

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	--
Colferro - 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).

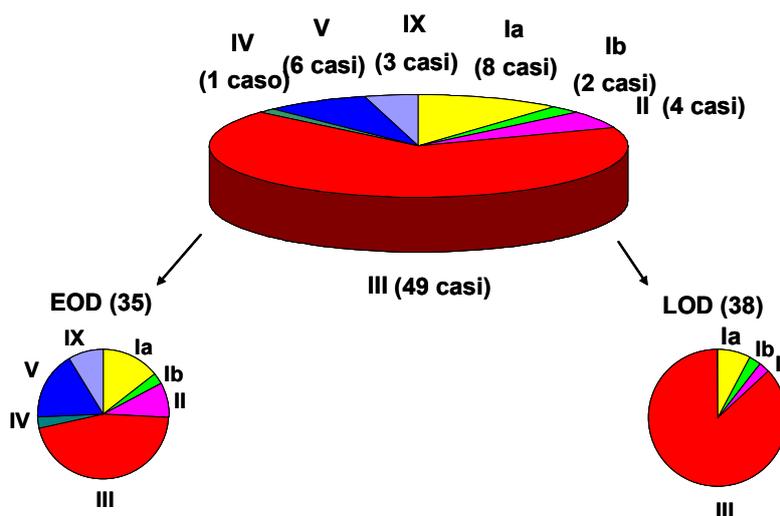


Figura 5. Distribuzione dei sierotipi di streptococco di gruppo B responsabili delle infezioni invasive neonatali (totale 73). EOD: infezione precoce (*early onset disease*); LOD: infezione tardiva (*late onset disease*)

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 (inclusando 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).

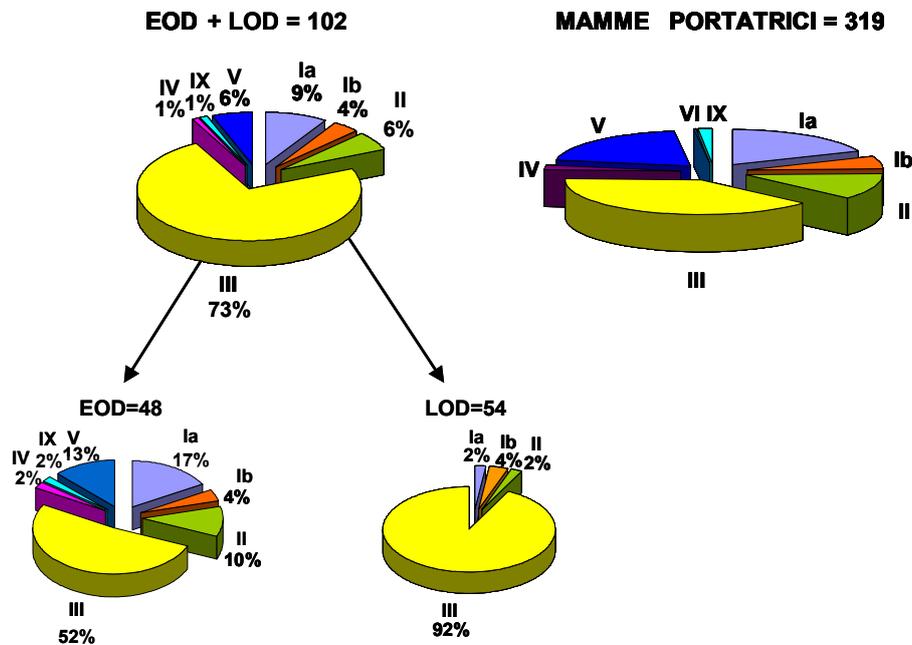


Figura 6. Confronto sulla distribuzione dei sierotipi dei ceppi batterici isolati dai casi di infezione neonatale e dallo screening materno prenatale. EOD: infezione neonatale precoce; LOD: infezione neonatale tardiva

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, Alfarone 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 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 +
emocultura 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.....
Emocultura 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'emocultura 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?.....

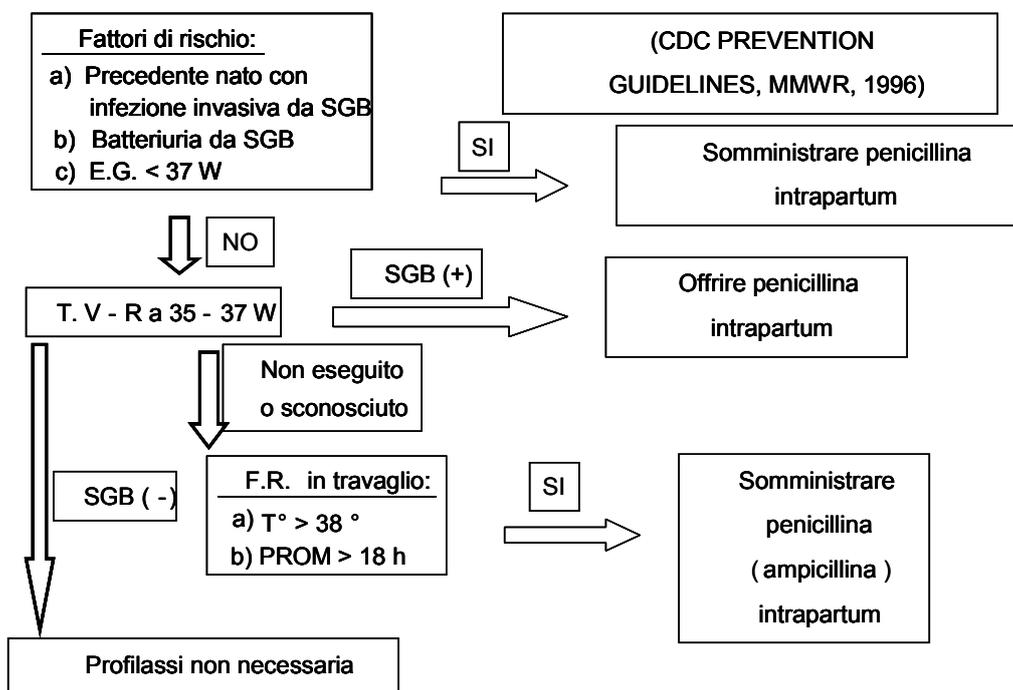


Figura 1. Linee guida per la profilassi dello SGB secondo il CDC (MMWR, 2002)

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 / /