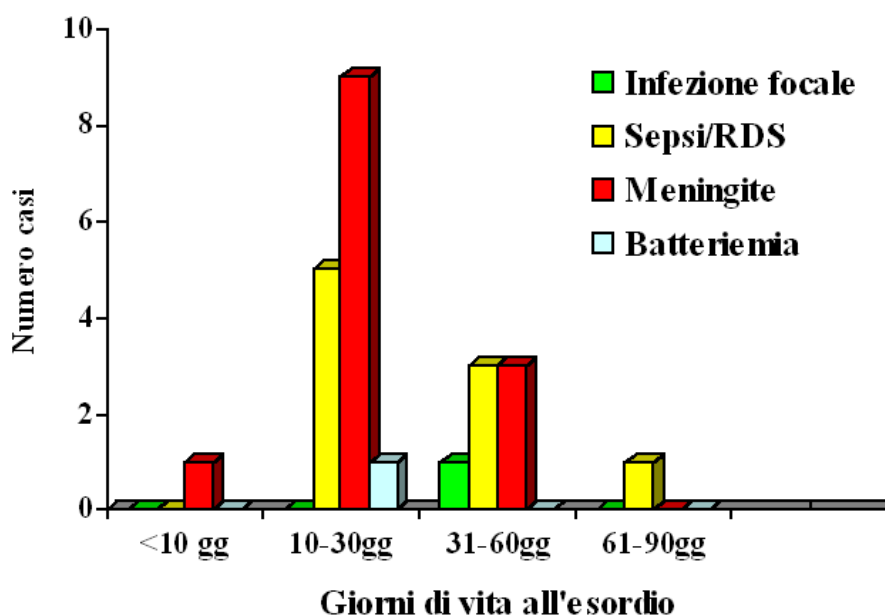


Figura 3. Tipologia ed epoca di esordio delle 26 infezioni tardive

DISCUSSIONE

Lo SGB è la causa principale di gravi infezioni batteriche del neonato e lattante nei primi mesi di vita. In epoche passate, in era pre-profilassi, le infezioni precoci prevalevano sulle tardive, con una proporzione di circa 5 ad 1 e circa il 20-30 % delle infezioni precoci colpiva i nati pretermine (21). Queste informazioni provengono soprattutto da studi statunitensi, perchè esistono pochi dati europei e mancano quelli italiani ottenuti su ampie popolazioni.

A partire dagli anni '90, grazie alla profilassi, l'infezione precoce si è ridotta, nelle aree di sorveglianza attiva statunitensi è scesa fino allo 0,34 /1000 nati. L'incidenza dell'infezione tardiva non è invece cambiata in modo sostanziale; attualmente il rapporto tra precoci e tardive è circa 1:1 (22). I dati da noi ottenuti mostrano alcuni aspetti importanti:

- Nella stragrande maggioranza dei nati a termine l'infezione precoce è stata trasmessa al bambino da madri con tampone falsamente negativo. I neonati pretermine colpiti sono stati pochi.
- In diversi casi le infezioni precoci sono state asintomatiche o con sintomi modesti, mentre la mortalità è stata bassa (2 soli nati) e confinata ai nati pretermine.
- Il rapporto infezioni precoci/tardive è variato durante i 3 anni dello studio (*Figura 1*) e nell'ultimo anno le forme tardive sono state prevalenti. Questo trend è ancora più evidente analizzando i dati dei primi 10 mesi dell'anno 2006, che non abbiamo riportato (7 infezioni precoci, 17 tardive).
- Le infezioni tardive colpiscono più prematuri delle precoci (27 % vs 13 %), sono più gravi (maggiore mortalità, maggiori esiti a distanza) e la profilassi antibiotica in travaglio o alla nascita non sembra influenzarne la comparsa. La mortalità, anche per le LODs, riguarda quasi esclusivamente i nati pretermine.
- Si manifestano quasi sempre nei primi 2 mesi di vita, con un acme a 10-30 giorni.

In anni recenti sono segnalate sempre più di frequente infezioni nei nati da madre con tampone falsamente negativo. Spesso si tratta di colture materne inappropriate (tamponi vaginali o cervicali piuttosto che vagino-rettali, uso di terreni non selettivi) (22), ma il problema è stato osservato anche là dove le colture sono eseguite con metodi ottimali (23,24). Una serie di fattori, spesso incontrollabili (raccolta imperfetta del tampone, errori nelle pratiche di trasporto o conservazione del materiale, etc.), può alterare i risultati dello screening prenatale e dare falsa rassicurazione in caso di tampone negativo.

Nella nostra casistica le EODs si sono generalmente manifestate con sintomi respiratori, spesso associati ai segni di una scarsa perfusione cutanea e a sintomi neurologici aspecifici (ipotonia, torpore o irritabilità). L'esordio è stato nella stragrande maggioranza dei casi entro le prime 12 ore di vita, un tempo in cui non sono ancora pervenuti gli esiti delle colture. La febbre, rara nelle EODs, è invece il sintomo di esordio più frequente delle LODs ed anche in questo caso la ridotta perfusione cutanea è spesso presente. La meningite è molto frequente (80 % dei casi che eseguono la rachicentesi), per-

ciò va esclusa con puntura lombare in tutti i bambini sospetti, anche perché la negatività dell'emocultura non esclude la presenza di infezione del sistema nervoso centrale. L'esordio con convulsioni è stato osservato solo in una minoranza di casi di infezione precoce o tardiva (2 casi per ognuna).

L'incidenza dell'infezione da noi osservata (totale 0,50/1000 nati; 0,27/1000 per le EODs, 0,23/1000 per le LODs) è bassa se confrontata con altri paesi, ma è probabile vi sia una sottostima dei casi. Infatti nel neonato l'emocultura ha bassa sensibilità (< 40 %) (25) e la crescita del germe può essere inibita dalla somministrazione di antibiotici in travaglio. Inoltre nella nostra regione vi era scarsa abitudine ad eseguire colture profonde (26), abbiamo perciò promosso nei vari centri un approccio diagnostico più attento. E' possibile però che, nonostante gli sforzi, le condotte non siano state uniformemente rigorose, qualche bambino potrebbe aver ricevuto trattamenti antibiotici prima di raccogliere le colture.

Dalla nostra casistica si evidenzia uno spostamento dell'epoca dell'infezione, che in era pre-profilassi colpiva soprattutto i nati nelle prime ore di vita, spesso pretermine, mentre oggi sempre più spesso interessa i lattanti, con forme purtroppo severe. Le meningiti infatti sono frequenti nelle forme tardive ed hanno purtroppo esiti neuro-sensoriali di gravità variabile in circa la metà dei casi. La profilassi antibiotica intrapartum o la terapia alla nascita non proteggono dall'infezione tardiva, in quanto non necessariamente eradicano la colonizzazione del neonato (1). La mortalità per LOD è del 2-6 % (28), ma nel nostro studio è più elevata (13%). Si tratta in realtà di una casistica piccola, da cui è difficile trarre precise stime di un evento raro come il decesso. In aggiunta l'attenzione alle infezioni è cresciuta durante tutto il periodo dello studio. Forse l'ampio uso della profilassi materna, oltre che la tempestività della diagnosi e della terapia delle EODs hanno contribuito ad una più bassa mortalità per infezione precoce.

Nel complesso gli esiti dell'infezione sono stati pesanti (6 bambini deceduti, 6 con lesioni cerebrali gravi alla dimissione). E' probabile che un numero maggiore di soggetti avrà sequele a distanza, sia come conseguenza delle infezioni del sistema nervoso centrale (alcune delle quali probabilmente non sono state riconosciute), sia a seguito di infezioni gravi, che hanno portato allo shock settico.

Dato che molte forme sono fulminanti, solo il trattamento precoce ne migliora la prognosi. E' perciò necessaria una diagnosi tempestiva, già alla comparsa dei segni iniziali, che spesso sono sfumati e non specifici (torpore, irritabilità, colorito grigiastro, apnee, difficoltà respiratoria, ittero). La tachicardia, il tempo di ricircolo allungato (i^3 3"), la contrazione della diuresi, possono essere spia di uno shock settico incipiente (29). L'emocultura va effettuata in tutti i neonati e lattanti che hanno sintomi sospetti, perchè conferma l'infezione e permette di disporre dell'antibiogramma. Anche la rachicentesi è un esame fondamentale, infatti la meningite da SGB richiede un trattamento antibiotico con penicillina o derivati più prolungato (durata di almeno 14 giorni), a dosi 2-3 volte maggiori rispetto a quelle utilizzate per la sepsi e necessita di un follow-up clinico e neurosensoriale per diversi anni (1). Dopo aver elaborato i nostri dati abbiamo cercato di coinvolgere i centri

della regione, ponendo come obiettivo prioritario il corretto inquadramento diagnostico e terapeutico.

CONCLUSIONI

Le infezioni da SGB sono ancora un importante problema nel neonato e lattante. La loro prevenzione coinvolge molte figure professionali in un percorso difficile e complesso, che va dalle ultime settimane di gravidanza ai primi mesi di vita. Nonostante la profilassi abbia ridotto le infezioni ad esordio precoce e migliorato la loro prognosi, le forme tardive non sono diminuite e sono tuttora spesso gravi. L'obiettivo di una prevenzione di tutte le infezioni invasive potrà forse essere raggiunto quando sarà disponibile un vaccino per la donna.

Bibliografia

1. Edwards MS, Baker CJ. Group B Streptococcal infections. In Remington JS, Klein JO, eds. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 2005:1091-1156.
2. American Academy of Pediatrics and COID/COFN: Revised guidelines for prevention of early-onset group B streptococcal (GBS) infection. Pediatrics 1997; 99:489-496.
3. Lin FY, Brenner RA, Johnson YR et al. The effectiveness of risk-based intrapartum chemoprophylaxis for the prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. Am J Obstet Gynecol 2001;184:1204-10.
4. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Guidelines N° 36. 2003, 1-10 (disponibile al sito www.rcog.org.uk).
5. Center for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1996;45(RR-7):1-24.
6. Law MR, Palomaki G, Alfirevic Z et al. The prevention of neonatal group B streptococcal disease: a report by a working group of the Medical Screening Society. J Med Screen 2005;12:60-68.
7. Schuchat A. Epidemiology of group B streptococcal disease in the United States: shifting paradigms. Clin Microbiol Rev 1998;11: 497-513.
8. 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.
9. Benitz WE. Perinatal treatment to prevent early onset group B streptococcal sepsis. Semin Neonatol 2002;7:301-14.
10. Yancey MK, Schuchat A, Brown LK et al. The accuracy of late antenatal screening cultures in predicting genital group B streptococcal colonization at delivery. Obstet Gynecol. 1996; 88: 811-15.
11. Center for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: Revised guidelines from CDC. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002; 51 (RR-11): 1-18.
12. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. N Eng J Med 2000, 342:15-20.
13. CDC. Early-onset and late-onset neonatal group B streptococcal disease – United States. MMWR 2005;54:1205-08.
14. Maione D, Margarit I, Rinaudo CD et al. Identification of a universal group B streptococcus vaccine by multiple genome screen. Science 2005;309:148-50.
15. Patten S, Volman AR, Manning SD et al. Vaccination for Group B Streptococcus during pregnancy: attitudes and concerns of women and health care providers. Soc Sci Med 2006;63:347-58.
16. Johri AK, Paoletti LC, Glaser P et al: Group B streptococcus: global incidence and vaccine development. Nat Rev Microbiol. 2006;4:932-42.
17. Berardi A, Lugli L, Rossi K. et al. GBS preventive policies in a North Italian area. Pediatr. Res 2005;58:359 A.
18. Berardi A, Rossi K, Cavalleri F et al. Maternal anaphylaxis and foetal brain damage after intrapartum chemoprophylaxis. J Perinat Med 2004;32:375-77.
19. Stoll B, Hansen N, Fanaroff AA et al.Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. N Engl J Med. 2002;347:240-47.
20. Moore MR, Schrag SJ, Schuchat A. Effects of intrapartum antimicrobial prophylaxis for prevention of group-B-streptococcal disease on the incidence and ecology of early-onset neonatal sepsis. Lancet Infect Dis 2003;3:201-13.
21. Berardi A, Rossi K, Bussetti C et al. La profilassi dell'infezione neonatale da SGB. Medico e Bambino 2002;21:571-83.
22. Pinto NM, Soskolne EI, Pearlman MD et al. Neonatal early-onset group B streptococcal disease in the era of intrapartum chemoprophylaxis: residual problems.J Perinatol 2003;23:265-71.
23. Share L, Chaikin S, Pomeranets S, et al. Implementation of guidelines for preventing early onset group B streptococcal infection. Semin Perinatol 2001;25:107-13.
24. Puopolo KM, Madoff LC, Eichenwald EC. Early-onset group B streptococcal disease in the era of maternal screening. Pediatrics. 2005;115:1240-6.
25. Haque K. Definitions of bloodstream infection in the newborn. Pediatr Crit Care Med 2005;6:S45-49.
26. Berardi A, Lugli L, Rossi K et al. Prevention of group B streptococcal infection in a North-Italian area. Pediatr Infect Dis J. 2004;23:691-2.
27. Bedford H, de Louvois J, Halket S et al. Meningitis in infancy in England and Wales: follow up at age 5 years. BMJ. 2001; 323:533-6.
28. Baker CJ. Group B streptococcal infections. Clin. Perinatol. 1997;24:59-70.
29. Berardi A, Mariotti I, Pagano R. et al. Lo shock settico in età pediatrica. Medico e Bambino 2006;5:289-97.

Elenco componenti del Gruppo per la Prevenzione dell'Infezione da SGB

- Albarelli A, Nido-Ostetricia, Ospedale S Maria, Borgo Taro
- Amarri S, Pediatria, Ospedale S Maria Nuova, Reggio Emilia
- Angileri V, TIN, Ospedale S Maria Nuova, Reggio Emilia
- Azzarone M, Ostreicia e Ginecologia, Ospedale Bentivoglio
- Baronciani D, Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria, CeVEAS, Modena
- Baroncini Simona, TIP, Ospedale S Maria Nuova, Reggio Emilia
- Baroni M, Pediatria, Ospedale S Anna, Castelnuovo Monti
- Belluzzi A, TIN, Ospedale M Bufalini, Cesena
- Benaglia G, Pediatria, Ospedale Civile, Guastalla
- Benini S, Laboratorio, Ospedale S Maria delle Croci, Ravenna
- Bergomi A, Pediatria, Ospedale di Pavullo
- Bertelli M, Laboratorio di Microbiologia, Ospedale G da Saliceto, Piacenza
- Bertolani P, Pediatria, Ospedale Policlinico, Modena
- Bidetti ML, Pediatria, Ospedale Civile, Guastalla
- Biasini A, TIN, Ospedale M Bufalini, Cesena
- Biasucci G, Pediatria, Ospedale G da Saliceto, Piacenza
- Bigi E, Pediatria, Ospedale del Delta, Ferrara
- Bisonti M, Laboratorio di Microbiologia, Ospedale Civile Costa, Porretta Terme
- Bonacini G, TIN, Ospedale S Maria Nuova, Reggio Emilia
- Borghi A, Pediatria, Ospedale B Ramazzini, Carpi
- Calanca F, Laboratorio di Microbiologia, Ospedale Maggiore, Bologna
- Calisesi M, Ostetricia, Ospedale Ospedale SS. Annunziata, Cento
- Camerlo F, Pediatria, Ospedale del Delta, Ferrara
- Caponnetto A, TIN, Ospedale Infermi, Rimini
- Cattani S, TIN, Azienda Policlinico, Modena
- Cassani C, Laboratorio di Microbiologia, Ospedale Monte Catone, Imola
- Castellani F, Laboratorio di Microbiologia, Ospedali Infermi, Rimini
- Cecchini A, TIN, Ospedale Maggiore, Bologna
- Chiarabini R, Laboratorio di Microbiologia, Ospedale G da Saliceto, Piacenza
- Chierici R, TIN, Ospedale S Anna, Ferrara
- Chiossi C, Pediatria, Ospedale Civile, Sassuolo
- Ciccio M, TIN, Ospedale Maggiore, Bologna
- Cigarini A, Nido, Ospedale C Magati, Scandiano
- Cipolloni P, Laboratorio di Microbiologia, Ospedale M Bufalini, Cesena
- Cocilovo G, Pediatria, Ospedale del Delta, Ferrara
- Colla R, Laboratorio di Microbiologia, Ospedale Civile, Guastalla
- Confalonieri M, Laboratorio di Microbiologia, Ospedale G da Saliceto, Piacenza
- Contiero R, TIN, Ospedale S Anna, Ferrara
- Cornale M, Pediatria, Osp SS. Annunziata, Cento
- Corsini A, Pediatria, Ospedale Bentivoglio
- Costoli V, Laboratorio, Ospedale S Anna, Castelnuovo Monti
- Dallara F, Laboratorio di Microbiologia, Ospedale M Bufalini, Cesena
- Dall'Ara J, Laboratorio di Microbiologia, Ospedale del Delta, Ferrara
- Dalla Casa P, Pediatria, Ospedale Morgagni-Pierantoni, Forlì
- De Carlo L, Pediatria, Ospedale del Delta, Ferrara
- Della Strada M, Laboratorio, Ospedale M Bufalini, Cesena
- Di Grande E, Pediatria, Ospedale Civile, Sassuolo
- Di Pede F, Laboratorio di Microbiologia, Ospedale Maggiore, Bologna
- Dodi I, Pediatria, Ospedale Policlinico, Parma
- Dozza A, Pediatria, Ospedale Maggiore, Bologna
- Facchinetti F, Clinica Ostetrica, Ospedale Policlinico, Modena
- Ferraroni E, Nido, Ospedale Franchini, Montecchio E
- Falcioni F, Pediatria, Ospedale Infermi, Rimini
- Galluppi E, Laboratorio di Microbiologia, Ospedale S. Orsola, Bologna
- Gambini L, TIN, Ospedale Policlinico, Parma
- Gentili A, TIP, Ospedale S. Orsola, Bologna
- Ghetti MT, Laboratorio, Ospedale Morgagni-Pierantoni, Forlì
- Guidi B, Pediatria, Ospedale di Pavullo
- Lanari M, Pediatria, Ospedale Montecatone Imola
- Lenzi L, Laboratorio di Microbiologia, Ospedale Civile Costa, Porretta Terme
- Leonardi R, Laboratorio di Microbiologia, Ospedale di Pavullo
- Loiodice A, Pediatria, Ospedale S Maria Nuova, Reggio Emilia
- Lucchi MG, Clinica Ostetrica, Ospedale Policlinico, Modena
- Fucchi MG, Clinica Ostetrica, Ospedale Policlinico, Modena
- Magnani C, Pediatria, Ospedale Maggiore Bologna
- Magnani C, TIN, Ospedale Ospedale S Maria Nuova, Reggio Emilia
- Malagutti L, Pediatria, Ospedale del Delta, Ferrara
- Mandrioli G, Pediatria, Ospedale SS. Annunziata, Cento
- Manfredini L, Pediatria, Ospedale del Delta, Ferrara
- Mantovani G, Laboratorio di Microbiologia, Ospedale S Maria Bianca Mirandola
- Mariani S, TIN, Ospedale M Bufalini, Cesena
- Mazza C, Laboratorio di Microbiologia Ospedale Bentivoglio
- Minelli P, Pediatria, Ospedale Bentivoglio
- Mirone P, Laboratorio di Microbiologia, Ospedale S. Orsola, Bologna
- Matteucci M, Laboratorio di Microbiologia, Ospedale Morgagni-Pierantoni, Forlì
- Molon Agnese, Laboratorio di Microbiologia, Ospedale B

- Ramazzini, Carpi
- Montini G, Laboratorio di Microbiologia, 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
 - Paltrinieri G, Pediatria, Ospedale S Maria Bianca, Mirandola
 - Papa I, TIN, Ospedale Infermi, Rimini
 - Pedretti E, Pediatria, Ospedale Ospedale Civile, Fiorenzuola
 - Perrone A, Pediatria, Ospedale Civile Costa, Porretta Terme
 - Piccinini GF, Pediatria, Ospedale S Maria delle Croci, Ravenna
 - Piccinini L, Laboratorio di Microbiologia, Ospedale Policlinico Modena
 - Piepoli M, Pediatria, Ospedale G da Saliceto, Piacenza
 - Pilato M Bruna, Pediatria, Ospedale di Vaio, Fidenza
 - Piscina A, Laboratorio di Microbiologia, Ospedale S Maria, Borgo Taro
 - Polese A, Laboratorio di Microbiologia, Ospedale S Anna, Castelnuovo Monti
 - Preti P, Pediatria, Ospedale Civile Costa, Porretta Terme
 - Ragni L, Cardiologia Pediatrica, Ospedale S. Orsola Bologna
 - Ramilli M, Laboratorio di Microbiologia, Ospedale B Ramazzini, Carpi
 - Razzaboni C, Laboratorio di Microbiologia, Ospedale SS. Annunziata, Cento
 - Ricci L, Laboratorio di Microbiologia, Ospedale S Maria Nuova, Reggio Emilia
 - Rigolin F, Laboratorio, Ospedale del Delta, Ferrara
 - Rivalta G, Laboratorio, S.G. Persiceto
 - Romeo N, TIN, Ospedale Infermi, Rimini
 - Rossi G, Laboratorio di Microbiologia, Ospedale S Maria Nuova, Reggio Emilia
 - Rossi MR, Laboratorio di Microbiologia, Ospedale S Anna, Ferrara
 - Rossi K, TIN, Ospedale Policlinico, Modena
 - Rota C, Ospedale S Maria Nuova, Reggio Emilia
 - Rovinetti C, Laboratorio di Microbiologia, Ospedale Civile, Bentivoglio
 - Rubbi P, Pediatria, Ospedale G da Saliceto, Piacenza
 - Sabatini L, Pediatria, Ospedale S Maria delle Croci, Ravenna
 - Sarti M, Laboratorio di Microbiologia, Ospedale Baggiovara, Modena
 - Serra L, Pediatria, Ospedale Montecatone, Imola
 - Simoni A, Pediatria, Ospedale Ospedale B Ramazzini, Carpi
 - Solari E, Pediatria, Ospedale di Lugo
 - Volante E, TIN, Azienda Policlinico, Parma
 - Somenzi P, Laboratorio di Microbiologia, Ospedale Policlinico, Parma
 - Specchia F, Pediatria, Ospedale S. Orsola Bologna
 - Spisni R, Laboratorio di Microbiologia Ospedale Civile, Bentivoglio
 - Sprocati M, Pediatria, Ospedale S. Anna, Ferrara
 - Storchi Incerti, M, Laboratorio, Ospedale Civile, Guastalla
 - Storni M, Laboratorio di Microbiologia, Ospedale S. Orsola, Bologna
 - Suprani T, Pediatria, Ospedale M Bufalini, Cesena
 - Testa G, Laboratorio di Microbiologia Ospedale Infermi, Rimini
 - Testoni R, Pediatria, Ospedale SS. Annunziata, Cento
 - Toniato M, Laboratorio di Microbiologia, Ospedale Civile Guastalla
 - Tonni G, Ostetricia, Ospedale Civile, Guastalla
 - Tridapalli E TIN, Ospedale S. Orsola Bologna
 - Valenti A, Pediatria, Ospedale Lugo
 - Vagnarelli Federica, Ospedale S Maria Nuova, Reggio Emilia
 - Venturelli C, Laboratorio di Microbiologia, Ospedale Policlinico Modena
 - Venturi V, Pediatria, Ospedale Maggiore, Bologna
 - Visani M, Laboratorio di Microbiologia, Ospedale S Maria delle Croci, Ravenna
 - Valenti A, Pediatria, Ospedale di Lugo
 - Vecchi Vico, Pediatria, Ospedale Infermi, Rimini
 - Viola L, Pediatria, Ospedale Infermi, Rimini
 - Volante E, TIN, Azienda Policlinico, Parma
 - Volta A, Nido, Ospedale Franchini, Montecchio
 - Zardi N, Laboratorio di Microbiologia, Ospedale Civile, Fiorenzuola
 - Zucchini A, Pediatria, Ospedale Civile di Faenza