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.

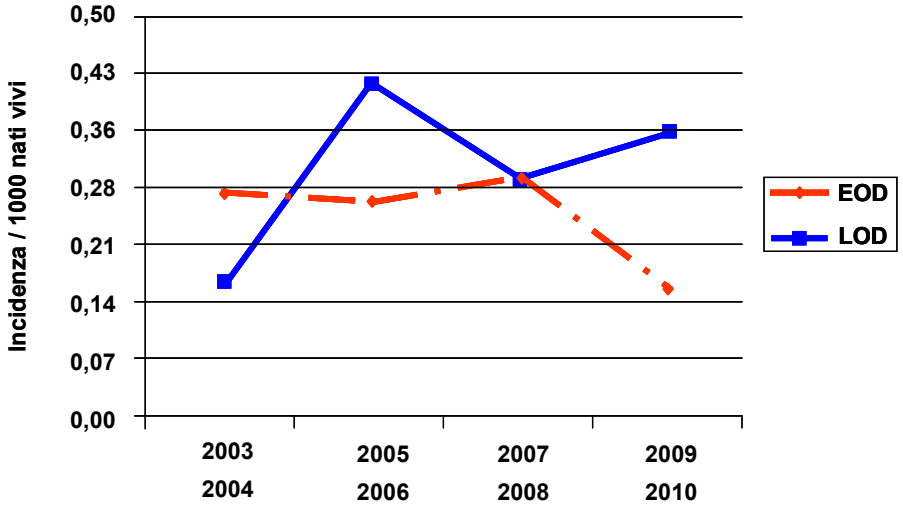

Figura 1. Andamento delle infezioni precoci e tardive durante il periodo in studio

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 colturale 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 ≥ 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**=prematurità; **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 (≈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 colturale richiede perciò grande attenzione in ognuno dei momenti (accuratezza del prelievo, uso di metodiche colturali 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, Bareta 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, 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.

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; **Borghi 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; **Ciccia 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.