

Prevenzione della malattia perinatale da streptococco di gruppo B

Linee guida aggiornate dal CDC, 2010

Traduzione a cura di:

N. Aragione, R. Coppola, M. G. Corbo,
M. Del Giorno, S. Gombos, G. Marchesano,
G. Mazzarella, F. Orbinato,
M. Saporito, L. Valentino
Società Italiana di Neonatologia, Sez. Campana

*Revisione del testo a cura di C.Tziella,
Neonatologia, Policlinico S.Matteo, Pavia*

INDICE

| | |
|---|----|
| Introduzione | 3 |
| Metodi | 3 |
| Malattia invasiva da Streptococco di gruppo B | 4 |
| Prevenzione della malattia da Streptococco di gruppo B ad esordio precoce .. | 6 |
| Identificazione delle candidate alla profilassi antibiotica intrapartum | 9 |
| Raccolta ed analisi dei campioni per lo screening del SGB..... | 11 |
| Prevenzione secondaria della malattia da SGB ad esordio precoce nel neonato. | 13 |
| Implementazione e impatto dell'attività di prevenzione dello SGB | 15 |
| Raccomandazioni | 18 |
| Futuro della prevenzione dello SGB | 26 |
| TABELLE E GRAFICI | 29 |
| Riferimenti bibliografici | 41 |

Prevenzione della malattia perinatale da streptococco di gruppo B

Linee guida aggiornate dal CDC, 2010

Prodotte da

Jennifer R. Verani, MD

Lesley McGee, PhD

Stephanie J. Schrag, DPhil

*Divisione di Malattie batteriche, Centro Nazionale
per le vaccinazioni e le malattie respiratorie*

Riassunto

Nonostante i notevoli progressi nella prevenzione della malattia perinatale da streptococco di gruppo B (SGB) dagli anni '90, il SGB resta la principale causa di sepsi neonatale ad esordio precoce negli Stati Uniti. Nel 1996, il CDC, in collaborazione con le principali associazioni professionali, ha pubblicato le linee guida per la prevenzione della malattia perinatale da streptococco di gruppo B (CDC. Prevenzione della malattia perinatale da streptococco di gruppo B: un punto di vista di salute pubblica. MMWR 1996; 45 [No. RR-7999]); queste linee guida sono state aggiornate e ripubblicate nel 2002 (CDC. Prevenzione della malattia perinatale da streptococco di gruppo B: linee guida rivedute dal CDC. MMWR 2002; 51 [No. RR-11]). Nel giugno 2009, si è tenuta una riunione di clinici e di rappresentanti della salute pubblica per rivalutare le strategie di prevenzione sulla base dei dati raccolti dopo la pubblicazione delle linee guida del 2002. Questa relazione presenta le linee guida del CDC aggiornate, che sono state approvate dal Collegio Americano degli Ostetrici e Ginecologi, dall'Accademia Americana di Pediatria, dal Collegio Americano delle Infermiere-Ostetriche, dall'Accademia Americana dei Medici di Famiglia e dalla Società Americana di Microbiologia. Le raccomandazioni sono state fatte sulla base dell'evidenza disponibile, quando tale evidenza era sufficiente, e sul parere degli esperti, quando l'evidenza disponibile non era sufficiente. Le principali modifiche delle linee guida, nel 2010, sono le seguenti:

- *ampliamento delle raccomandazioni sui metodi di laboratorio per l'identificazione dello SGB,*
- *chiarimento del valore soglia del numero di colonie necessario per segnalare la rilevazione dello SGB nelle urine delle donne incinte,*
- *aggiornamento degli algoritmi per lo screening dello SGB e la chemioprolifassi intrapartum per le donne con parto pretermine o rottura prematura delle membrane prima del termine,*
- *modifica della dose raccomandata di penicillina G per la chemioprolifassi,*
- *aggiornamento dei regimi di profilassi per le donne con allergia alla penicillina, e*
- *una revisione dell'algoritmo per la gestione dei neonati in relazione al rischio di esordio di malattia precoce da SGB.*

Lo screening universale a 35 - 37 settimane di gestazione per la colonizzazione materna da SGB e l'utilizzo della profilassi antibiotica intrapartum hanno portato ad una riduzione sostanziale del rischio di malattia da SGB a esordio precoce tra i neonati. Anche se la malattia precoce da SGB è diventata relativamente rara in questi ultimi anni, i tassi di colonizzazione materna da SGB (e quindi il rischio di esordio precoce della malattia da SGB, in assenza di profilassi antibiotica intrapartum) rimangono invariati dagli anni '70. Sono necessari sforzi costanti per sostenere e migliorare i progressi compiuti nella prevenzione della malattia da SGB. Vi è anche la necessità di controllare potenziali

conseguenze negative della profilassi antibiotica intrapartum (ad esempio, l' emergere della resistenza batterica agli antimicrobici o l'incremento dell'incidenza o gravità di patogeni neonatali diversi dallo SGB). In assenza di un vaccino autorizzato contro lo SGB, lo screening universale e la profilassi antibiotica intrapartum continuano ad essere i cardini della prevenzione dell'infezione da SGB ad esordio precoce.

Il materiale in questo lavoro è stato prodotto nel "National Center for Immunization and Respiratory Diseases", direttore Anne Schuchat, MD, e nella "Division of Bacterial Diseases", direttore Rana Hajjeh, MD.

Per eventuali contatti: Jennifer R. Verani, MD, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, CDC, 1600 Clifton Road, N.E., MS C-23, Atlanta, GA 30333. Telephone: 404-639-8652; Fax: 404-639-3970; E-mail: jverani@cdc.gov.

Introduzione

Negli anni '70, il batterio streptococco di gruppo B (SGB) è emerso come la principale causa infettiva di morbilità e mortalità neonatale precoce negli Stati Uniti (1 - 4). Le prime serie di casi riportavano un rapporto casi/decessi pari al 50% (5). La colonizzazione materna con SGB nel tratto genitourinario o gastroenterico è il principale fattore di rischio per la malattia. A partire dalla metà degli anni '80, studi clinici e studi osservazionali adeguatamente disegnati hanno dimostrato che la somministrazione di antibiotici per via endovenosa durante il travaglio per le donne a rischio di trasmissione dello SGB ai loro neonati, potrebbe prevenire una malattia invasiva nella prima settimana di vita (cioè, la malattia ad esordio precoce) (6-11). Come risultato degli sforzi di collaborazione di clinici, ricercatori, organizzazioni professionali, gruppi di sostegno dei genitori e della comunità della sanità pubblica negli anni '90, sono state pubblicate le raccomandazioni per la profilassi intrapartum per prevenire la malattia perinatale da SGB da parte dell'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (12) e del CDC nel 1996 (13) e dall'American Academy of Pediatrics (AAP) nel 1997 (14). La revisione delle Linee Guida per la prevenzione della malattia da SGB a esordio precoce, pubblicata nel 2002, raccomandava lo screening universale basato su coltura di tutte le gravide tra 35 e 37 settimane di gestazione per ottimizzare l'identificazione di quelle che dovrebbero ricevere profilassi antibiotica intrapartum (15).

Prima che fosse iniziata la prevenzione attiva, negli Stati Uniti si stimava che si verificassero ogni anno circa 7.500 casi di malattia neonatale da SGB (16). Negli anni '90, in coincidenza con una maggiore attività di prevenzione, si è verificata una sorprendente riduzione dell'incidenza della malattia (17), e un'ulteriore riduzione si è verificata dopo la pubblicazione della raccomandazione riguardante lo screening universale nel 2002 (18). Tuttavia, la malattia da SGB rimane la principale causa di morbilità e mortalità tra i neonati negli Stati Uniti (19,20). Il persistere del rischio di malattia e la disponibilità di nuovi dati relativi alla prevenzione dell'infezione da SGB ad esordio precoce nei settori dell'epidemiologia, dell'ostetricia, della neonatologia, della microbiologia, della biologia molecolare, della farmacologia hanno suggerito la necessità di una revisione delle linee guida per la prevenzione della malattia da SGB ad esordio precoce.

Metodi

Nel novembre 2008, il CDC ha costituito un gruppo tecnico di lavoro¹ per rivedere le linee guida del 2002 (15). Il gruppo era composto da rappresentanti del Comitato ACOG sulla pratica Ostetrica, del Collegio Americano delle Infermiere-Ostetriche (ACNM), del

¹ Una lista dei membri è a pagina 27 di questa traduzione delle Linee Guida CDC

Comitato sulle malattie infettive e della commissione per il feto e del neonato dell'AAP, dell'Accademia Americana dei Medici di Famiglia (AAFP), della Società Americana di Epidemiologia sanitaria, della Società Americana di Microbiologia (ASM), e del Sistema centrale di sorveglianza batterica del CDC, nonché da esperti in epidemiologia, microbiologia clinica e farmacologia dello SGB. Il gruppo ha tenuto periodiche conferenze telefoniche per identificare le aree di potenziale cambiamento delle raccomandazioni per prevenire la malattia da SGB, e per definire le fonti di nuovi dati disponibili (pubblicati e non) atti ad orientare la revisione delle linee guida.

Il gruppo di lavoro ha individuato un sottoinsieme di argomenti per un'approfondita revisione, comprese le aree in cui sono state disponibili nuove tecnologie e/o prove di efficacia, dopo la pubblicazione delle linee guida del 2002, le aree in cui l'implementazione delle linee guida del 2002 è stata valutata non ottimale sulla base di dati pubblicati e non, e le aree in cui si è evidenziato che l'interpretazione delle linee guida del 2002 è stata variabile, in base alle segnalazioni ricevute dal CDC e all'esperienza di esperti del settore. Per questi argomenti, è stata condotta un'approfondita revisione sulla letteratura pubblicata attraverso ricerche su PubMed, su altre fonti (tra cui abstract e atti di convegni), e su dati non pubblicati su attività di sorveglianza permanente e di ricerca di cui il gruppo di lavoro era a conoscenza. Per gli argomenti sui quali erano disponibili diverse fonti di dati, le prove di efficacia sono state riassunte in tabelle. Per gli argomenti su cui erano disponibili una quantità relativamente ridotta di nuove evidenze, ai membri del gruppo di lavoro sono stati forniti i riassunti dei relativi dati. I membri del gruppo di lavoro hanno chiesto l'opinione degli esperti sui temi per i quali non erano disponibili nuove prove di efficacia.

Nel giugno 2009 i membri del gruppo di lavoro tecnico si sono effettivamente incontrati per verificare i dati disponibili e sviluppare raccomandazioni aggiornate utilizzando un approccio basato su prove di efficacia, quando possibile, e facendo affidamento sull'opinione scientifica di esperti quando mancavano dati sufficienti (Tabella 1). Queste linee guida aggiornate sostituiscono le linee guida del CDC del 2002. Sono destinate agli operatori del settore prenatale, ostetrico e neonatale; ai laboratori di microbiologia cui questi fanno riferimento, agli amministratori degli ospedali e alle organizzazioni per la gestione della sanità; agli operatori dei corsi di accompagnamento al parto; alle autorità di sanità pubblica; ai genitori in attesa e a chi li supporta.

Malattia Invasiva Da Streptococco di Gruppo B

Lo *Streptococco di gruppo B*, o *Streptococcus agalactiae* è un batterio gram-positivo che causa una malattia invasiva soprattutto nei neonati, in donne in gravidanza o dopo il parto (19,21 - 27), e negli adulti più anziani, con la massima incidenza tra i bambini piccoli (19). Le infezioni che si verificano nei neonati entro la prima settimana di vita sono definite malattie ad esordio precoce. Le infezioni ad esordio tardivo si verificano nei bambini di età > 1 settimana, e la maggior parte delle infezioni riguarda i primi 3 mesi di vita. A causa del rischio della malattia tra i neonati e per la disponibilità di interventi efficaci di prevenzione precoce della malattia da SGB, queste linee guida riguardano solo la malattia ad esordio precoce. Le misure utilizzate per prevenire la malattia precoce da SGB potrebbero prevenire anche alcune infezioni materne in epoca perinatale (17,28); tuttavia non impediscono la malattia ad esordio tardivo (29).

Malattia da SGB ad esordio precoce

Lo SGB è la principale causa infettiva di morbilità e mortalità tra i neonati negli Stati Uniti. In seguito all'attività di prevenzione l'incidenza della malattia da SGB si è drasticamente

ridotta negli ultimi 15 anni, passando da 1,7 casi ogni 1000 nati vivi nei primi anni '90 a 0,34-0,37 casi per 1000 nati vivi negli ultimi anni (Figura 1). Sulla base dei dati del Sistema Centrale di sorveglianza Batterica del CDC (ABCs), una rete di 10 siti in tutti gli Stati Uniti che effettua una sorveglianza attiva sulla popolazione, il CDC stima che negli ultimi anni lo SGB ha causato circa 1.200 casi per anno di malattia invasiva ad esordio precoce (30); circa il 70% dei casi riguardano neonati a termine (\geq di 37 settimane di età gestazionale) (19).

I neonati con malattia da SGB a esordio precoce in genere presentano difficoltà respiratoria, apnea, o altri segni di sepsi entro le prime 24-48 ore di vita (3,31). Le sindromi cliniche più comuni della malattia ad esordio precoce sono sepsi e polmonite; meno frequentemente, l'infezione a esordio precoce può portare alla meningite. La mortalità della malattia ad esordio precoce è scesa dal 50% negli anni '70 (5) al 4% - 6% negli ultimi anni, soprattutto a causa dei progressi delle cure in neonatologia (17,19). La mortalità è più elevata tra i neonati pretermine, con tassi di mortalità di circa il 20% e fino al 30% tra quelli di età gestazionale \leq 33 settimane, rispetto al 2% - 3% tra i neonati a termine (17,19).

Le infezioni ad esordio precoce sono acquisite verticalmente attraverso l'esposizione allo SGB dalla vagina di una donna colonizzata. L'infezione neonatale si verifica principalmente quando lo SGB sale dalla vagina verso il liquido amniotico, dopo l'inizio del travaglio o la rottura delle membrane, anche se lo SGB può attraversare le membrane intatte (32,33). Lo SGB può essere aspirato nei polmoni del feto, e ciò può portare a batteriemia. I neonati possono anche essere infettati dallo SGB durante il passaggio nel canale del parto; i neonati che sono esposti al microorganismo attraverso questa via possono presentare colonizzazione delle mucose del tratto gastrointestinale o delle vie respiratorie, ma questi bambini colonizzati di solito restano sani.

Fattori di rischio per malattia da SGB ad esordio precoce

La colonizzazione materna intrapartum da SGB è il principale fattore di rischio per la malattia ad esordio precoce nei neonati. Un classico studio prospettico di coorte effettuato durante gli anni '80 ha rivelato che le gestanti colonizzate da SGB avevano una probabilità di oltre 25 volte maggiore rispetto alle gestanti con culture prenatali negative di partorire neonati con malattia da SGB a esordio precoce (34). In assenza di qualsiasi intervento, si stima che l'1% - 2% dei neonati da madri colonizzate possa sviluppare infezione da SGB ad esordio precoce (13,34,35). Circa il 10% - 30% delle donne incinte sono colonizzate da SGB nella vagina o nel retto (36 - 38). La colonizzazione da SGB durante la gravidanza può essere transitoria, intermittente o persistente (39-41). Anche se alcune donne colonizzate da SGB nel corso di una gravidanza saranno colonizzate durante le gravidanze successive, una parte considerevole non lo sarà (42,43). Il tratto gastrointestinale funge da serbatoio primario per lo SGB ed è la probabile fonte di colonizzazione vaginale. Una colonizzazione diffusa, definita come coltura positiva dello SGB direttamente su piastra, piuttosto che solo attraverso il passaggio in brodo selettivo, è associata a un rischio maggiore di esordio della malattia precoce (44,45). L'identificazione dello SGB in campioni di urine ottenuti con mitto intermedio nel corso di un qualsiasi trimestre di gravidanza è considerata equivalente ad una severa colonizzazione materna e inoltre è associata ad un rischio più elevato di malattia da SGB a esordio precoce (46-50). Oltre alla colonizzazione materna con SGB, altri fattori che incrementano il rischio di malattia ad esordio precoce sono l'età gestazionale <37 settimane complete, una maggiore durata della rottura delle membrane, l'infezione intra-amniotica, la giovane età materna, la razza nera, e bassi livelli materni di anticorpi specifici anticapsulari per lo SGB (51-58). Il dato anamnestico della nascita di un neonato con malattie invasive da SGB è

un fattore di rischio per esordio precoce della malattia in nascite successive (59-62). In uno studio del 1985 sui predittori di esordio precoce della malattia, è stato evidenziato che le donne con gestazione di durata < 37 settimane, con rottura delle membrane da oltre 12 ore, o temperatura durante il parto > 37,5 °C, avevano un rischio di 6,5 volte maggiore di avere un bambino con malattia da SGB ad esordio precoce, rispetto alle donne che non presentavano nessuno di questi fattori di rischio (34). Va segnalato che le donne che hanno manifestato uno di questi fattori di rischio, ma che erano negative allo screening colturale prenatale, presentavano un rischio relativamente basso per la malattia da SGB ad esordio precoce (incidenza: 0,9 casi ogni 1000 nati) rispetto alle donne che erano state colonizzate prima della nascita, ma non avevano manifestato nessuno dei fattori di rischio (incidenza: 5,1 casi ogni 1000 nati) (34).

Alcuni studi osservazionali hanno riportato un'associazione tra malattia da SGB a esordio precoce e talune procedure ostetriche, quali l'uso di dispositivi interni di monitoraggio fetale (58,63) e più di cinque o sei esami vaginali digitali dopo l'inizio del travaglio o la rottura delle membrane (55,63). Tuttavia, la mancanza di randomizzazione negli studi osservazionali può provocare confusione, perché alcune procedure potrebbero essere utilizzate più frequentemente nelle situazioni ad alto-rischio (64). Sebbene sia stata espressa preoccupazione sulla validità di altre procedure ostetriche (ad esempio, la rottura delle membrane o la dilatazione meccanica e / o farmacologica della cervice) sulle donne colonizzate da SGB, i dati disponibili non sono sufficienti per stabilire se tali procedure sono associate ad un aumentato rischio di esordio di malattia precoce (65,66).

Prevenzione della Malattia da Streptococco Beta-Emolitico di Gruppo B ad Esordio Precoce

Profilassi Antibiotica Endovenosa Intrapartum

L'uso della profilassi antibiotica endovenosa intrapartum per prevenire la malattia precoce da SGB nel bambino è stata studiata per la prima volta nel 1980. Trials clinici e studi osservazionali adeguatamente disegnati hanno rivelato che la profilassi antibiotica intrapartum riduce la trasmissione verticale dello streptococco di gruppo B, come si rileva dalla colonizzazione dei neonati (6,8,11,67), o dalla protezione contro la malattia precoce (6,11). I primi trials suggerivano un'efficacia del 100% per la profilassi antibiotica intrapartum eseguita per prevenire la malattia precoce tra i nati da donne colonizzate da SGB (7,8,10,11). Successivi studi osservazionali hanno rilevato che la reale efficacia tra i nati da madre che ha ricevuto profilassi intrapartum è intorno all'86-89% (62,68).

Sono state studiate altre strategie per ridurre la colonizzazione materna e la trasmissione verticale dell'infezione, inclusa la profilassi antibiotica intramuscolare (67), la terapia antibiotica prenatale (orale od intramuscolare) (69,71), la terapia locale vaginale con ovuli o lavande a base di clorexidina (72,76); comunque, nessuna di queste si è dimostrata efficace nella prevenzione della malattia precoce da SGB. Sebbene alcuni studi non randomizzati sulla clorexidina abbiano evidenziato risultati promettenti (72,75), trials clinici randomizzati non hanno dimostrato alcuna protezione contro la malattia precoce da SGB o la sepsi neonatale (76,77).

Agenti utilizzati per la profilassi antibiotica intra-partum

L'efficacia sia della penicillina che dell'ampicillina somministrate per via endovenosa intrapartum per la prevenzione della malattia precoce da SGB è stata dimostrata in trials clinici. La penicillina ha uno spettro d'azione più limitato e perciò potrebbe indurre minori resistenze batteriche, sebbene un trial clinico abbia dimostrato che la penicillina e

l'ampicillina somministrate per via venosa intrapartum erano associate in maniera uguale alla presenza di bacilli gram-negativi ampicillino-resistenti nelle colture post-partum di secrezioni vagino-perineali (78). Il dosaggio di penicillina ed ampicillina usato per la profilassi intrapartum contro lo SGB mira a raggiungere rapidamente adeguati livelli nel circolo fetale e nel liquido amniotico e nel contempo ad evitare livelli sierici potenzialmente neurotossici nella madre e nel feto (79,83). Sebbene l'esatta durata della terapia antibiotica necessaria per prevenire la trasmissione verticale dello SGB sia stata ampiamente discussa (84,85), si è evidenziato che gli antibiotici beta-lattamici per la profilassi contro lo SGB somministrati per un periodo ≥ 4 ore prima del parto sono altamente efficaci nel prevenire la trasmissione verticale dello SGB e la malattia da SGB ad esordio precoce (68). Trattamenti di durata inferiore con antibiotici appropriati possono assicurare una certa protezione; in particolare, i dati relativi alla colonizzazione suggeriscono che una durata ≥ 2 ore prima del parto può conferire una certa protezione (86).

Non è stata, invece, verificata in trials clinici controllati l'efficacia di una terapia antibiotica diversa da penicillina ed ampicillina (comprendente cefazolina, eritromicina, clindamicina, vancomicina) in neonati la cui madre fosse allergica alle penicilline. La cefazolina ha uno spettro d'azione relativamente ristretto, farmacocinetica e farmacodinamica simile alla penicillina e raggiunge alte concentrazioni nel liquido amniotico (87-89). Comunque, almeno il 10% delle persone allergiche alla penicillina mostrano reazioni di ipersensibilità alle cefalosporine (90). Di contro, i dati sulla capacità di raggiungere alti livelli nel circolo fetale e nel liquido amniotico da parte di clindamicina, eritromicina e vancomicina sono molto limitati; dati disponibili suggeriscono che eritromicina e clindamicina somministrate alla gravida non determinano sufficienti concentrazioni nei tessuti fetali (91-95).

Sicurezza

L'anafilassi materna secondaria alla profilassi intrapartum contro lo SGB (terapia penicillinica) si verifica ma è abbastanza rara, per cui la morbilità correlata alla reazione allergica è di gran lunga bilanciata dalla riduzione dell'incidenza della malattia invasiva da SGB materna e neonatale. La mortalità correlata all'anafilassi è un evento molto raro anche perché la maggioranza delle donne che riceve antibiotici intrapartum sarà ospedalizzata e quindi prontamente soccorsa. Si ritiene che reazioni allergiche, la più comune delle quali è il rush maculo-papuloso, si verificano nello 0.7-4% delle donne trattate con penicillina (96). Si stima che la frequenza di anafilassi causata da penicillina varia da 4/10.000 a 4/100.000 trattamenti (96). Anafilassi materna secondaria alla profilassi contro lo SGB è stata descritta all'inizio degli anni 90 (97); dopo la pubblicazione delle linee guida del 1996 sono stati descritti quattro casi di anafilassi non fatale negli USA (98-101).

In un campione del CDC di circa 5.000 nati vivi tra il 1998 ed il 1999 in vari Stati, nei parti in cui sono stati somministrati antibiotici durante il travaglio, che erano il 27% del totale, è stata segnalata una sola reazione anafilattica non fatale (62). In quel caso, era stata somministrata un'unica dose di penicillina circa 4 ore prima di un parto cesareo pretermine ed è sopraggiunta una reazione anafilattica poco dopo che la madre aveva ricevuto una singola dose di cefalosporina dopo il clampaggio del cordone ombelicale. In un campione simile di circa 7.600 nati tra il 2003 e 2004 non fu rilevata alcuna reazione anafilattica nel 32% dei parti in cui la madre aveva ricevuto la profilassi antibiotica intrapartum contro lo SGB. Poiché è difficile che il feto o il neonato abbiano avuto una precedente esposizione agli antibiotici e poiché le IgE specifiche materne non passano la placenta, non c'è il rischio di anafilassi legata alla profilassi antibiotica intrapartum per il neonato e per il feto. Sebbene siano disponibili dati limitati sull'impatto dell'antibioticoterapia intrapartum sulla

flora batterica intestinale, uno studio che confrontava le feci di neonati le cui madri avevano ricevuto la profilassi antibiotica con le feci di neonati le cui madri non avevano ricevuto terapia antibiotica intrapartum non ha evidenziato una differenza significativa nella colonizzazione con enterobatteri antibiotico-resistenti tra i due gruppi (104).

Antibiotico-resistenza dello SGB

L'ampio uso della profilassi antibiotica intrapartum per la prevenzione della sepsi precoce da SGB ha incrementato l'interesse verso lo sviluppo di antibiotico-resistenza tra i ceppi di SGB. Lo SGB continua ad essere sensibile alla penicillina, all'ampicillina, alle cefalosporine di prima generazione (19,105-109). Comunque, sono stati descritti casi di aumento delle MIC di penicillina e ampicillina per alcuni ceppi, inclusi 14 ceppi non invasivi isolati in adulti tra il 1995 ed il 2005 in Giappone (110) e 11 (0.2%) dei 5.631 ceppi invasivi isolati nel periodo 1999-2005 in pazienti di varia età negli USA (111). Alterazioni in una proteina legante la penicillina (PBP2X) sono state trovate in tutti i ceppi provenienti dal Giappone e in 4 di quelli provenienti dagli Stati Uniti. Le MIC misurate sugli undici ceppi statunitensi sono proprio al limite della sensibilità (<0.12 mcg/ml per la penicillina e <0.25 mcg/ml per l'ampicillina) (112), ma la valenza clinica di questi valori di MIC non è ancora chiara.

Sono state ritrovate MIC relativamente alte per la cefazolina (1 mcg/ml) in tre (0.05%) dei 5.631 ceppi di SGB isolati durante la sorveglianza attiva del CDC tra il 1999 ed il 2005; due dei tre ceppi avevano MIC elevate anche per la penicillina (0,12 mcg/ml) (111). Sebbene le linee guida dell'Istituto per gli Standard Clinici e di Laboratorio non specificino il valore soglia della MIC per la cefazolina, raccomandano che tutti i ceppi sensibili alla penicillina siano da considerare sensibili anche alla cefazolina (112). Come per le alte MIC alla penicillina e all'ampicillina, rimane non chiaro il significato clinico anche per le più alte MIC alla cefazolina tra i ceppi di SGB.

La proporzione di ceppi di SGB che mostrano resistenza in vitro alla clindamicina o all'eritromicina è aumentata negli ultimi 20 anni. Nei lavori pubblicati tra il 2006 ed il 2009 la prevalenza della resistenza tra i ceppi invasivi di SGB isolati negli USA varia dal 25 al 32% per l'eritromicina e dal 13 al 20% per la clindamicina (19,106,108). La resistenza all'eritromicina è associata frequentemente, ma non sempre, alla resistenza alla clindamicina. Uno studio longitudinale sulla sepsi precoce da SGB ha dimostrato che, mentre la frequenza globale della malattia da SGB ad esordio precoce decresceva nel tempo, nello stesso periodo aumentava la proporzione di malattia causata da ceppi di SGB eritromicino-resistenti; comunque l'incidenza della sepsi da SGB antibiotico-resistente ad esordio precoce è rimasta stabile.

Vaccini per la prevenzione della malattia da SGB

Sono stati studiati vaccini anti-streptococcici per ridurre la colonizzazione materna e per prevenire la trasmissione ai neonati (113-114); tuttavia, al momento non è disponibile alcun vaccino autorizzato. Un livello sufficiente di Ig sieriche tipo-specifiche contro i polisaccaridi capsulari nelle madri si è dimostrato protettivo contro la malattia invasiva nei loro neonati (51,115-118). Trials clinici in fase 1 e 2 su adulti, non in gravidanza, di vaccini polisaccaridici monovalenti coniugati a proteine dei sierotipi associati alla malattia da SGB, hanno dimostrato che questi vaccini erano ben tollerati e immunogeni. (116-121). Un recente trial randomizzato in doppio cieco su un vaccino coniugato contro il sierotipo III dello SGB, somministrato a donne non gravide in età fertile, ha evidenziato un significativo ritardo nell'acquisizione della colonizzazione con i sierotipi del vaccino tra le donne che avevano ricevuto il vaccino (122). Sebbene un vaccino antistreptococcico efficace

potrebbe essere una potente arma contro la malattia da SGB, al momento non è disponibile alcun vaccino autorizzato.

Identificazione delle Candidate alla Profilassi Antibiotica Intrapartum

Confronto tra screening basato sulle culture e basato sui fattori di rischio

Le prime linee guida raccomandavano la scelta tra due approcci per l'identificazione delle donne che dovevano ricevere la profilassi antibiotica intrapartum: quello basato sui fattori di rischio o quello basato sullo screening colturale (13). Quelli che usavano il metodo basato sui fattori di rischio identificavano le candidate alla chemioprolassi intrapartum in base alla presenza di uno dei seguenti fattori di rischio: parto ad età gestazionale <37 settimane, temperatura corporea $\geq 38^{\circ}\text{C}$ durante il travaglio o rottura delle membrane ≥ 18 ore. Gli operatori che usavano il metodo di screening basato sulle colture ricercavano la colonizzazione vaginale e rettale da SGB tra la 35^a e la 37^a settimana in tutte le donne gravide. Alle donne colonizzate era proposta l'antibiototerapia all'inizio del travaglio o al momento della rottura delle membrane se questa avveniva prima del travaglio. Per entrambe le strategie, la terapia antibiotica era raccomandata alle donne che presentavano batteriuria da SGB in qualsiasi fase della gravidanza in corso e alle donne che avevano partorito precedentemente un bambino che presentava malattia invasiva da SGB ad esordio precoce.

Uno studio basato su un'ampia popolazione condotto negli anni 1998-99 ha dimostrato la superiorità dello screening colturale rispetto all'approccio basato sui fattori di rischio per la prevenzione della malattia precoce da SGB (62). Lo studio ha evidenziato che lo screening basato sulle colture consentiva l'identificazione di un maggior numero di donne a rischio di trasmettere lo streptococco ai loro neonati. Inoltre, le donne con una coltura prenatale positiva per lo SGB avevano maggior probabilità di ricevere antibiotico profilassi intrapartum rispetto alle donne con indicazioni alla chemioprolassi basate sui fattori di rischio. Nel 2002 le linee guida del CDC per la prevenzione dello SGB sono state aggiornate e raccomandavano lo screening universale basato sulle colture per individuare le donne che avrebbero dovuto ricevere la chemioprolassi anti-streptococcica intrapartum (15). Il CDC raccomandava che le donne di cui non era noto lo stato di colonizzazione da SGB al momento del parto fossero trattate in base alla presenza dei fattori di rischio intrapartum.

Parto pretermine

Dato che il parto pretermine (a un'età gestazionale <37 settimane e 0 giorni) è un importante fattore di rischio per la sepsi precoce da SGB, e che può essere difficile valutare se il travaglio prematuro o la rottura delle membrane esiteranno in parto prematuro, il trattamento profilattico per le donne con minaccia di parto prematuro è una sfida. Valutare la necessità della profilassi intrapartum in queste donne, inoltre, può essere difficile poiché spesso lo stato di colonizzazione è sconosciuto quando il travaglio o la rottura avvengono prima della 35^a-37^a settimana. Inoltre, l'uso appropriato della profilassi antibiotica nelle donne con minaccia di parto pretermine è un punto critico. Studi clinici hanno dimostrato che la terapia antibiotica prolunga la fase di latenza nelle donne lontane dal termine di gravidanza con rottura prematura delle membrane (123,124). Comunque, trials clinici hanno suggerito anche che l'uso di certi antibiotici somministrati per la rottura precoce delle membrane si può associare a enterocolite necrotizzante nel neonato (125-126) e che antibiotici somministrati in corso di travaglio pretermine possono essere

associati ad effetti avversi neonatali come una maggiore necessità di ossigenoterapia (127) o la paralisi cerebrale (128).

Le linee guida del 2002 raccomandavano che, se lo stato di colonizzazione per lo SGB della gravidanza in corso non era noto e se l'inizio del travaglio o la rottura delle membrane si verificavano prima della 37^a settimana di gestazione, con un reale rischio di parto pretermine, si doveva eseguire lo screening per lo SGB e iniziare la profilassi antibiotica intrapartum in attesa del risultato dell'esame colturale. L'implementazione di queste raccomandazioni non è stata ottimale con una limitata frequenza di screening per lo SGB all'ingresso in ospedale e di somministrazione della profilassi antibiotica intrapartum (102). Tuttavia, quando la profilassi con penicillina, ampicillina e cefazolina è stata somministrata per un periodo ≥ 4 ore prima del parto a donne che partoriscono a <37 settimane di età gestazionale, la profilassi antibiotica è stata efficace al 78% (intervallo di confidenza 95%: 44%-91%) nel prevenire la sepsi precoce da SGB (CDC, dati non pubblicati, 2009). Non vi sono dati disponibili sull'efficacia degli antibiotici dati prima del periodo intrapartum in donne colonizzate da SGB con rottura prematura prima del termine delle membrane per la prevenzione dell'infezione precoce da SGB nel neonato.

Batteriuria

Lo SGB si isola nelle urine del 2-7% delle gravide (46-48,129,130). La batteriuria da SGB in una gravida è un marker di pesante colonizzazione del tratto genitale, e la batteriuria materna (come crescita del batterio nelle urine da solo o predominante) è stata associata alla colonizzazione da SGB e all'aumentato rischio di infezione precoce del neonato (46-50,129). Sebbene alcune donne ricevano terapia antibiotica per trattare la batteriuria da SGB durante la gravidanza, gli antibiotici non eliminano lo SGB dal tratto urogenitale e gastrointestinale, e la ricolonizzazione post-trattamento è tipica (71,131,132). Studi hanno riscontrato che in alcune donne con batteriuria da SGB durante il primo trimestre, la colonizzazione vagino-rettale potrebbe non essere rilevabile a 35-37 settimane (130), o al momento del parto (133). Comunque, la batteriuria materna da SGB in qualunque momento della gravidanza è un riconosciuto fattore di rischio per l'infezione precoce da SGB nel neonato e quindi è stata inclusa come indicazione per la profilassi antibiotica fin dal 1996 (13,15).

Le linee guida del 1996 non specificavano il valore soglia della conta delle colonie per definire la batteriuria da SGB. Nel 2002 le linee guida raccomandavano che il personale del laboratorio riportasse lo SGB come presente per ogni concentrazione rilevata nelle urine. La maggior parte dei dati sul rischio dell'infezione precoce da SGB nei nati da madre con batteriuria da SGB derivano da studi di batteriurie significative (generalmente >100.000 UFC/ml) (47-49). Sebbene concentrazioni inferiori (<10.000 UFC/ml) dello SGB nelle urine possano essere associate con colonizzazione vagino-rettale (134), relativamente pochi dati sono disponibili sul rischio di infezione neonatale ad esordio precoce tra i nati da madri con batteriuria da SGB con un basso numero di colonie (48). Uno studio da un sistema sanitario integrato verticalmente nello Utah ha riscontrato un elevato rischio di infezione da SGB ad esordio precoce tra i nati da donne con batteriuria da SGB a basso numero di colonie rispetto a quelli le cui madri non avevano batteriuria (135). Tuttavia, poiché la maggior parte delle gravide nella popolazione studiata non aveva eseguito l'urinocoltura, quelle che l'avevano eseguita avrebbero potuto essere un sottogruppo selezionato. Quindi, i risultati delle donne con batteriuria a basso numero di colonie in questo studio potrebbero non essere generalizzabili a tutte le donne gravide con batteriuria a basso numero di colonie. La raccomandazione di segnalare qualunque numerosità di colonie di SGB nelle urine rappresenta un incremento del carico di lavoro per i laboratori di microbiologia clinica, che generalmente non riportano la crescita

batterica nelle urine di altri patogeni a concentrazioni inferiori a 10.000 UFC/ml (136) e raramente sanno se i campioni di urine appartengono a una donna gravida; pertanto alcuni laboratori ricercano ogni presenza di colonie di SGB nelle urinocolture di tutte le donne in età riproduttiva. Lo screening di routine per la batteriuria asintomatica è raccomandato nelle donne gravide (137); l'identificazione dello SGB con questo screening rappresenta un'opportunità per identificare donne ad alto rischio di trasmissione dello SGB al neonato. Comunque, nel contesto di uno screening universale prenatale tardivo dello SGB, non è chiaro quanti casi in più di malattia possano essere prevenuti dallo screening delle batteriurie da SGB a basso numero di colonie e se l'identificazione della batteriuria a basso numero di colonie sia efficace dal punto di vista dei costi.

Parto cesareo eseguito prima del travaglio o su donna con membrane integre.

Il parto cesareo non previene la trasmissione materno-fetale dello SGB perché esso può attraversare le membrane amniotiche intatte (32,33). Il rischio di trasmissione dalla madre colonizzata al suo bambino durante il parto cesareo esiste. Comunque, uno studio retrospettivo di un singolo ospedale (138), uno studio basato sull'intera popolazione svedese (139), ed una revisione dei dati di sorveglianza attiva sulla popolazione del CDC, (CDC, dati non pubblicati 1998-99 e 2003-04), indicano che quando il taglio cesareo è eseguito prima del travaglio su una donna con le membrane integre, il rischio di infezione precoce da SGB in neonati a termine è estremamente basso. I dati sul rischio di trasmissione in neonati pretermine nati da taglio cesareo praticato prima dell'inizio del travaglio ed a membrane integre sono limitati; tuttavia, il rischio di trasmissione è probabilmente molto inferiore che in caso di parto vaginale o di cesareo eseguito dopo la rottura delle membrane o l'inizio del travaglio.

Raccolta e Trattamento dei Campioni per lo Screening dello SGB

Tempi di esecuzione dello screening

Dato che lo stato di colonizzazione dello SGB può cambiare durante il corso della gravidanza, il momento di raccolta dei campioni è importante per determinare lo stato di colonizzazione. Poiché la colonizzazione può essere transitoria, una colonizzazione precoce in gravidanza non è predittiva di una malattia da SGB ad esordio precoce. Uno stato di colonizzazione alla fine del terzo trimestre è stato utilizzato come indicatore di alto rischio di colonizzazione intrapartum.

Il valore predittivo negativo delle colture di SGB praticate ≤ 5 settimane prima del parto è del 95% -98%, tuttavia l'utilità clinica diminuisce quando la coltura è effettuata più di 5 settimane prima del parto poiché il valore predittivo negativo diminuisce (37).

Raccolta dei Campioni

L'esecuzione del tampone assieme della parte bassa della vagina e dal retto (attraverso lo sfintere anale) aumenta sensibilmente l'efficacia della coltura rispetto al prelievo dei campioni della cervice o della vagina eseguito senza effettuare anche quello del retto (40,141-146). Sebbene un ristretto numero di studi abbia valutato la capacità delle colture perianali o vagino-perianali di rilevare la colonizzazione dello SGB, i dati disponibili sulla loro efficacia rispetto alle colture vagino-rettali sono limitati (147,148).

Alcuni studi hanno indicato che quando donne, adeguatamente istruite, raccolgono autonomamente i propri campioni vagino-rettali, l'attendibilità della coltura dello SGB è simile a quella dei campioni raccolti da operatori sanitari (149-152).

L'uso di un appropriato mezzo di trasporto può contribuire sensibilmente a conservare la vitalità degli SGB nelle situazioni in cui non è possibile processare immediatamente i campioni in laboratorio. Gli SGB così raccolti possono restare vitali nel mezzo di trasporto per alcuni giorni a temperatura ambiente (153,154); in ogni caso la sopravvivenza si riduce entro 1-4 giorni, specialmente ad alte temperature. Anche quando vengono usati idonei mezzi di trasporto la sensibilità della cultura è maggiore quando il campione è conservato ad una temperatura di 4° C prima della coltura ed analizzato entro 24 ore dalla raccolta (139,155-157).

Trattamento dei campioni

Indipendentemente dal test scelto per l'identificazione dello SGB, l'uso di un brodo di arricchimento migliora sensibilmente il rilevamento dello SGB. Almeno nel 50% delle donne portatrici di SGB si hanno falsi negativi se la coltura è eseguita seminando i campioni direttamente in agar piuttosto che eseguendo un passaggio preliminare in brodo di arricchimento (143,144,158,159).

Esempi di brodi per l'arricchimento selettivo sono il Todd-Hewitt addizionato con gentamicina (8 µg/ml) e acido nalidixico (15 µg/ml) (TransVag broth) oppure con colistina (10 µg/ml) e acido nalidixico (15 µg/ml) (Lim broth) (160).

Sebbene i brodi per l'arricchimento selettivo come il Trans Vag ed il Lim siano spesso reperibili privi di sangue, l'aggiunta del 5% di sangue di pecora può favorire l'identificazione dello SGB (161). I brodi di arricchimento selettivo possono anche contenere sostanze cromogeniche che ne determinano il viraggio in presenza di SGB beta-emolitico. Tali brodi possono facilitare l'identificazione degli SGB beta-emolitici; tuttavia i ceppi non emolitici non vengono rilevati con il solo utilizzo di questi brodi (162-168). Tra i 265 SGB isolati fra i casi ad esordio precoce verificatisi nelle 10 aree del sistema di sorveglianza ABC tra il 2006 e il 2008, il 4% erano non emolitici (CDC, dati non pubblicati, 2006-2008).

Dopo l'arricchimento, il metodo convenzionale per identificare lo SGB consiste nell'isolamento mediante subcoltura su piastre di agar sangue, seguito da identificazione presuntiva mediante CAMP-test (169) o con identificazione sierologica mediante test di agglutinazione al lattice con un antisiero anti-streptococco di gruppo B (170).

Più recentemente sono stati resi disponibili agar cromogenici che cambiano colore in presenza di colonie di SGB beta-emolitico (171,172). Al pari dei brodi di arricchimento pigmentati, questi agar cromogenici possono facilitare la rilevazione dello SGB beta-emolitico, ma la maggior parte di essi non rileverà i ceppi non emolitici. Inoltre sono stati sviluppati metodi di rilevamento più rapido per identificare lo SGB direttamente dai brodi di arricchimento o dalle subculture, i quali comprendono le sonde di DNA (173-176) o i test di amplificazione degli acidi nucleici (NAAT) come la polymerase chain reaction (177-178).

Studi pubblicati sull'attendibilità dei NAAT disponibili in commercio su campioni non arricchiti hanno dimostrato diversi livelli di sensibilità (62,5%-98,5%) e specificità (64,5%-99,6%) paragonati al "gold standard" dell'arricchimento seguito dalla subcoltura (179-188) (Tabella 2). Tre studi hanno confrontato i risultati di test NAAT effettuati sia intrapartum su campioni non arricchiti che nel tardivo antepartum su culture arricchite rispetto a culture arricchite del periodo intrapartum (179,182,185). Confrontando i risultati dei campioni prelevati in due differenti momenti, in due degli studi il NAAT intrapartum risultava leggermente più sensibile (95,8% e 90,7%) rispetto alle colture antepartum (rispettivamente 83,3% e 84,3%) (182,185), sebbene con intervalli di confidenza ampiamente sovrapponibili.

Uno studio riporta una differenza statisticamente significativa tra la sensibilità dei tamponi effettuati nel periodo intrapartum e testati con NAAT (94,0%) rispetto a quelli effettuati in

epoca prenatale e processati su colture arricchite (54,3%) (179). La sensibilità del NAAT per SGB aumenta dal 92.5% al 100% con l'uso di un passaggio di arricchimento prima di analizzare il campione (177,178,188). L'uso di un passaggio di arricchimento prolunga il tempo per ottenere un risultato finale; tuttavia, per test prenatali, l'accuratezza dei risultati è molto più importante della tempestività della risposta.

Malgrado la disponibilità del NAAT per lo SGB, l'utilità di queste metodiche al momento del parto resta limitata. Sebbene un test altamente sensibile e specifico con tempi rapidi di risposta possa essere utilizzato per identificare lo stato di colonizzazione da SGB intrapartum e quindi avviare alla necessità di uno screening prenatale, i dati attualmente disponibili non avvalorano il suo utilizzo in sostituzione della coltura prenatale o della valutazione basata sui fattori di rischio delle donne con stato di SGB sconosciuto al momento del ricovero per il travaglio. Il tempo aggiuntivo necessario per arricchire i campioni rende il test non attuabile al momento del parto, e la sensibilità delle metodiche in assenza di arricchimento non è adeguata rispetto alla coltura antepartum. Inoltre restano dubbi circa i reali tempi esecuzione, la complessità del test, la disponibilità in ogni condizione, l'esigenza di personale dedicato ed i costi.

Nelle strutture dove è possibile eseguire i NAAT, questi test possono dimostrarsi utili limitatamente ai casi di gestanti a termine con uno stato di colonizzazione sconosciuto e senza altri fattori di rischio. Anche i NAAT eseguiti in condizioni ottimali possono presentare svantaggi nell'esecuzione intrapartum, come un ritardo nella somministrazione di antibiotici nell'attesa dei risultati, e l'assenza dei test di sensibilità agli antibiotici per le donne allergiche alla penicillina.

Oltre ai NAAT sono stati sviluppati altri test rapidi per la rilevazione dello SGB da campioni non arricchiti, che comprendono gli immunodosaggi a rilevazione ottica ed enzimatica; tuttavia nessuno di essi è sufficientemente sensibile per determinare in modo affidabile la colonizzazione da SGB in un prelievo diretto eseguito durante il parto (180,189,192).

Test di sensibilità antimicrobica

Per scegliere una profilassi antibiotica appropriata, nelle donne allergiche alla penicillina ad alto rischio di anafilassi, è fondamentale saggiare la sensibilità agli antimicrobici dello SGB, in quanto tra i ceppi di SGB è in incremento la resistenza alla clindamicina, che è il più comune agente antimicrobico usato in questa popolazione. Inoltre è importante utilizzare metodologie appropriate per i test di sensibilità poiché in taluni ceppi che appaiono sensibili nei test di sensibilità in brodo può manifestarsi una resistenza inducibile alla clindamicina (193,194). Per identificare i ceppi resistenti alla eritromicina e sensibili alla clindamicina, ma che hanno una resistenza inducibile alla clindamicina, sono stati usati i test D-zone, che utilizzano il metodo di diffusione con doppio disco (195). I ceppi batterici che sono D-zone positivi si considerano dotati di resistenza inducibile alla clindamicina, e si presume che siano resistenti anche se il significato clinico di tale resistenza non è chiaro (196).

Prevenzione Secondaria della Infezione da SGB ad Esordio Precoce Nel Neonato.

Le strategie attualmente disponibili per la prevenzione dello SGB non possono prevenire tutti i casi di malattia ad esordio precoce. Per ridurre la morbosità e la mortalità fra i casi che continuano a presentarsi è necessario che la diagnosi ed il trattamento appropriato siano rapidi. L'individuazione della malattia da streptococco B ad esordio precoce pone particolari problemi clinici poiché chi cura il neonato deve tener conto del quadro clinico del neonato, della presenza di fattori di rischio materni per la malattia da streptococco e della esposizione del bambino alla terapia antibiotica intrapartum.

Neonati con segni di Seps

Poiché è aumentato l'utilizzo degli antibiotici intrapartum per prevenire la malattia da streptococco ad esordio precoce, è stata espressa la preoccupazione che i segni di sepsi nei neonati possano essere tardivi o mascherati, nonostante l'abilità dei clinici nel diagnosticare la malattia da SGB ad esordio precoce (197-199). Tuttavia molti studi condotti dal 1996 non hanno riscontrato significative differenze nella presentazione clinica della malattia da SGB ad esordio precoce tra i neonati esposti ad antibiotici intrapartum e quelli non esposti (200-204). Approssimativamente il 90% dei casi di malattia ad esordio precoce continua a manifestarsi entro le prime 24 ore di vita.

Sebbene la colonizzazione materna da SGB possa aumentare il sospetto clinico di una malattia ad esordio precoce da SGB in un neonato, nell'epoca dello screening universale più del 60% dei casi di SGB a esordio precoce si sono manifestati tra i nati da donne che avevano colture prenatali per lo streptococco negative (102,203,204). Casi di falsi negativi non sono inattesi poiché la coltura a 35-37 settimane di gestazione può fallire nell'individuare alcune donne con colonizzazione da SGB intrapartum. Quando aumenta l'applicazione di efficaci strategie di prevenzione, una quota crescente della quantità relativamente bassa di malattie residue riflette i limiti specifici della strategia prescelta. I segni di sepsi in ogni neonato possono indirizzare la diagnosi verso una malattia da SGB ad esordio precoce, indipendentemente dallo stato di colonizzazione materna.

Tra i neonati con segni di malattia ad esordio precoce la rilevazione di SGB può essere aumentata utilizzando sia emocolture che colture di liquor. Le emocolture possono essere sterili in una percentuale di neonati con meningite dal 15% al 33% (205-209) e la gestione clinica del neonato con liquor alterato è diversa da quella del neonato con liquor normale.

Nati da madre con corioamionite

La corioamionite è un importante fattore di rischio per la malattia da SGB ad esordio precoce nelle donne con colonizzazione da SGB e può riflettere un'infezione ad esordio intrauterino nel neonato (45,63,210–212). La febbre durante il parto, segno di corioamionite in donne in travaglio, è stata associata con il fallimento degli antibiotici intrapartum nel prevenire la malattia da SGB nel neonato (68,213). Il trattamento intrapartum della corioamionite può prevenire la sepsi neonatale (214,215). La diagnosi di corioamionite di solito si pone clinicamente sulla base di segni e sintomi come la febbre (che può essere bassa), dolorabilità uterina, tachicardia fetale, tachicardia materna e liquido amniotico maleodorante oppure purulento. Allo scopo di evitare un'infezione neonatale la febbre materna da sola durante il travaglio può essere considerata come un segno di corioamionite e, quindi, indicazione alla terapia antibiotica, in particolare in gestanti con un fattore di rischio significativo per corioamionite (ad es. travaglio prolungato e prolungata rottura delle membrane). Poiché è stata osservata un'associazione tra l'analgia epidurale e la febbre, la corioamionite può essere sovradiagnosticata nelle donne sottoposte ad epidurale, il che potrebbe portare a valutazioni diagnostiche non necessarie e ad una non necessaria esposizione empirica ad antibiotici nei neonati (216). Tuttavia i dati della sorveglianza condotto in vari stati suggeriscono che nonostante l'uso comune dell'epidurale (nel 67% delle nascite) una temperatura durante il parto $\geq 38^\circ$ (3,3% dei parti) e la diagnosi medica di corio amnionite (3,1% dei parti) restano relativamente rare (102) (CDC, dati non pubblicati). Per guidare la gestione del neonato è importante consultare gli ostetrici per valutare se c'è il sospetto di una corioamionite.

Neonati clinicamente sani esposti ad inadeguato trattamento antibiotico intrapartum

La gestione dei neonati in buone condizioni cliniche, le cui madri non hanno ricevuto un'adeguata profilassi antibiotica nel parto (sia per la breve durata dell'esposizione prima del parto che per l'utilizzo di un farmaco per cui i dati di efficacia erano limitati) può essere un problema. Le precedenti linee guida sulla prevenzione dello SGB raccomandavano che i neonati le cui madri avevano ricevuto una profilassi antibiotica intrapartum inadeguata e quelli di età gestazionale inferiore a 35 settimane esposti ad antibiotici intrapartum fossero valutati con un'emocultura ed un emocromo con formula leucocitaria (13,15). Ci sono limitazioni a questo approccio diagnostico. La sensibilità dell'emocultura può essere bassa tra i neonati esposti ad antibiotici intrapartum (217,218). I dati disponibili sull'attendibilità dell'emocromo come screening neonatale di sepsi suggeriscono che, sebbene il valore predittivo negativo sia alto, il valore predittivo positivo è basso particolarmente tra i neonati a termine che appaiono in buona salute (219-221). La sensibilità dell'emocromo è più bassa immediatamente dopo la nascita e la sua attendibilità come screening per sepsi può essere aumentata ottenendo un campione di sangue tra le 6 e le 12 ore di vita (220,222,223). I segni clinici di sepsi sono degli indicatori più sensibili di sepsi rispetto ai test ematologici (201).

Alcuni centri somministrano penicillina intramuscolo ai neonati asintomatici entro un'ora dalla nascita; questa pratica è basata sui risultati di studi osservazionali che dimostrano una riduzione della malattia da SGB ad esordio precoce quando si stabiliva di somministrare penicillina intramuscolo a tutti i neonati (224-226). Tuttavia, dato che gli studi hanno utilizzato gruppi di controllo storici e sono stati condotti in un unico centro che non testava routinariamente le donne per la colonizzazione prenatale da SGB, i risultati non sono generalizzabili ad altre situazioni.

Implementazione e Impatto dell'Attività Di Prevenzione dello SGB

Implementazione delle linee guida del 2002

Dopo la pubblicazione delle raccomandazioni del 2002 per uno screening colturale universale, l'applicazione è stata rapida e ampia. La valutazione più consistente deriva da uno studio su popolazione effettuato secondo un modello relativo a vari stati, su una popolazione di 819.000 nati vivi negli anni 2003-2004 (102) e da un studio con caratteristiche simili relativo alle nascite degli anni 1998-99 (62).

La percentuale di neonati le cui madri erano state sottoposte a screening per la colonizzazione da SGB prima del parto è aumentata da 48,1% nel 98-99 a 85% nel 2003-2004 (figura 2); il 98,4% delle donne sottoposte a screening durante il periodo 2003-04 disponeva del risultato dello screening al parto. Il 24,2% delle donne sottoposte a screening risultava positivo per SGB, percentuale che rientrava nel range di colonizzazione previsto. La percentuale di madri con indicazione alla profilassi antibiotica intrapartum che la ricevevano è aumentata in misura considerevole, passando dal 73,8% del periodo 98-99 all' 85,1% del 2003-04 (figura 3).

Nonostante l'ampia accettazione dello screening universale, in alcune aree chiave l'applicazione è stata scarsa. I neonati pretermine hanno un elevato rischio di malattia ad esordio precoce e poiché lo screening prenatale è raccomandato a 35-37 settimane di gestazione, solo il 50,3% delle donne che partorivano prematuramente avevano uno stato di colonizzazione noto al ricovero in ospedale. Sebbene sia raccomandato che le donne con uno stato non noto per lo SGB che partoriscono prematuramente ricevano la profilassi antibiotica, solo il 63,4% l'aveva ricevuta. Inoltre, nei parti pretermine la somministrazione

di profilassi antibiotica intrapartum per l'indicazione di una batteriuria da SGB o per aver partorito in precedenza un neonato con malattia da SGB è stata altrettanto bassa (73,5%). La profilassi antibiotica intrapartum era stata somministrata ad una percentuale più elevata (84,5%) di donne che partorivano prematuramente e che avevano un risultato positivo dello screening per SGB. Lo screening per SGB al ricovero per le donne con rischio di parto pretermine e stato di colonizzazione non noto era al di sotto del livello ottimale; solo il 18% delle donne che presentavano progressione del travaglio fino al parto e il 31% di quelle che non presentavano progressione del travaglio fino al parto erano state sottoposte a screening, nonostante vi fosse una raccomandazione relativa alla necessità di effettuare culture per lo SGB al ricovero per questa popolazione di gestanti (15, 102).

Come anticipato, la percentuale di donne in travaglio che ricevevano antibiotici intrapartum aumentò solo leggermente, dal 26,8% al 31,7%, durante lo screening universale. La penicillina e l'ampicillina, farmaci raccomandati per la profilassi intrapartum contro lo SGB in donne senza allergia alla penicillina, rimanevano quelli più comunemente somministrati (il 76,7% delle donne che ricevevano profilassi antibiotica intrapartum ricevevano queste sostanze). Tuttavia, fra le donne allergiche alla penicillina, i farmaci più spesso somministrati non rispecchiavano le raccomandazioni del 2002. In particolare solo il 13,8% delle donne allergiche alla penicillina che non erano ad elevato rischio di anafilassi, ricevevano cefazolina, nonostante la raccomandazione di utilizzare questo agente che era più efficace. La clindamicina rimaneva il principale agente utilizzato per le donne allergiche alla penicillina (69,9% di quelle a basso rischio di anafilassi e 83,5% di quelle ad alto rischio). Fra le donne che ricevevano clindamicina per la profilassi, i test di sensibilità alla clindamicina e all'eritromicina erano eseguiti raramente nonostante la raccomandazione che tali test dovevano essere effettuati su tutti i campioni vagino-rettali di donne allergiche alla penicillina e ad elevato rischio di anafilassi (15 , 102). Uno studio riguardante un solo ospedale di Rhode Island riportava risultati simili (227).

Inoltre, lo studio condotto in vari stati nel 2003-04, ha identificato un numero di casi di SGB ad esordio precoce più elevato rispetto all'atteso fra i nati da madri con risultato dello screening prenatale negativo (osservati 61% rispetto al 23%-46% di casi attesi di SGB ad esordio precoce nei neonati a termine) (102). Alcuni risultati falsamente negativi sono attesi poiché la coltura non è perfettamente sensibile e lo SGB può essere acquisito dalla madre nel periodo tra lo screening ed il parto. Comunque, l'elevata percentuale di casi nati da madri con risultati negativi allo screening suggerisce possibili problemi nei passaggi richiesti per identificare la colonizzazione da SGB. I fattori responsabili potrebbero essere un tempo di raccolta dei campioni non ottimale, i metodi, il trasporto e/o i trattamenti di laboratorio. Fra le donne sottoposte a screening, la data del test di screening prenatale era omessa nel 36% delle cartelle di travaglio e di parto. La registrazione della data consente di valutare se lo screening è stato effettuato durante la finestra temporale raccomandata della gestazione.

Andamento della malattia neonatale da SGB

L'incidenza della malattia invasiva da SGB ad esordio precoce è diminuita approssimativamente dell'80% (figura 1) dagli inizi degli anni 90, quando iniziò la diffusione della profilassi antibiotica intrapartum per prevenire la malattia da SGB. I dati nazionali relativi ai codici diagnostici di dimissione ospedaliera hanno anche dimostrato un costante decremento del tasso di sepsi clinica durante il periodo 1990-2002, con una netta riduzione delle sepsi cliniche fra i neonati a termine durante i due anni che seguirono la pubblicazione delle linee guida del 1966 per la prevenzione dello SGB (228); questi dati suggeriscono che la diminuzione osservata della malattia ad esordio precoce da SGB è un risultato della prevenzione dei casi di malattia e non semplicemente della sterilizzazione

delle emocolture neonatali come risultato dell'esposizione agli antibiotici materni. Durante il periodo 1999-2001 l'incidenza della malattia da SGB ad esordio precoce ha raggiunto un valore stabile pari a circa 0,5 casi per 1000 nati vivi. Dopo la pubblicazione delle linee guida del 2002 l'incidenza si è ridotta ulteriormente ed negli anni recenti ha oscillato tra 0,3 e 0,4 casi ogni 1000 nati vivi. Questa ulteriore riduzione del 20-40% è in accordo con quanto previsto per il passaggio dalla strategia di prevenzione del 1996 all'approccio con screening universale raccomandato nel 2002 (62). Tendenze simili sono state riportate tra i neonati di tutti gli ospedali militari degli Stati Uniti (229). Tuttavia, la disparità nell'incidenza della malattia da SGB ad esordio precoce fra neonati bianchi e neri si è protratta (figura 4) ed è evidente sia fra i nati a termine che pretermine ([18](#) , [20](#)). Dati preliminari relativi alla sorveglianza nel 2008, suggeriscono che la disparità razziale si è ridotta leggermente nel 2008 (30). L'incidenza fra i neonati neri si è ridotta a 0,49 casi ogni 1000 nati vivi, mostrando di progredire verso l'obiettivo dell'Healthy People 2010 di 0,5 casi ogni 1000 nati vivi per tutti i gruppi razziali ed etnici (230). Tuttavia, per determinare se persiste questa tendenza sono necessari i dati finali del 2008, con una migliore registrazione dell'etnia e della razza rispetto ai casi, con i denominatori dei nati vivi, e i dati di più anni

Andamento dei patogeni non SGB

La riduzione dell'incidenza delle sepsi precoci da SGB non è stata accompagnata da un incremento dell'incidenza delle sepsi precoci causate da altri patogeni, inclusi quelli resistenti agli antibiotici. Molti studi, compresi studi multicentrici basati su popolazione, hanno trovato frequenze di sepsi precoci non SGB stabili (231-239) o in decremento (240-241) durante un periodo in cui era aumentato il ricorso alla profilassi antibiotica intrapartum contro lo SGB. E' stato riportato un incremento delle infezioni invasive da E. Coli tra neonati pretermine, tra neonati LBW o VLBW (242-246), e alcuni studi hanno trovato un'aumentata proporzione di isolati ampicillino-resistenti in neonati pretermine o VLBW con sepsi da E. Coli (235,245,247). Comunque i trend non persistevano nel tempo o nei vari studi. Uno studio multicentrico sulle sepsi nel pretermine, che riportava un incremento nell'incidenza delle sepsi da E. Coli dagli anni 1991-93 agli anni 1998-2000 (246), ha trovato una frequenza di sepsi da E. Coli stabile dagli anni 1998-2000 agli anni 2002-03 e ha registrato una variazione non significativa nella percentuale di isolati di E. Coli resistenti all'ampicillina (248). Non è chiaro se ogni incremento degli E. Coli ampicillino-resistenti osservato sia da attribuire alla profilassi intrapartum contro lo SGB perché l'ampicillino-resistenza tra gli isolati di E. Coli è aumentata all'interno della intera comunità (249). Le evidenze disponibili attualmente non suggeriscono un incremento nelle sepsi precoci non SGB tra i neonati a termine.

Un'associazione fra esposizione intrapartum agli antibiotici e ampicillino-resistenza in neonati con E. Coli o altre sepsi precoci non SGB è stata osservata in alcuni studi fra tutti i neonati (55,239,242,250-252) e fra pretermine o VLBW (245,246). Comunque, gli studi effettuati utilizzando neonati infettati da patogeni non resistenti come gruppo di controllo, non tengono conto delle infezioni ampicillino-sensibili prevenute dalla profilassi antibiotica intrapartum e, quindi, possono sovrastimare un'associazione fra esposizione agli antibiotici e antibiotico resistenza (253). Uno studio multicentrico caso-controllo su casi di sepsi precoce da E. Coli, che arruolava neonati non infetti nati nello stesso ospedale non riscontrò associazione tra esposizione alla profilassi antibiotica intrapartum e infezioni con E. Coli ampicillino-resistenti (254). I dati relativi all'incremento di sepsi precoci da E. Coli fra neonati pretermine e di sepsi precoci antibioticoresistenti non sono di rilievo tale da superare i benefici della profilassi antibiotica intrapartum per prevenire la malattia da SGB ad esordio precoce. Fra tutti i neonati le proporzioni di sepsi precoci da E. Coli sono

rimaste stabili e in minor numero rispetto a quelle precoci da SGB, nonostante la diminuzione dello SGB (CDC, dati non pubblicati, 2009). Comunque per assicurare una precoce rilevazione dell'incremento nella proporzione di malattia o morte causate da microorganismi diversi dallo SGB, è necessaria una sorveglianza continua delle sepsi causate da microorganismi diversi dallo SGB.

Impatto dell'attività di prevenzione dello SGB sul trattamento dei neonati

Indagini sugli operatori condotte dall'inizio alla metà degli anni '90 hanno indicato che pediatri e neonatologi erano più propensi ad eseguire valutazioni diagnostiche ed a iniziare terapia antibiotica empirica per un neonato la cui madre riceveva profilassi antibiotica intrapartum che per un neonato la cui madre non aveva ricevuto profilassi (197-199). I risultati di studi condotti durante il periodo 1996-2002 sono stati discordanti, riportando un utilizzo delle risorse sanitarie aumentato (255), stabile (256) o diminuito (257) (incluso test diagnostici, antibiotici e/o durata della degenza ospedaliera) per nati da madri che ricevevano antibiotici intrapartum.

Nessuno studio ha riportato dati sull'impatto delle linee guida 2002 sui servizi di assistenza sanitaria per i neonati. E' necessario un monitoraggio continuo dell'influenza delle raccomandazioni per la prevenzione dello SGB sul trattamento dei neonati.

Raccomandazioni

Queste sono le raccomandazioni aggiornate per la prevenzione della malattia da SGB ad esordio precoce, basate sulla valutazione critica di dati disponibili dopo la pubblicazione delle precedenti raccomandazioni CDC (13, 15) e ACOG (258) e sostituiscono le precedenti raccomandazioni del CDC. Queste raccomandazioni sono state approvate da ACOG, AAP, ACNM, AAFP e ASM. Dopo ogni raccomandazione sono mostrate in parentesi la sua forza (indicata da una lettera) e la qualità delle evidenze che la supportano (indicata da un numero romano), in accordo con il sistema di valutazione basato sull'evidenza che è stato utilizzato (Tabella 1).

Gli operatori della salute del settore ostetrico e neonatale in combinazione con i laboratori di supporto e con le strutture di travaglio e parto, dovrebbero adottare le seguenti raccomandazioni per la prevenzione della malattia da SGB ad esordio precoce.

Identificazione delle Candidate alla Profilassi Antibiotica Intrapartum

Screening universale per SGB

Le candidate a ricevere la profilassi antibiotica intrapartum per prevenire la malattia precoce da SGB dovrebbero essere identificate in base alle indicazioni e alle controindicazioni fornite (tabella 3). Le componenti fondamentali della strategia di screening sono quelle che seguono:

- Le donne con SGB isolato dalle urine in qualsiasi momento della gravidanza o che hanno avuto un precedente figlio con malattia invasiva da SGB dovrebbero ricevere la profilassi antibiotica intrapartum e non necessitano di screening nel terzo trimestre per la colonizzazione da SGB (AII). Le donne con infezione da SGB delle vie urinarie, sintomatica o asintomatica, rilevata durante la gravidanza, dovrebbero essere trattate secondo gli attuali standard di trattamento per le infezioni del tratto urinario durante la gravidanza e durante il parto dovrebbero ricevere una profilassi antibiotica per prevenire la malattia ad esordio precoce da SGB (AIII)

- Tutte le altre gestanti devono essere sottoposte a screening a 35 - 37 settimane di gestazione per la colonizzazione vaginale e rettale da SGB (AII).
- Al momento del travaglio o della rottura delle membrane, deve essere somministrata la profilassi antibiotica intrapartum a tutte le donne gravide risultate positive per SGB (AII), tranne in caso di parto cesareo eseguito prima dell'inizio del travaglio su una donna con membrane amniotiche integre.
- Nei casi in cui i risultati dello screening non sono disponibili al momento del travaglio e del parto, la profilassi antibiotica intrapartum dovrebbe essere somministrata alle donne che sono a < 37 settimane e 0 giorni di gestazione, che hanno una rottura delle membrane di durata ≥ 18 ore, o che hanno una temperatura ≥ 38 °C (AII).
- In assenza di infezione delle vie urinarie da SGB, gli agenti antimicrobici non dovrebbero essere usati prima del travaglio per eradicare la colonizzazione genitoretale da SGB, perché tale trattamento non è efficace ad eliminare lo stato di portatore o a prevenire la malattia neonatale e può causare conseguenze avverse (DI).
- La profilassi antibiotica intrapartum per prevenire la malattia da SGB ad esordio precoce non è raccomandata come pratica routinaria per le nascite da taglio cesareo programmato prima dell'inizio del travaglio in donne con membrane amniotiche integre, indipendentemente dallo stato di colonizzazione dello SGB della donna o dell'epoca della gestazione (CIII). L'uso della profilassi antibiotica perioperatoria per prevenire complicanze infettive del cesareo non dovrebbe essere modificato o condizionato dallo stato di portatrice di SGB. Le donne che dovrebbero essere sottoposte a parto cesareo dovrebbero eseguire uno screening vaginale e rettale routinario per la ricerca dello SGB alla 35-37 settimana di gestazione perché l'esordio di travaglio o la rottura di membrane può capitare prima del parto cesareo programmato e in queste circostanze le donne con colonizzazione da SGB devono ricevere la profilassi antibiotica intrapartum (AII).
- Gli operatori sanitari dovrebbero informare le donne del risultato del loro test di screening e degli interventi raccomandati (BIII).

Rispetto alle linee guida del 2002 sono state effettuate le seguenti modifiche fondamentali:

- Si è chiarito che l'indicazione riguardante il parto cesareo effettuato prima dell'inizio del travaglio in donne con membrane intatte va applicata indipendentemente dall'epoca di gestazione (CIII).
- Nelle strutture in cui è disponibile il NAAT per SGB gli operatori ostetrici possono scegliere di effettuare il test sui campioni vagino-rettali intrapartum in donne che stanno per partorire a termine, con stato di colonizzazione da SGB sconosciuto e senza fattori di rischio intrapartum quando effettuano il test (temperatura ≥ 38 ° o rottura delle membrane amniotiche ≥ 18 ore) (CII). Se si sviluppa successivamente nel travaglio un fattore di rischio, la profilassi antibiotica dovrebbe essere somministrata senza tenere conto dei risultati dei test intrapartum (AIII)
- Le donne con risultati positivi per SGB al NAAT intrapartum devono ricevere la profilassi (AII). Il NAAT test è facoltativo e può non essere disponibile in tutti gli ambiti.

Minaccia di parto pretermine

Le gestanti ricoverate con segni e sintomi di parto pretermine (prima di 37 settimane e 0 giorni di gestazione) dovrebbero essere trattate in accordo con l'algoritmo fornito (figura 5). Le donne con rottura di membrane ad età gestazionale < 37 settimane e 0 giorni di età gestazionale devono essere gestite in accordo con l'algoritmo fornito (figura 6).

I punti chiave della gestione dello SGB nella minaccia di parto pretermine sono i seguenti:

- Le gestanti ricoverate con segni e sintomi di travaglio o con rottura di membrane a meno di 37 settimane e 0 giorni di gestazione devono essere sottoposte a screening per colonizzazione da SGB al ricovero in ospedale a meno che non sia stato effettuato uno screening vagino-rettale entro le precedenti 5 settimane (AII).
- Le gestanti ricoverate con segni e sintomi di parto prematuro che hanno uno stato di colonizzazione non noto al ricovero o uno screening positivo per SGB entro le precedenti 5 settimane devono ricevere la profilassi contro lo SGB al ricovero (A II).
- Gli antibiotici somministrati per la profilassi da SGB a donne con parto pretermine devono essere interrotti immediatamente se ad un certo punto si è stabilito che non è in un vero travaglio o se la coltura per SGB al ricovero è negativa (AII).
- Lo stato di colonizzazione negativo per SGB non dovrebbe influenzare la somministrazione di antibiotici per altre indicazioni (AIII).
- Le donne che hanno presentato una minaccia di parto pretermine, che hanno eseguito uno screening per SGB risultato positivo e non hanno partorito in quel periodo, devono ricevere la profilassi contro lo SGB quando inizia il vero travaglio (AII).
- Le donne che hanno presentato una minaccia di parto pretermine, che hanno effettuato uno screening per SGB risultato negativo, ma non hanno partorito in quel periodo, devono ripetere lo screening alla 35-37^o settimana di gestazione. Se queste donne sono nuovamente ricoverate in un momento successivo con minaccia di parto pretermine devono essere nuovamente sottoposte a screening se la precedente coltura è stata eseguita da più di 5 settimane (AIII).

Le principali modifiche effettuate rispetto alle linee guida del 2002 sono le seguenti:

- Sono stati presentati algoritmi diversi per la profilassi contro lo SGB nelle situazioni in cui vi è una minaccia di parto pretermine, uno per il parto pretermine spontaneo (figura 5) e uno per la rottura prematura di membrane prima del termine (figura 6).
- La profilassi contro lo SGB prevista per le gestanti con segni e sintomi di parto pretermine deve essere interrotta se si è stabilito che la paziente non è in un vero travaglio. (AI).
- Gli antibiotici somministrati per prolungare il periodo di latenza per rottura prematura di membrane prima del termine con adeguata copertura per SGB (in particolare 2 gr.di ampicillina e.v. seguita da 1 gr e.v. ogni 6 ore per 48 ore) sono sufficienti per la profilassi contro lo SGB se il parto avviene mentre la paziente sta ricevendo questo schema antibiotico (CIII). Gli antibiotici per os, da soli, non sono sufficienti per la profilassi contro lo SGB (DII).
- Le donne con rottura prematura delle membrane prima del termine che non sono in travaglio e stanno ricevendo antibiotici per prolungarne il periodo di latenza con adeguata copertura per SGB, devono essere gestite in accordo con gli standard di cura per rottura prematura di membrane prima del termine; i risultati dei test per SGB non devono influenzare la durata della terapia antibiotica (BIII).
- Le donne con rottura prematura di membrane prima del termine che non sono in travaglio e non stanno ricevendo antibiotici per prolungarne la latenza (o stanno ricevendo antibiotici che non danno un'adeguata copertura per SGB) dovrebbero ricevere una profilassi contro lo SGB per 48 ore, a meno che uno screening effettuato entro le 5 settimane precedenti non sia stato negativo (CIII). Se il risultato dello screening per SGB effettuato all'ammissione diventa disponibile durante questo periodo di 48 ore ed è negativo, la profilassi contro lo SGB deve essere subito interrotta.

Raccolta e trattamento dei campioni di SGB

La raccolta e il trattamento dei campioni deve essere condotta in accordo con le raccomandazioni fornite (box 1-3 e figura 7).

I punti chiave della raccolta e del trattamento dei campioni sono i seguenti:

- Lo stato di colonizzazione da SGB dovrebbe essere determinato raccogliendo campioni sia vaginali che rettali a 35-37 settimane di gestazione. Può essere raccolto un singolo campione vagino-rettale (AII).
- I campioni devono essere sottoposti a 18-24 ore di incubazione a 35-37° in un appropriato brodo di coltura di arricchimento per aumentare la possibilità di rilevare lo SGB (AI).
- Per lo screening prenatale sono più importanti risultati accurati che un tempo di risposta rapido (AIII).
- Per garantire una valutazione appropriata dei campioni, i clinici devono informare i laboratori quando i campioni di urine riguardano donne incinte (AIII).
- Devono essere effettuati test di sensibilità antimicrobica su i campioni prenatali di SGB isolati da donne allergiche alla penicillina, ad alto rischio di anafilassi con un'anamnesi positiva per anafilassi, angioedema, asma, orticaria conseguenti alla somministrazione di una penicillina o cefalosporina (AI) (Box 3).

Le principali modifiche effettuate rispetto alle linee guida del 2002 sono le seguenti:

- Sono state chiarite le opzioni per il trasporto del campione e i tempi fino al trattamento.
- Le opzioni per il riconoscimento dello SGB sono state ampliate per includere un'identificazione positiva con terreno cromogenico ed identificazione diretta in brodo arricchito. Dopo arricchimento può anche essere usato il NAAT, quale l'analisi PCR disponibile in commercio, se il laboratorio ha validato l'esecuzione del NAAT e istituito appropriati controlli di qualità (CII).
- Può essere scelta anche una insemminazione diretta su piastra, in aggiunta alla coltura arricchita (CII). L'insemminazione diretta su piastra ha una sensibilità più bassa di una coltura arricchita e non deve essere usata come unico strumento per identificare lo SGB.
- Dovrebbero essere effettuati test per la resistenza inducibile alla clindamicina su campioni prenatali di SGB sensibili alla clindamicina, resistenti all'eritromicina, che provengono da donne allergiche alla penicillina ad alto rischio di anafilassi (CIII).
- I laboratori dovrebbero segnalare lo SGB in campioni di urinocoltura quando presenti in concentrazioni $\geq 10^4$ unità formanti colonie per ml in coltura pura o insieme ad un secondo microrganismo (AI) (Box 4).

BOX1 Procedura per raccogliere campioni clinici per colture di streptococco B (SGB) a 35-37 settimane di gestazione

- Inserire il tampone nella porzione inferiore della vagina, poi nel retto (cioè inserire il tampone attraverso lo sfintere anale) usando lo stesso tampone o due differenti tamponi. I campioni per le colture devono essere raccolti in ambito ambulatoriale dall'operatore sanitario oppure, con appropriate istruzioni, dalla stessa paziente. Non possono essere accettati campioni cervicali, perianali, perirettali o perineali, e per la raccolta dei campioni non deve essere usato lo speculo.
- Porre il(i) tampone(i) in un mezzo di trasporto privo di nutrienti. Appropriati sistemi di trasporto (ad es. di Stuart o Amies con o senza carbone) sono disponibili in commercio. Gli SGB prelevati possono rimanere vitali nei mezzi di trasporto per diversi giorni a temperatura ambiente; comunque la loro sopravvivenza decresce progressivamente dopo uno e fino a quattro giorni, specialmente a temperature elevate, e ciò può indurre risultati falsamente negativi. Se possibile, i campioni devono essere refrigerati prima di essere trattati.

- Le richieste devono indicare chiaramente che i campioni sono dedicati alla ricerca dello streptococco di gruppo B. Le pazienti che affermano di essere allergiche alla penicillina devono essere valutate per il rischio di anafilassi. Se si stabilisce che una donna corre un rischio elevato di anafilassi*, deve essere richiesto il test di sensibilità alla clindamicina ed eritromicina.

**Pazienti con anamnesi positiva per uno dei seguenti episodi dopo l'assunzione di una penicillina o di una cefalosporina sono considerate ad alto rischio per anafilassi: anafilassi, angioedema, asma, orticaria.*

Profilassi antibiotica durante il parto

Gli agenti per la profilassi antibiotica intrapartum e il loro dosaggio dovrebbero essere somministrati in accordo con le raccomandazioni fornite (fig.8).

Gli elementi principali relativi agli agenti antibiotici e al loro dosaggio per la profilassi intrapartum sono i seguenti:

- La penicillina resta l'agente di scelta per la profilassi antibiotica durante il parto, con l'ampicillina come alternativa accettabile (AI).
- Le donne allergiche alla penicillina che non hanno una storia di anafilassi, angioedema, asma, orticaria a seguito di somministrazione di penicillina o cefalosporine, dovrebbero ricevere cefazolina (BII).
- Devono essere prescritti test di sensibilità antimicrobica per colture prenatali di SGB effettuate su donne con allergia alla penicillina ad alto rischio di anafilassi per una storia di anafilassi, angioedema, asma, orticaria a seguito di somministrazione di penicillina o cefalosporine (AII). In questi casi i clinici devono informare i laboratori della necessità di eseguire test di sensibilità antimicrobica per garantire test corretti (AIII).
- Le donne allergiche alla penicillina ad alto rischio di anafilassi devono ricevere clindamicina se il loro ceppo di SGB è sensibile alla clindamicina o all'eritromicina, come determinato dai test di sensibilità antimicrobica: se il germe isolato è sensibile alla clindamicina ma resistente alla eritromicina, la clindamicina può essere usata se il test per la resistenza inducibile alla clindamicina è negativo (CIII). Donne allergiche alla penicillina ad alto rischio di anafilassi devono ricevere vancomicina se il germe isolato è intrinsecamente resistente alla clindamicina, come stabilito dal test di sensibilità antimicrobica, se il germe isolato mostra resistenza inducibile alla clindamicina, o se la sensibilità a entrambi gli agenti è sconosciuta (CIII) (Box 3).

BOX 2. Procedure per processare i campioni clinici per la coltura dello *Streptococco di gruppo B* (SGB) (vedi Figura 7)

- Rimuovere il(i) tampone(i) dal mezzo di trasporto * Inoculare il(i) tampone(i) in un brodo selettivo raccomandato come quello di Todd-Hewitt con aggiunta di gentamicina (8 µg/ml) ed ac. nalidissico (15 µg/ml) [brodo TransVag], o con colistina (10 µg/ml) ed ac. nalidissico (15 µg/ml) [brodo Lim]. Al brodo TransVag può essere aggiunto il 5% di sangue defibrinato di pecora per incrementare il rilevamento dello SGB †. In alternativa il tampone può essere inoculato in un brodo selettivo di arricchimento che contiene pigmenti cromogeni per il rilevamento dello SGB beta emolitico attraverso il colore. Esempi di scelte appropriate disponibili in commercio sono il brodo StrepB carrot o il brodo Granata Bifasico.§
- Incubare il brodo selettivo per 18–24 ore a 35°–37° in aria ambiente o in CO₂ al 5%.
- Per i brodi TransVag o Lim, eseguire una subcoltura del brodo incubato su una piastra appropriata di agar (ad es. tryptic soy agar con il 5% di sangue di pecora defibrinato, Colombia agar con colistina e ac. nalidissico, o un agar cromogenico del commercio). Per il brodo cromogenico monitorare il cambiamento di colore indicativo dello SGB in base alle istruzioni del prodotto. Il rilevamento dello SGB con il brodo cromogenico è possibile solo per i ceppi di beta-emolitico,¶ quindi tutti i brodi negativi (cioè in cui non si rileva colore) dovrebbero essere immessi in una subcoltura in piastra con agar e sangue di pecora al 5% o testati per antigene dello SGB o con sonde a DNA per identificare anche i ceppi non emolitici dello SGB.

- Esaminare le piastre di agar ed identificare gli organismi che appaiono come SGB (ad es. una zona ristretta di beta emolisi in agar sangue, cocchi gram-positivi, catalasi-negativi, e/o ippurato-positivi). Da notare che l'emolisi può essere difficile da osservare, per cui colonie tipiche senza emolisi dovrebbero essere di nuovo testate. Se lo SGB non è identificato dopo incubazione di 18–24 ore, reincubare le piastre per la notte ed esaminare per il sospetto della presenza di colonie di SGB.
- Per la identificazione specifica possono essere usati vari test di riconoscimento dei gruppi mediante agglutinazione al latex o altri test per l'identificazione dello SGB (ad es. GBS Accuprobe) o può essere usato il CAMP test per una identificazione presuntiva.
- Test opzionale diretto in brodo:** l'identificazione dello SGB può essere fatta direttamente dal brodo usando l'agglutinazione al latex, sonde o test di amplificazione degli acidi nucleici (NAAT) così come la PCR.

* Prima della fase dell'inoculazione i laboratori possono scegliere di strisciare il (i) tampone(i) vagino-rettali su piastra di agar sangue con o senza colistina o ac. Nalidissico o agar cromo genico disponibile in commercio (appropriate raccomandazioni includono il chromID Strepto B [che può rilevare sia gli SGB emolitici che non emolitici] o il Granada Agar [che rileva lo SGB emolitico]. **Fonte:** Tazi A, Réglie-Poupet H, Dautzac F, Raymond J, Poyart C. Comparative evaluation of Strepto B ID chromogenic medium and Granada media for the detection of group B *Streptococcus* from vaginal samples of pregnant women. *J Microbiol Methods* 2008;73:263–5). Questa scelta dovrebbe essere fatta solo in aggiunta e non in sostituzione dell'inoculazione in un brodo selettivo. La piastra di agar sangue direttamente inocolata dovrebbe essere strisciata per l'isolamento, incubata a 35°–37° in aria ambiente o in CO₂ al 5%, per 18–24 ore ed esaminata per la ricerca di organismi che sembrano SGB come descritto sopra. Se le colonie sospette sono confermate essere SGB, il brodo selettivo può essere scartato, accorciando così il tempo necessario per il risultato della coltura. L'agar cromogenico inocolato direttamente dovrebbe essere strisciato per l'isolamento e incubato a t 35°–37° per 18–24 ore. I ceppi di SGB emolitico sono identificati dal colore delle colonie come indicato dalle specifiche istruzioni del produttore e il brodo selettivo può essere scartato se positivi per SGB.

† **Fonte:** Fenton LJ, Harper MH. Evaluation of colistin and nalidixic acid in Todd-Hewitt broth for selective isolation of group B streptococci. *J Clin Microbiol* 1979;9:167–9. Sebbene il terreno Trans-Vag sia spesso disponibile senza sangue di pecora la comparazione diretta del terreno con e senza sangue di pecora ha mostrato migliori risultati quando è aggiunto il sangue. Anche il brodo Lim può avvantaggiarsi dell'aggiunta di sangue di pecora, sebbene il miglioramento dei risultati sia minore e non siano ancora disponibili dati sufficienti a supportare una raccomandazione.

§ **Fonti:** Church DL, Baxter H, Lloyd T, Miller B, Elsayed S. Evaluation of StrepB carrot broth versus Lim broth for detection of group B *Streptococcus* colonization status of near-term pregnant women. *J Clin Microbiol* 2008;46:2780–2. Martinho F, Prieto E, Pinto D, Castro RM, Morais AM, Salgado L, Exposto Fda L. Evaluation of liquid biphasic Granada medium and instant liquid biphasic Granada medium for group B *Streptococcus* detection. *Enferm Infec Microbiol Clin* 2008;26:69–71.

¶ **Fonte:** de la Rosa M, Perez M, Carazo C, Pareja L, Peis JI, Hernandez F. New Granada medium for detection and identification of group B streptococci. *J Clin Microbiol* 1992;30:1019–21.

** L'agglutinazione diretta al latex, la rilevazione con sonde o test di amplificazione dell'acido nucleico su brodo selettivo arricchito sono un'opzione ulteriore.

Fonti: Guerrero C, Martinez J, Menasalvas A, Blazquez R, Rodriguez, Segovia M. Use of direct latex agglutination testing of selective broth in the detection of group B streptococcal carriage in pregnant women. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:61–2. Goodrich JS, Miller MB. Comparison of culture and 2 real-time polymerase chain reaction assays to detect group B *Streptococcus* during antepartum screening. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;59:17–22. Block T, Munson E, Culver A, Vaughan K, Hryciuk JE. Comparison of carrot broth- and selective Todd-Hewitt broth-enhanced PCR protocols for real-time detection of *Streptococcus agalactiae* in prenatal vaginal/anorectal specimens. *J Clin Microbiol* 2008;46:3615–20. Montague NS, Cleary TJ, Martinez OV, Procop GW. Detection of group B streptococci in Lim broth by use of group B *Streptococcus* peptide nucleic acid fluorescent in situ hybridization and selective and non selective agars. *J Clin Microbiol* 2008 46:3470–2. Se un test rapido su brodi arricchiti produce risultati positivi ed è raccomandato un test di sensibilità antimicrobica (per donne allergiche alla penicillina ad alto rischio di anafilassi) il brodo arricchito dovrebbe essere nuovamente sottoposto a coltura per ottenere l'isolamento.

BOX 3. Procedure per test di sensibilità alla clindamicina e all'eritromicina dei ceppi di streptococco di gruppo B (SGB) quando richiesti per pazienti allergiche alla penicillina.

- L'Istituto per gli Standard Clinici e di Laboratorio (CLSI) raccomanda i test di diffusione su disco o di microdiluzione in brodo per valutare la sensibilità dello SGB.* Possono anche essere utilizzati sistemi commerciali che sono stati riconosciuti o approvati per testare streptococchi diversi dallo *S.Pneumoniae*.
 - Per assicurare risultati accurati i laboratori dovrebbero includere un test per rilevare una resistenza inducibile alla clindamicina. Il metodo di diffusione su doppio disco (test D-zone) è raccomandato per ricercare gli SGB resistenti all'eritromicina e sensibili alla clindamicina.† Invece del test D-zone possono essere usati altri test di cui è dimostrata la validità per rilevare una resistenza inducibile alla clindamicina.
 - Usare un tampone di cotone per fare una sospensione dell'organismo cresciuto per 18-24 ore in brodo salino o di Mueller-Hinton, pari a uno standard di torbidità di 0,5 McFarland
-

- Entro 15 minuti di stabilizzazione della torbidità a temperatura ambiente, immergere un tampone di cotone sterile nella soluzione stabilizzata. Il tampone dovrebbe essere ruotato varie volte e premuto con forza sulla parete interna della provetta sopra il livello del fluido. Usare il tampone per inoculare l'intera superficie della piastra di Mueller-Hinton agar con il 5% di sangue di pecora. Quando la piastra è asciutta usare una pinza ricurva per porre un disco di clindamicina (2µg) ed uno di eritromicina (15µg) a una distanza di 12 mm dalla zona del D-test (Nota: questa indicazione è differente dai 15-26 mm raccomandati per gli stafilococchi e per testare gli streptococchi e non può essere usato un dispenser di dischi per porre i dischi sulla piastra).
- Incubare la piastra di agar inocolata a 35° in CO2 5% per 20-24 ore.
- I ceppi con riduzione della zona di inibizione attorno al disco con clindamicina adiacente al disco con eritromicina (D-zona positivi) dovrebbero essere considerati come caratterizzati da resistenza inducibile alla clindamicina e sono da considerare resistenti. (nota: Per rilevare gli SGB con resistenza inducibile alla clindamicina possono essere usati altri test validati).
- Il seguente commento dovrebbe essere allegato al reperto delle pazienti per i ceppi che mostrano resistenza inducibile alla clindamicina: "Si presume che questo ceppo sia resistente sulla base della rilevazione di una resistenza inducibile alla clindamicina. La clindamicina potrebbe essere ancora efficace in alcuni casi".

* **Fonte:** Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standard for antimicrobial susceptibility testing, M100-S20, Table 2H-1, Wayne, Pa: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010. CLSI recommends disk diffusion (M-2) or broth microdilution testing (M-7) for susceptibility testing of GBS. Commercial systems that have been cleared or approved for testing of streptococci other than *S. pneumoniae* may also be used. Interpret according to CLSI guidelines for *Streptococcus spp.* Beta-hemolytic Group (2010 breakpoints for disk-diffusion: for clindamycin: ≥ 19 mm = susceptible, 16–18 mm = intermediate, and ≤ 15 mm = resistant; for erythromycin: ≥ 21 mm = susceptible, 16–20 mm = intermediate, and ≤ 15 = resistant; for broth microdilution: clindamycin: ≤ 0.25 µg/ml = susceptible, 0.5 µg/ml = intermediate, and ≥ 1.0 µg/ml = resistant; and for erythromycin: ≤ 0.25 µg/ml = susceptible, 0.5 µg/ml = intermediate, and ≥ 1.0 µg/ml = resistant).

† **Fonti:** Tang P, Ng P, Lum M, et al. Use of the Vitek-1 and Vitek-2 systems for detection of constitutive and inducible macrolide resistance in Group B streptococci. *J Clin Microbiol* 2004;42:2282–4. Richter SS, Howard WJ, Weinstein MP, et al. Multicenter evaluation of the BD Phoenix automated microbiology system for antimicrobial susceptibility testing of *Streptococcus* species. *J Clin Microbiol* 2008;45:2863–71.

Le modifiche fondamentali apportate alle linee guida del 2002 sono le seguenti:

- La definizione di alto rischio per anafilassi è chiarita come una storia clinica di anafilassi, angioedema, asma, orticaria conseguente alla somministrazione di una penicillina o cefalosporina.
- Il dosaggio raccomandato di penicillina G è di 5 milioni di U. e.v., seguite da 2,5-3 milioni di U. e.v. ogni 4 ore (All). Il range di 2,5-3 milioni U. ev. è raccomandato per raggiungere adeguati livelli di farmaco nella circolazione fetale e nel liquido amniotico evitando, nello stesso tempo, la neurotossicità. La scelta della dose entro questo range dovrebbe essere guidata dalla conoscenza delle formulazioni di penicillina G prontamente disponibili per ridurre la necessità per le farmacie di preparare dosi speciali.
- L'eritromicina non è più un'alternativa accettabile per la profilassi durante il parto per donne allergiche alla penicillina ad alto rischio di anafilassi

Altri problemi di gestione Ostetrica

- I dati disponibili non sono sufficienti per suggerire che la colonizzazione da SGB dovrebbe portare a modifiche delle procedure ostetriche per il monitoraggio, la dilatazione della cervice o l'induzione del parto. Tali procedure dovrebbero essere riservate alle appropriate indicazioni e non modificate per le donne colonizzate da SGB (CIII).
- I dati non sono sufficienti per formulare raccomandazioni sui tempi delle procedure volte a facilitare la progressione del parto, come l'amniotomia, nelle donne colonizzate da SGB. La profilassi antibiotica intrapartum è ottimale se somministrata per almeno 4 ore prima del parto; pertanto, tali procedure dovrebbero essere programmate, se possibile, tenendo conto di ciò (CIII).

- Nessuna procedura ostetrica necessaria per motivi medici deve essere ritardata per rispettare il limite di 4 ore prima del parto stabilito per la profilassi contro lo SGB (AIII).

BOX 4. Identificazione di batteriuria da streptococco di gruppo B (SGB) nelle donne in gravidanza

- Lo screening di routine per batteriuria asintomatica è raccomandato nelle donne in gravidanza, e i laboratori dovrebbero selezionare i campioni di urinocoltura che presentano SGB in concentrazioni di 10^4 unità formanti colonia (ufc)/ml o maggiore.
- I laboratori dovrebbero identificare lo SGB quando presente a concentrazioni $\geq 10^4$ ufc / ml in coltura pura o mista con un secondo microorganismo.

La prevenzione secondaria tra i neonati

Per rilevare i casi di potenziale sepsi nel neonato quanto più precocemente possibile, i neonati devono essere gestiti secondo l'algoritmo allegato (Figura 9). Gli elementi chiave dell'algoritmo di gestione neonatale sono i seguenti:

- Ogni neonato con segni di sepsi dovrebbe ricevere una completa valutazione diagnostica e ricevere la terapia antibiotica in attesa dei risultati della valutazione. La valutazione dovrebbe comprendere emocoltura, emocromo con conta differenziale dei leucociti e delle piastrine, radiografia del torace, se è presente un qualsiasi segno di patologia respiratoria, e puntura lombare, se il neonato è abbastanza stabile da tollerare la procedura e si sospetta una sepsi. La terapia per il neonato dovrebbe includere agenti antimicrobici attivi contro lo SGB (compresa l'ampicillina per via endovenosa) e contro altri microorganismi che possono causare sepsi neonatale, come E.Coli (A II).
- I neonati che appaiono in buone condizioni cliniche per le cui madri era stata sospettata una corionamnionite dovrebbero essere sottoposti a una valutazione laboratoristica limitata e ricevere la terapia antibiotica in attesa dei risultati colturali (A II). La valutazione dovrebbe comprendere emocoltura ed emocromo con conta differenziale dei leucociti e delle piastrine, senza radiografia del torace o puntura lombare. La consultazione con il personale ostetrico per valutare se è stata sospettata una corioamnionite è importante per decidere la gestione del neonato (C III).
- I neonati che appaiono in buone condizioni cliniche le cui madri non avevano corionamnionite e nessuna indicazione per la profilassi contro lo SGB dovrebbero ricevere le normali cure di routine (C III).
- I neonati che appaiono in buone condizioni cliniche, di qualsiasi età gestazionale, la cui madre ha ricevuto adeguata profilassi intrapartum contro lo SGB (penicillina, ampicillina o cefazolina ≥ 4 ore prima del parto) devono essere osservati per almeno 48 ore, e nessun test diagnostico di routine è raccomandato (B III). Questi bambini (lattanti) possono essere dimessi già nelle prime 24 ore dopo il parto, se gli altri criteri di dimissione sono stati rispettati, se esiste la possibilità di un immediato accesso alle cure mediche, e se è presente una persona in grado di rispettare pienamente le istruzioni per l'osservazione a casa (CIII).
- I neonati che appaiono in buone condizioni cliniche le cui madri non hanno ricevuto profilassi contro lo SGB nonostante vi fosse un'indicazione (per la profilassi contro lo SGB ma non avevano ricevuto alcuna profilassi) o hanno (avevano) ricevuto una profilassi (terapia) inadeguata, se sono in buone condizioni, hanno un'età gestazionale \geq (maggiore o uguale) di 37 settimane e 0 giorni e la durata della rottura delle membrane prima della nascita era $<$ (inferiore) a 18 ore, devono

essere osservati per un periodo di almeno 48 ore, e non è raccomandato nessun test diagnostico di routine (B III). Se il neonato è in buone condizioni ed ha un'età gestazionale < (inferiore) a 37 settimane e 0 giorni o le membrane si sono rotte 18 o più ore prima della nascita, deve essere sottoposto ad una valutazione laboratoristica limitata e ad una osservazione per almeno 48 ore (B III).

Le principali modifiche apportate rispetto alle linee guida del 2002 sono queste:

- L'algoritmo si applica ora a tutti i neonati.
- Si è chiarito che si definisce profilassi antibiotica intrapartum adeguata la somministrazione da almeno 4 ore di penicillina, ampicillina o cefazolina EV prima del parto (A II). Tutti gli altri farmaci o regimi terapeutici sono considerati inadeguati ai fini della gestione neonatale.
- I neonati che appaiono in buone condizioni la cui madre aveva un'indicazione per la profilassi contro lo SGB ma non l'ha ricevuta (antibiotici intrapartum) o ha ricevuto terapia intrapartum inadeguata, possono essere gestiti con l'osservazione per un periodo di almeno 48 ore, a meno che il neonato non abbia meno di 37 settimane e 0 giorni di età gestazionale o le membrane si siano rotte oltre 18 ore prima del parto, nel qual caso si effettuerà una valutazione limitata e osservazione per un periodo di almeno 48 ore (B III).
- I neonati che appaiono in buone condizioni con età gestazionale di 35-36 settimane le cui madri hanno ricevuto adeguata profilassi antibiotica intrapartum non richiedono valutazione diagnostica di routine (C III).

Monitoraggio dell'implementazione e dell'impatto delle Linee Guida

- Le agenzie di sanità pubblica locali e statali, in collaborazione con adeguati gruppi di ospedali, sono incoraggiati a organizzare la sorveglianza della malattia da SGB ad esordio precoce, ad adottare altre misure per promuovere la prevenzione della malattia perinatale da SGB ed educare a ridurre l'incidenza della malattia da SGB ad esordio precoce nei loro ambiti territoriali (CIII).
- Devono essere, inoltre, incoraggiati gli sforzi per monitorare l'insorgere di infezioni perinatali causata da altri microorganismi (CIII).

Futuro Della Prevenzione Dello SGB

Nonostante i notevoli progressi compiuti nella prevenzione della malattia da SGB ad esordio precoce, restano aperte importanti sfide. La malattia ad esordio precoce è diminuita tra tutti i gruppi razziali ed etnici, ma persistono ancora significative disparità. Una ricerca finalizzata alla migliore comprensione delle differenze razziali o etniche nella malattia da SGB potrebbe portare a un'attività di prevenzione più efficace. Inoltre, l'evidenza è incompleta in diversi settori chiave in materia di prevenzione da SGB, tra cui: le strategie di prevenzione precoce della malattia da SGB tra i neonati pretermine, il ruolo della batteriuria come fattore di rischio nell'epoca dello screening universale, l'efficacia della terapia antibiotica intrapartum raccomandata per le donne allergiche alla penicillina ad alto rischio di anafilassi, l'impatto e l'efficacia delle raccomandazioni per la prevenzione secondaria della malattia da SGB ad esordio precoce tra i neonati, ed i fattori che contribuiscono alla percentuale superiore a quanto previsto dei casi di malattia da SGB ad esordio precoce tra i nati da donne con tampone prenatale negativo per SGB.

Lo sviluppo di test di laboratorio relativamente rapidi per identificare lo SGB rende più realistica la possibilità di un test intrapartum per lo screening della colonizzazione da SGB.

Un test altamente sensibile, a bassa complessità, con un tempo di risposta rapido, potrebbe essere utilizzato per determinare la colonizzazione intrapartum da SGB, superando così alcune delle limitazioni intrinseche di uno screening prenatale tardivo. Anche se i Test di Amplificazione degli Acidi Nucleici (NAATs) disponibili hanno dimostrato alta sensibilità quando eseguiti su campioni arricchiti, tale arricchimento non è fattibile durante il parto, quando i risultati sono necessari rapidamente. I produttori e alcuni ricercatori (180,185) hanno riferito tempi di risposta inferiori a 2 ore, tuttavia, la complessità del NAAT disponibile per lo SGB è ancora da moderata a elevata. Per essere clinicamente utile nel periodo intrapartum, un test di screening per SGB dovrebbe essere costituito da un kit comodo e semplice che consenta al personale ostetrico di effettuare un test, avere un tempo di risposta inferiore a 30 minuti, e avere una sensibilità e specificità $\geq 90\%$. Idealmente, un test rapido per l'utilizzo durante il parto dovrebbe anche essere in grado di rilevare le mutazioni che possono conferire resistenza alla clindamicina e / o all'eritromicina, al fine di orientare la scelta di antibiotici per le donne allergiche alla penicillina.

Lo screening universale e la profilassi antibiotica intrapartum non hanno avuto un impatto misurabile sulla malattia ad esordio tardivo da SGB, sulla malattia prenatale (che include i nati morti e gli aborti), o sulla malattia da SGB tra gli adulti non in gravidanza. A causa della riduzione dell'incidenza della malattia da SGB ad esordio precoce, l'incidenza della malattia ad esordio tardivo è ormai simile a quella della malattia ad esordio precoce. E' necessario intensificare la ricerca sulle misure di prevenzione contro la malattia ad esordio tardivo. L'incidenza della malattia ad esordio prenatale da SGB non è stata valutata in modo adeguato (32,33,259-262), e non è stato identificato nessuno strumento di prevenzione efficace prima del periodo intrapartum. La malattia da SGB tra gli adulti non in gravidanza è aumentata negli ultimi anni. Sebbene ci si possa attendere che i vaccini contro lo SGB saranno di aiuto per ridurre le disparità razziali e per prevenire la malattia invasiva da SGB tra adulti e neonati (sia ad esordio precoce che tardivo), è giustificata la ricerca continua di altri mezzi per migliorare e rafforzare la prevenzione della malattia da SGB.

Fino a quando un vaccino sicuro ed efficace non otterrà le necessarie autorizzazioni, è necessario un costante monitoraggio delle potenziali inattese conseguenze da chemioprolassi antibiotica intrapartum, con particolare attenzione al monitoraggio di fondamentali eventi sentinella che segnalino la necessità di revisione delle linee guida. Tali eventi sentinella comprendono la comparsa di resistenza alla penicillina tra i ceppi di SGB e un aumento dell'incidenza della malattia, o dei decessi dovuti a patogeni neonatali diversi dallo SGB che compensi la riduzione della malattia ad esordio precoce prevenuta dalla profilassi antibiotica intrapartum. Il monitoraggio di quest'ultimo evento richiederà la sorveglianza prolungata di una vasta popolazione di nascite pretermine e a termine (246.248).

Gli Stati sono invitati a monitorare l'incidenza della malattia da SGB, a promuovere attività che migliorino le conoscenze e la prevenzione della malattia perinatale da SGB, e a valutare i progressi verso gli obiettivi nazionali di riduzione della malattia, quali quelli citati nel documento "Healthy People 2010" (230) e nel prossimo "Healthy People 2020" (263). Sono stati pubblicati strumenti pratici di supporto al monitoraggio delle mancate occasioni di prevenzione perinatale dello SGB negli ospedali (264); ulteriori informazioni e strumenti di prevenzione per i gli addetti, i pazienti e microbiologi clinici sono disponibili sui seguenti siti: <http://www.cdc.gov/groupbstrep>, <http://www.acog.org>, <http://www.aap.org>, <http://www.aafp.org>, <http://www.midwife.org>, e <http://www.asm.org>.

Membri del Gruppo Tecnico sullo *Streptococco* di Gruppo B*

Membri: Kathryn Arnold, MD, Georgia Division of Public Health, Barbara Stoll, MD, Yun Wang, MD, PhD, Emory University School of Medicine, Atlanta Georgia; Carol Baker, MD Baylor College of Medicine, Houston, Texas; Carrie Byington, MD, American Academy of Pediatrics/Committee on Infectious Diseases, Richard Polin MD, American Academy of Pediatrics/Committee on Fetus and Newborn, Elk Grove Village, Illinois; Ronald Gibbs, MD, University of Colorado School of Medicine, Denver, Colorado; Jeanne Jordan, PhD, George Washington University School of Public Health and Health Services, Sarah Kilpatrick, MD, PhD, American College of Obstetricians and Gynecologists, District of Columbia; Geraldine Hall, PhD, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine of Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio; Tekoa King, MPH, American College of Nurse Midwives, Silver Spring, Maryland; Ruth Lynfield, MD, Minnesota Department of Health, Minneapolis, Minnesota; Marti Perhach, Group B Strep International, Pomona, California; Laura Riley, MD, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts; Pablo Sanchez, MD; Society for Healthcare Epidemiology of America, Arlington, Virginia; Pamela Simms, PhD, PharmD, Samford University McWhorter School of Pharmacy, Birmingham, Alabama; Julie Wood, MD, American Academy of Family Physicians, Leawood, Kansas; Rex Astles, PhD, Bernard Beall, PhD, Roberta Carey, PhD, Janine Corey, MPH, Lee Hampton, MD, Denise Jamieson, MD, Melissa Lewis, MPH, Michael Miller, PhD, Christine Olson, MD, Alison Patti, MPH, Emily Weston, MPH, Cynthia Whitney, MD, Elizabeth Zell, MStat, CDC, Atlanta, Georgia.

* A tutti i membri è stato chiesto di evidenziare ogni potenziale conflitto di interessi. Ronald Gibbs ha segnalato di aver avuto un compenso dalla Novartis per un parere su potenziali complicazioni da vaccine (non correlate allo SGB); Lee Hampton ha segnalato di aver acquistato azioni della General Electric; Laura Riley ha segnalato di aver ricevuto un onorario dalla Società Up To Date per un'attività giornalistica.

TABELLE E GRAFICI

| Tabella 1. Sistema di punteggio basato sulle prove di evidenza per determinare la forza delle raccomandazioni | | |
|--|--|-------------------------------|
| Categoria | Definizione | Raccomandazione |
| Forza delle raccomandazioni | | |
| A | Forte evidenza di efficacia e reali benefici clinici | Fortemente raccomandata |
| B | Forte o moderata evidenza di efficacia ma solo limitati benefici clinici | Generalmente raccomandata |
| C | Insufficiente evidenza di efficacia o efficacia che non eccede i possibili effetti avversi | Opzionale |
| D | Moderata evidenza di inefficacia o di effetti avversi | Generalmente non raccomandata |
| E | Forte evidenza di inefficacia o di effetti avversi | Mai raccomandata |
| Qualità dell'evidenza a supporto della raccomandazione | | |
| I | Evidenza derivante almeno da uno studio controllato appropriatamente randomizzato o da uno studio sperimentale di laboratorio rigorosamente disegnato replicato da un ricercatore indipendente | |
| II | Evidenza derivante almeno da uno studio controllato non randomizzato, studi analitici di coorte o caso-controllo (preferibilmente da più di un centro), studi di serie temporali multiple, risultati inattesi da studi non controllati, o una certa evidenza da esperimenti di laboratorio | |
| III | Evidenza da opinioni di autorità riconosciute basate su esperienza clinica o di laboratorio, studi descrittivi o rapporti di commissioni di esperti | |
| Fonte: adattato da LaForce FM. Immunizations, immunoprophylaxis, and chemoprophylaxis to prevent selected infections. US Preventive Services Task Force. JAMA 1987;257:2464–70. | | |

Tabella 2. risultati dei test di Amplificazione dell'ac.nucleico*(NAAT) comparati con le culture arricchite per rilevare lo Streptococco di gruppo B (SGB)

| Test | tampono per NAAT e cultura | | n° NAAT positivi / n° cultura positivi | sensibilità al NAAT | n° NAAT negativi / n° cultura negativi | specificità † del NAAT |
|--|----------------------------|----------|---|------------------------|---|---------------------------|
| | tempo di esecuzione | tipo | | | | |
| NAAT su terreno non arricchito | | | | | | |
| IDI-Strep [§] | | IP VR | 140/149 | 94.0% | 626/653 | 95.9% |
| IDI-Strep [¶] | | IP V | 35/56 | 62.5% | 252/259 | 97.3% |
| IDI-Strep** | | AP/IP VR | 59/68 | 86.8% | 157/165 | 95.2% |
| GeneXpert ^{††} | | IP VR | 23/24 | 95.8% | 20/31 | 64.5% |
| IDI-Strep ^{§§} | | AP/IP VR | 149/188 | 79.3% | 575/603 | 95.4% |
| GeneXpert ^{§§} | | AP/IP VR | 173/190 | 91.1% | 570/594 | 96.0% |
| BD GeneOhm ^{§§} | | AP V | 64/83 | 77.1% | 99/117 | 84.6% |
| BD GeneOhm ^{***} | | IP VR | 49/54 | 90.7% | 121/124 | 97.6% |
| GeneXpert ^{†††} | | AP/IP V | 135/137 | 98.5% | 723/726 | 99.6% |
| IDI-Strep ^{§§§} | | IP VR | 38/42 | 90.5% | 148/154 | 96.1% |
| NAAT su terreno arricchito ^{§§§} | | | | | | |
| BD GeneOhm ^{****} | | AP VR | 49/53 | 92.5% | 136/147 | 92.5% |
| BD GeneOhm ^{††††} | | AP VR | ^{§§§§} | 100.0% | ^{§§§§} | 99.3% |
| BD GeneOhm ^{††††} | | AP VR | ^{§§§§} | 92.5% | ^{§§§§} | 99.3% |
| BD GeneOhm ^{§§§§} | | AP V/VR | 136/141 | 96.4% | 349/357 | 97.8% |

Abbreviazioni: AP=anteparto, IP=intraparto, V=solo vaginale, VR=vagino-rettale

* Include solo i NAAT approvati per l'uso dal Food and Drug Administration

† paragonato con le culture arricchite di campioni raccolti nello stesso momento di quelli usati per il NAAT

§ Fonte: Davies HD, Miller MA, Faro S, Gregson D, Kehl SC, Jordan JA. Multicenter study of a rapid molecular-based assay for the diagnosis of group B *Streptococcus* colonization in pregnant women. Clin Infect Dis 2004;39:1129-35.

¶ Fonte: Aziz N, Baron EJ, D'Souza H, Nourbakhsh M, Druzin ML, Benitz WE. Comparison of rapid intrapartum screening methods for group B streptococcal vaginal colonization. J Matern Fetal Neonatal Med 2005;18:225-9.

** Fonte: Atkins KL, Atkinson RM, Shanks A, Parvin CA, Dunne WM, Gross G. Evaluation of polymerase chain reaction for group B *Streptococcus* detection using an improved culture method. Obstet Gynecol 2006;108(3 Pt 1):488-91.

†† Fonte: Gavino M, Wang E. A comparison of a new rapid real-time polymerase chain reaction system to traditional culture in determining group B *Streptococcus* colonization. Am J Obstet Gynecol 2007;197:388e1-4.

§§ Fonte: Edwards RK, Novak-Weekley SM, Koty PP, Davis T, Leeds LJ, Jordan JA. Rapid group B streptococci screening using a real-time polymerase chain reaction assay. Obstet Gynecol 2008;111:1335-41.

§§§ Fonte: Smith D, Perry JD, Laine L, Galloway A, Gould FK. Comparison of BD GeneOhm real-time polymerase chain reaction with chromogenic and conventional culture methods for detection of group B *Streptococcus* in clinical samples. Diagn Microbiol Infect Dis 2008;61:369-72.

*** Fonte: Money D, Dobson S, Cole L, et al. An evaluation of a rapid real time polymerase chain reaction assay for detection of group B *Streptococcus* as part of a neonatal group B *Streptococcus* prevention strategy. J Obstet Gynaecol Can 2008;30:770-5.

††† Fonte: El Helali N, Nguyen JC, Ly A, Giovangrandi Y, Trinquart L. Diagnostic accuracy of a rapid real-time polymerase chain reaction assay for universal intrapartum group B *Streptococcus* screening. Clin Infect Dis 2009;49:417-23.

§§§§ Fonte: Alfa MJ, Sepelri S, De Gagne P, Helawa M, Sandhu G, Harding GK. Real-time PCR assay provides reliable assessment of intrapartum carriage of group B *Streptococcus*. J Clin Microbiol 2010;48:3095-9.

§§§§§ la durata dell'incubazione in brodo selettivo di arricchimento variava (range:4-24 h)

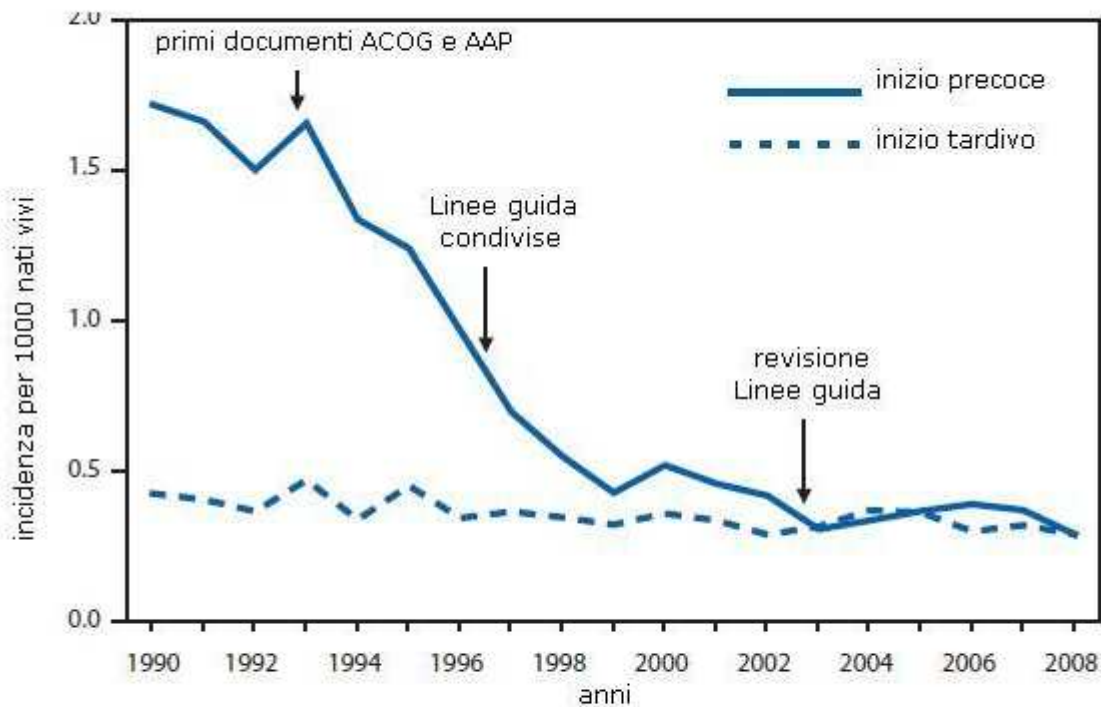
**** Fonte: Goodrich JS, Miller MB. Comparison of culture and 2 real-time polymerase chain reaction assays to detect group B *Streptococcus* during antepartum screening. Diagn Microbiol Infect Dis 2007;59:17-22.

†††† Fonte: Block T, Munson E, Culver A, Vaughan K, Hryciuk JE. Comparison of carrot broth- and selective Todd-Hewitt broth-enhanced PCR protocols for real-time detection of *Streptococcus agalactiae* in prenatal vaginal/anorectal specimens. J Clin Microbiol 2008;46:3615-20.

§§§§§ Primary data unavailable.

§§§§§ Fonte: Scicchitano L, Bourbeau P. Comparative evaluation of the AccuProbe group B *Streptococcus* culture test, the BD GeneOhm Strep B assay, and culture for detection of group B streptococci in pregnant women. J Clin Microbiol 2009;47:3021-3.

Figura 1. Incidenza della malattia invasiva ad esordio precoce e tardivo da streptococco di gruppo B (SGB) Aree di sorveglianza centrale attiva batterica, 1990-2008, e attività di prevenzione della malattia da SGB

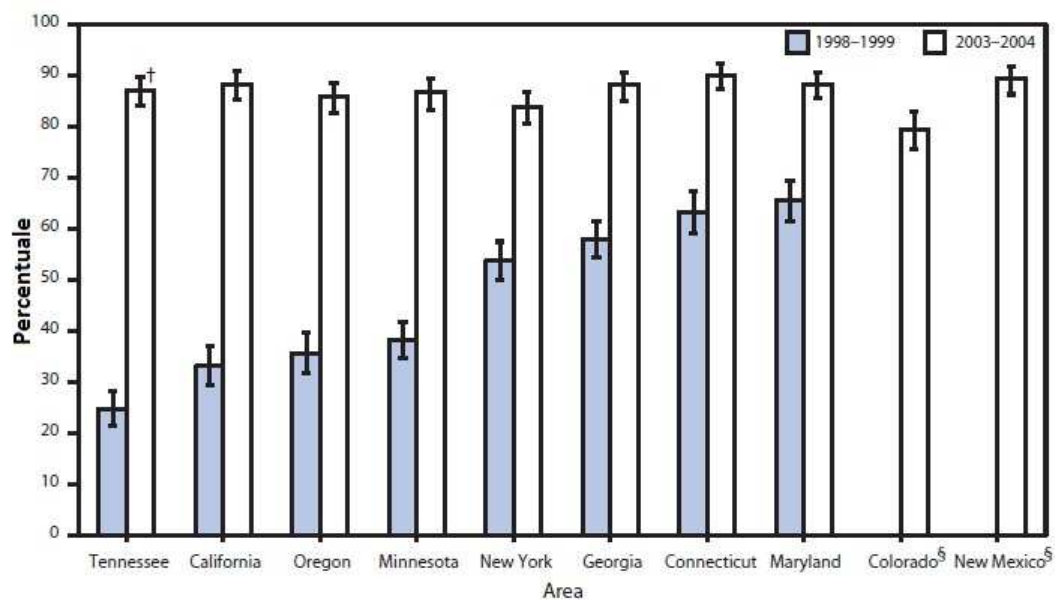


Abbreviazioni: ACOG= Collegio Americano degli Ostetrici e Ginecologi; AAP=Accademia Americana di Pediatria

Fonte: Adattato da Jordan HT, Farley MM, Craig A, et al. Revisiting the need for vaccine prevention of late-onset neonatal group B streptococcal disease. *Pediatr.Infect.Dis.J.* 2008; 27:1057-64

I dati d'incidenza per il 2008 sono preliminari perchè il denominatore non è definitivo

Figura 2. Percentuale di gestanti sottoposte a screening per colonizzazione da streptococco di gruppo B - Aree di sorveglianza attiva centrale, anni 1998-1999 e 2003-2004 *



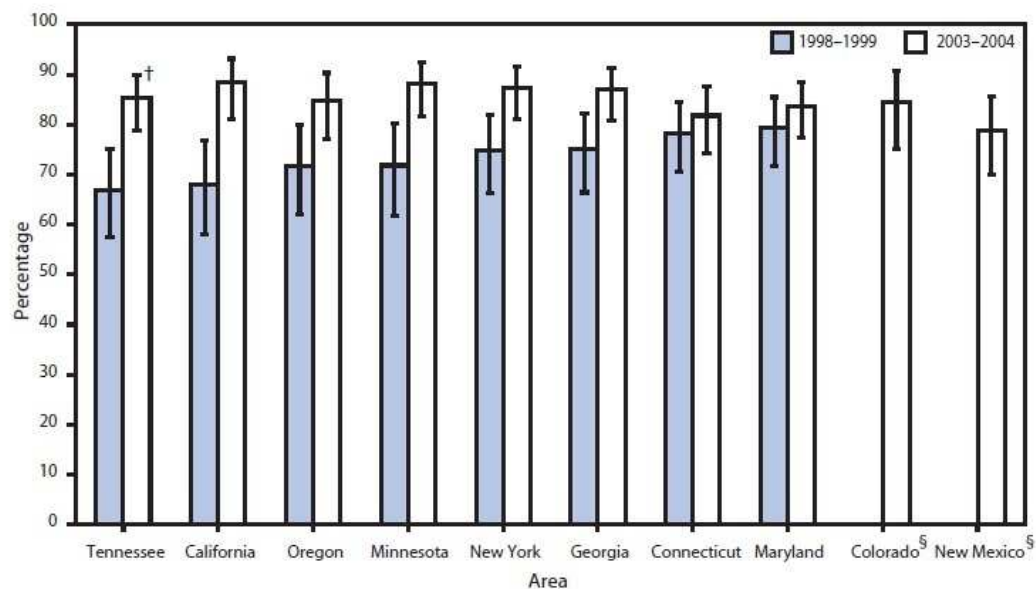
Fonte: Van Dyke MK, Phares CR, Lynfield R, Thomas AR, Arnold KE, Craig AS, et al. Evaluation of universal antenatal screening for group B *Streptococcus*. N Engl J Med 2009;360:2626-36.

* i valori riportati sono pesati per tenere conto della stratificazione prevista dal lavoro originale. Il numero di referti considerati era pari a 5144 nel periodo 1998-1999 e 7691 nel 2003-2004.

+ intervallo di confidenza 95%

§ i dati per il periodo 1998-1999 non sono disponibili

Figura 3. Percentuale di donne per cui c'era indicazione che hanno ricevuto profilassi antibiotica intrapartum - Aree di sorveglianza batterica attiva centrale, 1998-1999 e 2003-2004



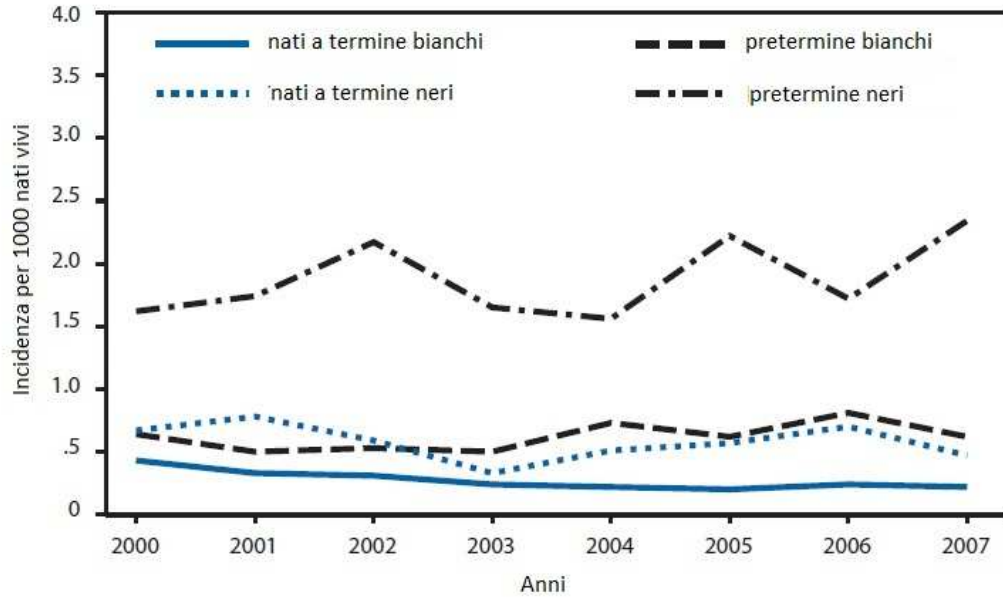
Fonte: Van Dyke MK, Phares CR, Lynfield R, Thomas AR, Arnold KE, Craig AS, et al. Evaluation of universal antenatal screening for group B *Streptococcus*. *N Engl J Med* 2009;360:2626-36.

* i valori riportati sono pesati per tenere conto della stratificazione prevista dal lavoro originale. Il numero di referti considerati era pari a 5144 nel periodo 1998-1999 e 7691 nel 2003-2004.

+ intervallo di confidenza 95%

§ i dati per il periodo 1998-1999 non sono disponibili

Figura 4. Incidenza della malattia invasiva da streptococco di gruppo B ad esordio precoce, stratificata per razza e termine di gravidanza - Aree di sorveglianza batterica attiva centrale, 2000 - 2007



Fonte - adattato da: CDC. Trends in perinatal group B streptococcal disease—United States, 2000–2006. MMWR 2009;58:109–12.

tabella 3. indicazioni e controindicazioni per la profilassi antibiotica intrapartum per prevenire la malattia da streptococco di gruppo b (SGB) ad esordio precoce

| indicazioni per la profilassi intrapartum | profilassi intrapartum per SGB non indicata |
|--|---|
| precedente figlio con malattia invasiva da SGB | colonizzazione da SGB durante una precedente gravidanza (a meno che sia presente un'indicazione per profilassi contro lo SGB nella gravidanza in corso) |
| batteriuria con SGB durante qualunque trimestre della attuale gravidanza * | batteriuria con SGB durante una precedente gravidanza (a meno che sia presente un'indicazione per profilassi contro lo SGB nella gravidanza in atto) |
| positività allo screening per coltura vagino-rettale in una fase avanzata † dell'attuale gravidanza* | negatività delle colture vaginali e rettali di screening in gestazione avanzata † durante la gravidanza in corso, a prescindere dai fattori di rischio intrapartum |
| stato SGB sconosciuto all'inizio del travaglio (coltura non effettuata, incompleta, risultato sconosciuto) e una qualsiasi delle seguenti: -nascita a <37 sett.di gestazione § -rottura di membrane amniotiche ≥ 18 ore -temperatura intrapartum (≥38°C) # -NAAT ** intrapartum positivo per SGB | parto cesareo effettuato prima dell'inizio del travaglio in una donna con membrane amniotiche integre, indipendentemente dallo stato di colonizzazione da SGB o dall'epoca gestazionale |

ABBREVIAZIONI: NAAT = test di amplificazione degli acidi nucleici.

* la profilassi antibiotica intrapartum non è indicata in queste circostanze se è effettuato un parto cesareo prima che inizi il travaglio in una donna con membrane amniotiche integre.

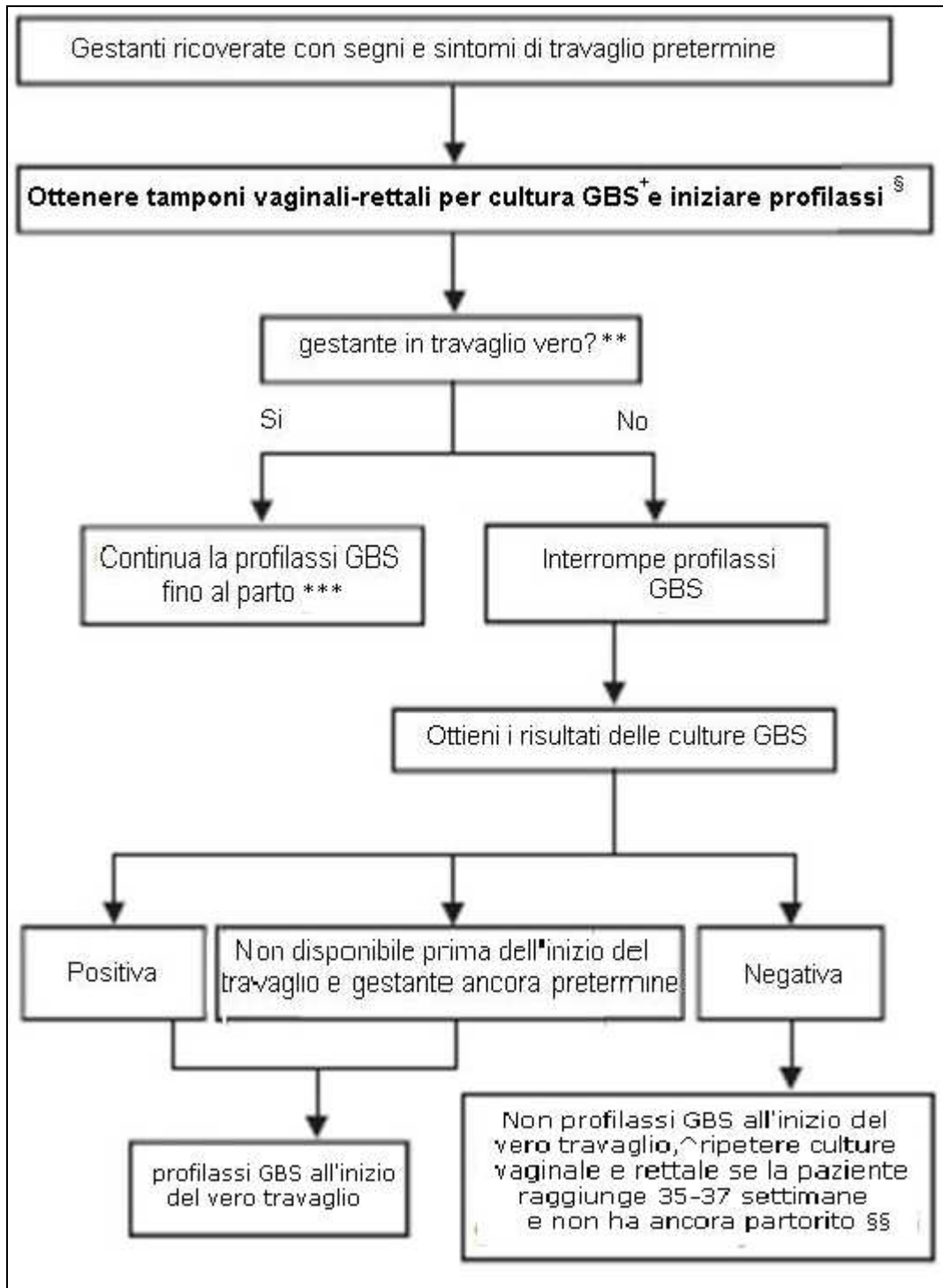
† Il periodo ottimale per effettuare uno screening per SGB è a 35 - 37 settimane di gestazione.

§ Le raccomandazioni per l'uso degli antibiotici durante il parto per la prevenzione della malattia da SGB ad esordio precoce in caso di minaccia di parto prematuro sono presentate nelle figure 5 e 6.

#Se si sospetta una amnionite, la profilassi contro lo SGB dovrebbe essere sostituita da una terapia antibiotica ad ampio spettro che includa un'agente noto per essere attivo contro lo SGB.

** il NAAT test per SGB è facoltativo e può non essere disponibile in tutte le strutture. Se il NAAT intrapartum è negativo per SGB ma è presente ogni altro fattore di rischio intrapartum (parto a <37 sett. di gestazione, rottura di membrane amniotiche a ≥18 ore, o temperatura ≥38°C), è indicata la profilassi antibiotica intraparto.

FIGURA 5. Algoritmo per lo screening della colonizzazione da streptococco di gruppo B (SGB) ed uso della profilassi intrapartum per donne con travaglio pretermine* (PTL)



* Meno di 37 settimane e 0 giorni di gestazione.

+ Se la paziente ha effettuato una cultura vagino-rettale per SGB nelle precedenti 5 settimane i risultati di questa dovrebbero guidarne la gestione. Le donne colonizzate da SGB dovrebbero ricevere profilassi antibiotica intrapartum. Non sono indicati antibiotici per la profilassi se lo screening vaginale-rettale era negativo entro le ultime 5 settimane.

§ Vedi la figura 8 per il regime antibiotico consigliato.

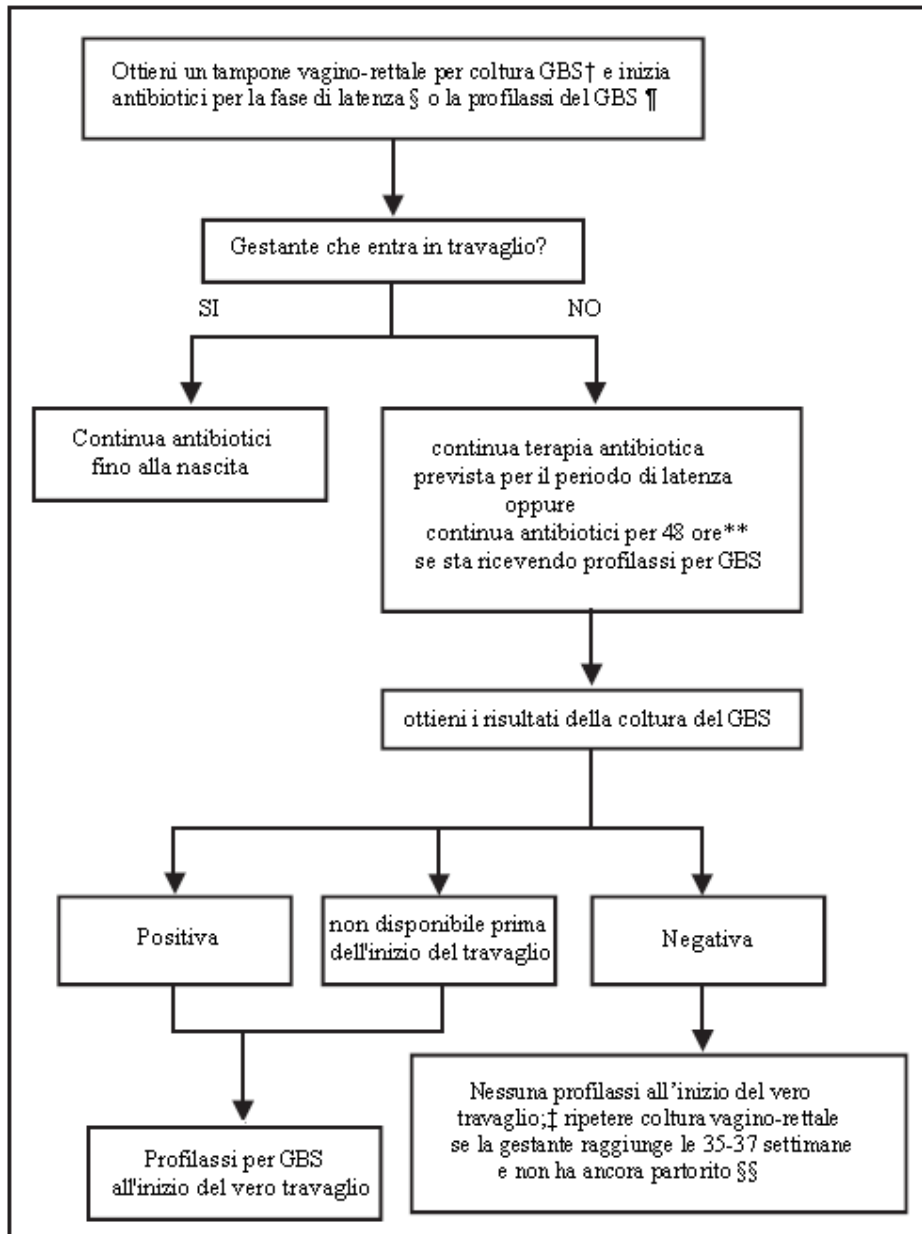
** La paziente dovrebbe essere regolarmente valutata riguardo alla progressione verso un vero travaglio; se si considera la paziente non in vero travaglio, va interrotta la profilassi contro lo SGB.

***Se i risultati della cultura per lo SGB sono disponibili prima del parto e sono negativi, si interrompe la profilassi contro lo SGB.

^ A meno che una successiva cultura dello SGB prima del parto sia positiva.

§§ uno screening negativo per SGB è considerato valido per 5 settimane. Se una gestante con anamnesi di PTL è ricoverata di nuovo con segni e sintomi di PTL ed ha uno screening negativo per SGB datato oltre 5 settimane dovrebbe essere sottoposta nuovamente a screening e trattata di nuovo secondo questo algoritmo

Figura 6. Algoritmo per lo screening della colonizzazione da streptococco di gruppo B (SGB) e l'uso della profilassi intrapartum per donne con rottura prematura delle membrane prima del termine* (pPROM)



* a >37 settimane e 0 giorni di gestazione

† se la paziente è stata sottoposta a coltura vagino-rettale per SGB entro le precedenti 5 settimane, i risultati della coltura dovrebbero guidare la condotta. Le donne colonizzate da SGB dovrebbero ricevere profilassi antibiotica. Gli antibiotici non sono indicati per la profilassi contro lo SGB se lo screening vagino-rettale effettuato entro le 5 settimane era negativo.

§ Sono adeguati per la profilassi contro lo SGB gli antibiotici somministrati in fase di latenza nell'ambito di una pPROM, che includono una dose di ampicillina di 2 g. endovena (ev), seguita da 1 g. ev ogni 6 ore per almeno 48 ore. Se sono utilizzati altri regimi terapeutici, dovrebbe essere iniziata in aggiunta la profilassi contro lo SGB.

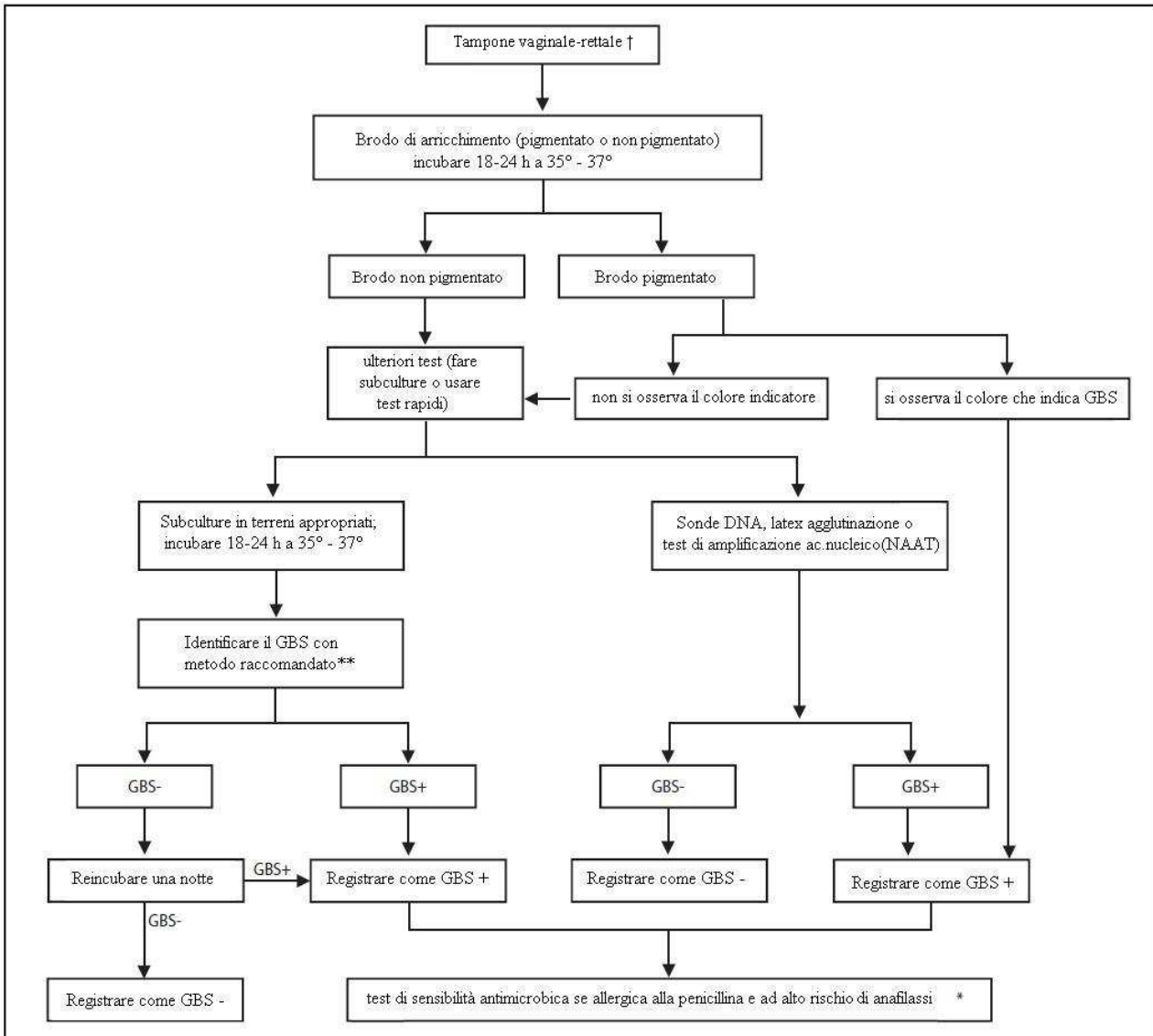
¶ riferirsi alla figura 8 per il regime antibiotico raccomandato

**la profilassi contro lo SGB dovrebbe essere interrotta dopo 48 ore per le donne con pPROM che non sono in travaglio. Se l'esito dello screening per SGB fatto al ricovero è disponibile durante il periodo di 48 ore ed è negativo, la profilassi a questo punto dovrebbe essere interrotta.

‡ a meno che una successiva coltura prima del parto sia positiva

§§ uno screening negativo per SGB è considerato valido per 5 settimane. Se una paziente con pPROM sta entrando in travaglio e ha un test di screening per SGB eseguito più di 5 settimane prima, dovrebbe essere sottoposta nuovamente a screening e trattata a questo punto secondo questo algoritmo.

FIGURA 7. algoritmo per i test di laboratorio raccomandati per lo screening prenatale della colonizzazione da streptococco di gruppo B (SGB) *

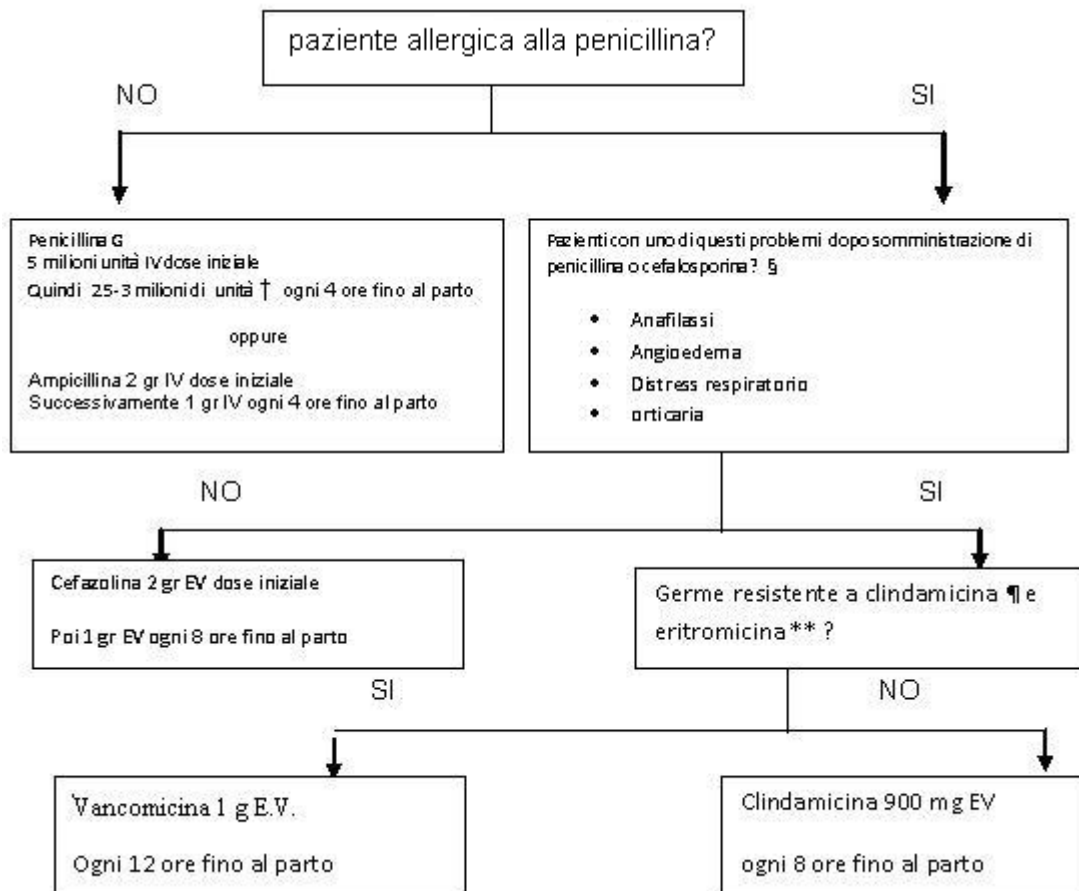


* vedi i box 1-3 per i dettagli sul trattamento dei campioni e i test di sensibilità antimicrobica

† può essere effettuata inoculazione diretta in un terreno appropriato in aggiunta a una cultura arricchita.

L'inoculazione diretta non dovrebbe essere usata come solo mezzo di identificazione dello SGB

Figura 8. Raccomandazioni per la profilassi antibiotica intrapartum per la prevenzione della malattia da streptococco B (SGB) ad esordio precoce. *



Abbreviazione: EV = per via endovenosa.

* Agenti a spettro più ampio, compreso un agente attivo contro SGB, potrebbero essere necessari per il trattamento di corionamnionite.

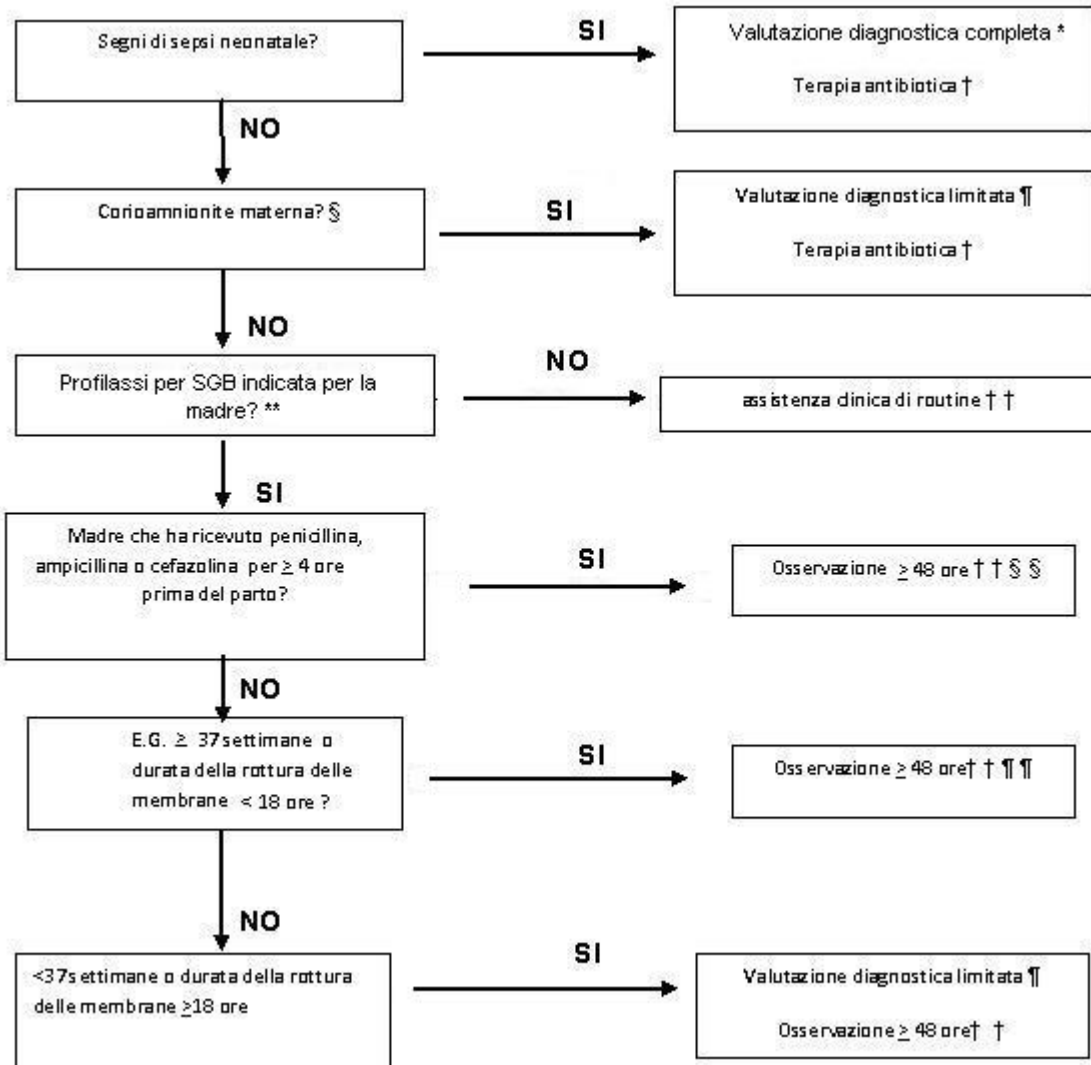
† dosi da 2,5 a 3,0 milioni di unità sono accettabili per le dosi somministrate ogni 4 ore seguenti la dose iniziale. La scelta della dose all'interno di tale intervallo dovrebbe essere guidata dalla pronta disponibilità di formulazioni di penicillina G, per ridurre la necessità per le farmacie di preparare dosi speciali.

§ pazienti allergiche alla penicillina con una storia di anafilassi, angioedema, difficoltà respiratoria, orticaria a seguito della somministrazione di penicillina o di una cefalosporina sono considerati ad alto rischio di anafilassi e non devono ricevere penicillina, ampicillina o cefazolina per la profilassi intrapartum SGB. Per pazienti allergiche alla penicillina che non hanno una storia di quelle reazioni, la cefazolina è l'agente preferito, perché i dati farmacologici suggeriscono che raggiunge concentrazioni intraamniotiche efficaci. Vancomicina e clindamicina dovrebbero essere riservate alle donne allergiche alla penicillina ad alto rischio di anafilassi.

¶ Se i laboratori sono adeguati, dovrebbero essere effettuati test di sensibilità alla clindamicina e eritromicina (riquadro 3) sullo SGB isolato in epoca prenatale da donne allergiche alla penicillina ad alto rischio di anafilassi. Se non si eseguono test di sensibilità, o i risultati non sono disponibili al momento del parto, la vancomicina è l'agente preferito per la profilassi intrapartum contro lo SGB per le donne allergiche alla penicillina ad alto rischio di anafilassi.

** La resistenza all'eritromicina è spesso ma non sempre associata alla resistenza alla clindamicina. Se un germe isolato è resistente all'eritromicina, potrebbe avere resistenza indotta alla clindamicina, anche se sembra sensibile alla (di) clindamicina. Se uno SGB isolato è sensibile alla clindamicina, resistente alla eritromicina, e le prove per la resistenza indotta alla clindamicina sono state eseguite e sono negative (nessuna resistenza inducibile), allora la clindamicina può essere utilizzata per la profilassi intrapartum contro lo SGB invece della vancomicina.

Figura 9. Algoritmo per la prevenzione secondaria della malattia da streptococco di gruppo B (SGB) ad esordio precoce nei neonati



* La valutazione diagnostica completa comprende emocoltura, un esame emocromocitometrico completo (CBC) con formula leucocitaria e conta piastrinica, radiografia del torace (se sono presenti anomalie respiratorie), e la puntura lombare (se il paziente è stabile abbastanza da tollerare la procedura e si sospetta una sepsi).

† La terapia antibiotica dovrebbe essere orientata verso le più comuni cause di infezione neonatale, includendo l'ampicillina per via endovenosa per SGB e la copertura per gli altri organismi (tra cui l'Escherichia coli e di altri patogeni gram-negativi) e dovrebbe tener conto dei modelli locali di resistenza agli antibiotici.

§ La consultazione con gli ostetrici è importante per determinare il livello di sospetto clinico per corionamnionite. La corionamnionite viene diagnosticata clinicamente e alcuni segni sono aspecifici.

¶¶ La valutazione limitata comprende emocoltura (alla nascita) e CBC con formula leucocitaria e piastrine (alla nascita e / o a 6-12 ore di vita).

** Vedi tabella 3 per le indicazioni per la profilassi intrapartum contro lo SGB.

†† Se i segni di infezione si sviluppano deve essere condotta una completa valutazione diagnostica e iniziata la terapia antibiotica.

§§ Se ≥ 37 settimane di gestazione, l'osservazione si può effettuare a casa dopo 24 ore se gli altri criteri di dimissione sono stati rispettati, l'accesso all'assistenza medica è prontamente disponibile, ed è presente una persona in grado di rispettare pienamente le istruzioni per l'osservazione a casa. Se una di queste condizioni non è soddisfatta, il bambino deve essere osservato in ospedale per almeno 48 ore e fino a quando i criteri di dimissibilità non sono realizzati.

¶¶ Alcuni esperti consigliano un emocromo con formula leucocitaria e piastrine all'età di 6-12 ore.

Bibliografia

1. Baker CJ, Barrett FF, Gordon RC, Yow MD. Suppurative meningitis due to streptococci of Lancefield group B: a study of 33 infants. *J Pediatr* 1973;82:724--9.
2. Barton LL, Feigin RD, Lins R. Group B beta hemolytic streptococcal meningitis in infants. *J Pediatr* 1973;82:719--23.
3. Franciosi RA, Knostman JD, Zimmerman RA. Group B streptococcal neonatal and infant infections. *J Pediatr* 1973;82:707--18.
4. McCracken GH, Jr. Group B streptococci: the new challenge in neonatal infections. *J Pediatr* 1973;82:703--6.
5. Baker CJ, Barrett FF. Group B streptococcal infections in infants. The importance of the various serotypes. *JAMA* 1974;230:1158--60.
6. Allardice JG, Baskett TF, Seshia MM, Bowman N, Malazdrewicz R. Perinatal group B streptococcal colonization and infection. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:617--20.
7. Boyer KM, Gotoff SP. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. *N Engl J Med* 1986;314:1665--9.
8. Lim DV, Morales WJ, Walsh AF, Kazanis D. Reduction of morbidity and mortality rates for neonatal group B streptococcal disease through early diagnosis and chemoprophylaxis. *J Clin Microbiol* 1986;23:489--92.
9. Tuppurainen N, Hallman M. Prevention of neonatal group B streptococcal disease: intrapartum detection and chemoprophylaxis of heavily colonized parturients. *Obstet Gynecol* 1989;73:583--7.
10. Garland SM, Fliegner JR. Group B *Streptococcus* (GBS) and neonatal infections: the case for intrapartum chemoprophylaxis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1991;31:119--22.
11. Matorras R, Garca-Perea A, Omeaca F, Diez-Enciso M, Madero R, Usandizaga JA. Intrapartum chemoprophylaxis of early-onset group B streptococcal disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;40:57--62.
12. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion. Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. Number 173, June 1996. Committee on Obstetric Practice. American College of Obstetrics and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 1996;54:197--205.
13. [CDC. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. MMWR 1996;45\(No. RR-7\).](#)
14. American Academy of Pediatrics. Revised guidelines for prevention of early-onset group B streptococcal (GBS) infection. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. *Pediatrics* 1997;99:489--96.
15. [CDC. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC. MMWR 2002;51\(No. RR-11\).](#)
16. Zangwill KM, Schuchat A, Wenger JD. Group B streptococcal disease in the United States, 1990: report from a multistate active surveillance system. In *Surveillance Summaries*, November 20, 1992. *MMWR* 1992;41:25--32.
17. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB, et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 2000;342:15--20.
18. [CDC. Perinatal group B streptococcal disease after universal screening recommendations---United States, 2003--2005. MMWR 2007;56:701--5.](#)
19. Phares CR, Lynfield R, Farley MM, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999--2005. *JAMA* 2008;299:2056--65.
20. [CDC. Trends in perinatal group B streptococcal disease---United States, 2000--2006. MMWR 2009;58:109--12.](#)
21. Pass MA, Gray BM, Dillon HC, Jr. Puerperal and perinatal infections with group B streptococci. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:147--52.
22. Braun TI, Pinover W, Sih P. Group B streptococcal meningitis in a pregnant woman before the onset of labor. *Clin Infect Dis* 1995;21:1042--3.
23. Strasberg GD. Postpartum group B streptococcal endocarditis associated with mitral valve prolapse. *Obstet Gynecol* 1987;70(3 Pt 2):485--7.
24. Aharoni A, Potasman I, Levitan Z, Golan D, Sharf M. Postpartum maternal group B streptococcal meningitis. *Rev Infect Dis* 1990;12:273--6.
25. Yancey MK, Duff P, Clark P, Kurtzer T, Frentzen BH, Kubilis P. Peripartum infection associated with vaginal group B streptococcal colonization. *Obstet Gynecol* 1994;84:816--9.
26. Krohn MA, Hillier SL, Baker CJ. Maternal peripartum complications associated with vaginal group B streptococci colonization. *J Infect Dis* 1999;179:1410--5.
27. Shimoni Z, Ben David M, Niven MJ. Postpartum group B streptococcal tricuspid valve endocarditis. *Isr Med Assoc J* 2006;8:883--4.
28. Locksmith GJ, Clark P, Duff P. Maternal and neonatal infection rates with three different protocols for prevention of group B streptococcal disease. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:416--22.
29. Jordan HT, Farley MM, Craig A, et al. Revisiting the need for vaccine prevention of late-onset neonatal group B streptococcal disease: a multistate, population-based analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:1057--64.
30. CDC. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, Group B *Streptococcus*, 2008. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2009. Available at <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/surveys/gbs08.html>.
31. Baker CJ. Early onset group B streptococcal disease. *J Pediatr* 1978;93:124--5.
32. Desa DJ, Trevenen CL. Intrauterine infections with group B beta-haemolytic streptococci. *Br J Obstet Gynaecol* 1984;91:237--9.
33. Katz V, Bowes WA Jr. Perinatal group B streptococcal infections across intact amniotic membranes. *J Reprod Med* 1988;33:445--9.
34. Boyer KM, Gotoff SP. Strategies for chemoprophylaxis of GBS early-onset infections. *Antibiot Chemother* 1985;35:267--80.
35. National Institutes of Health. Summary of the workshop on perinatal infections due to group B *Streptococcus*. *J Infect Dis* 1977;136:137--52.
36. Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP. The epidemiology of group B streptococcal colonization in pregnancy. *Vaginal Infections and Prematurity Study Group*. *Obstet Gynecol* 1991;77:604--10.
37. Yancey MK, Schuchat A, Brown LK, Ventura VL, Markenson GR. The accuracy of late antenatal screening cultures in predicting genital group B streptococcal colonization at delivery. *Obstet Gynecol* 1996;88:811--5.

38. Campbell JR, Hillier SL, Krohn MA, Ferrieri P, Zaleznik DF, Baker CJ. Group B streptococcal colonization and serotype-specific immunity in pregnant women at delivery. *Obstet Gynecol* 2000 Oct;96(4):498--503.
39. Lewin EB, Amstey MS. Natural history of group B *Streptococcus* colonization and its therapy during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139:512--5.
40. Hoogkamp-Korstanje JA, Gerards LJ, Cats BP. Maternal carriage and neonatal acquisition of group B streptococci. *J Infect Dis* 1982;145:800--3.
41. Hansen SM, Uldbjerg N, Kilian M, Sorensen UB. Dynamics of *Streptococcus agalactiae* colonization in women during and after pregnancy and in their infants. *J Clin Microbiol* 2004;42:83--9.
42. Cheng PJ, Chueh HY, Liu CM, Hsu JJ, Hsieh TT, Soong YK. Risk factors for recurrence of group B *Streptococcus* colonization in a subsequent pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008;111:704--9.
43. Turrentine MA, Ramirez MM. Recurrence of group B streptococci colonization in subsequent pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008;112(2 Pt 1):259--64.
44. Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP, et al. Colonization with group B streptococci in pregnancy and adverse outcome. VIP Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1354--60.
45. Yancey MK, Duff P, Kubilis P, Clark P, Frentzen BH. Risk factors for neonatal sepsis. *Obstet Gynecol* 1996;87:188--94.
46. Liston TE, Harris RE, Foshee S, Null DM, Jr. Relationship of neonatal pneumonia to maternal urinary and neonatal isolates of group B streptococci. *South Med J* 1979;72:1410--2.
47. Wood EG, Dillon HC, Jr. A prospective study of group B streptococcal bacteriuria in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:515--20.
48. Persson K, Bjerre B, Elfstrom L, Polberger S, Forsgren A. Group B streptococci at delivery: high count in urine increases risk for neonatal colonization. *Scand J Infect Dis* 1986;18:525--31.
49. Persson K, Christensen KK, Christensen P, Forsgren A, Jorgensen C, Persson PH. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy with special reference to group B streptococci. *Scand J Infect Dis* 1985;17:195--9.
50. Heath PT, Balfour GF, Tighe H, Verlander NQ, Lamagni TL, Efstratiou A. Group B streptococcal disease in infants: a case control study. *Arch Dis Child* 2009;94:674--80.
51. Baker CJ, Edwards MS, Kasper DL. Role of antibody to native type III polysaccharide of group B *Streptococcus* in infant infection. *Pediatrics* 1981;68:544--9.
52. Boyer KM, Gadzala CA, Burd LI, Fisher DE, Paton JB, Gotoff SP. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. I. Epidemiologic rationale. *J Infect Dis* 1983;148:795--801.
53. Schuchat A, Oxtoby M, Cochi S, Sikes RK, Hightower A, Plikaytis B, et al. Population-based risk factors for neonatal group B streptococcal disease: results of a cohort study in metropolitan Atlanta. *J Infect Dis* 1990;162:672--7.
54. Schuchat A, Deaver-Robinson K, Plikaytis BD, Zangwill KM, Mohle-Boetani J, Wenger JD. Multistate case-control study of maternal risk factors for neonatal group B streptococcal disease. The Active Surveillance Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:623--9.
55. Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, et al. Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: a multicenter case-control study. *Pediatrics* 2000;105(1 Pt 1):21--6.
56. Zaleznik DF, Rench MA, Hillier S, et al. Invasive disease due to group B *Streptococcus* in pregnant women and neonates from diverse population groups. *Clin Infect Dis* 2000;30:276--81.
57. Oddie S, Embleton ND. Risk factors for early onset neonatal group B streptococcal sepsis: case-control study. *BMJ (Clinical research ed)* 2002;325(7359):308.
58. Adair CE, Kowalsky L, Quon H, et al. Risk factors for early-onset group B streptococcal disease in neonates: a population-based case-control study. *CMAJ* 2003;169:198--203.
59. Carstensen H, Christensen KK, Grennert L, Persson K, Polberger S. Early-onset neonatal group B streptococcal septicaemia in siblings. *J Infect* 1988;17:201--4.
60. Christensen KK, Dahlander K, Linden V, Svenningsen N, Christensen P. Obstetrical care in future pregnancies after fetal loss in group B streptococcal septicemia. A prevention program based on bacteriological and immunological follow-up. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1981;12:143--50.
61. Faxelius G, Bremme K, Kvist-Christensen K, Christensen P, Ringertz S. Neonatal septicemia due to group B streptococci---perinatal risk factors and outcome of subsequent pregnancies. *J Perinat Med* 1988;16:423--30.
62. Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, et al. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *N Engl J Med* 2002;347:233--9.
63. Adams WG, Kinney JS, Schuchat A, et al. Outbreak of early onset group B streptococcal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:565--70.
64. Gibbs RS, Schrag S, Schuchat A. Perinatal infections due to group B streptococci. *Obstet Gynecol* 2004;104(5 Pt 1):1062--76.
65. Boulvain M, Stan C, Irion O. Membrane sweeping for induction of labour. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2005(1):CD000451.
66. Heinemann J, Gillen G, Sanchez-Ramos L, Kaunitz A. Do mechanical methods of cervical ripening increase infectious morbidity? A systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:177--87.
67. Easmon CS, Hastings MJ, Deeley J, Bloxham B, Rivers RP, Marwood R. The effect of intrapartum chemoprophylaxis on the vertical transmission of group B streptococci. *Br J Obstet Gynaecol* 1983;90:633--5.
68. 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.
69. Weeks JW, Myers SR, Lasher L, Goldsmith J, Watkins C, Gall SA. Persistence of penicillin G benzathine in pregnant group B *Streptococcus* carriers. *Obstet Gynecol* 1997;90:240--3.
70. Bland ML, Vermillion ST, Soper DE. Late third-trimester treatment of rectovaginal group B streptococci with benzathine penicillin G. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:372--6.
71. Baecher L, Grobman W. Prenatal antibiotic treatment does not decrease group B *Streptococcus* colonization at delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;101:125--8.
72. Taha TE, Biggar RJ, Broadhead RL, et al. Effect of cleansing the birth canal with antiseptic solution on maternal and newborn morbidity and mortality in Malawi: clinical trial. *BMJ (Clinical research ed)* 1997;315(7102):216--9; discussion 20.

73. Facchinetti F, Piccinini F, Mordini B, Volpe A. Chlorhexidine vaginal flushings versus systemic ampicillin in the prevention of vertical transmission of neonatal group B *Streptococcus*, at term. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11:84--8.
74. Stade B, Shah V, Ohlsson A. Vaginal chlorhexidine during labour to prevent early-onset neonatal group B streptococcal infection. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2004(3):CD003520.
75. Bakr AF, Karkour T. Effect of predelivery vaginal antisepsis on maternal and neonatal morbidity and mortality in Egypt. *J Women's Health* 2005;14:496--501.
76. Cutland CL, Madhi SA, Zell ER, et al. Chlorhexidine maternal-vaginal and neonate body wipes in sepsis and vertical transmission of pathogenic bacteria in South Africa: a randomised, controlled trial. *Lancet* 374 (9705):1909--1916.
77. Saleem S, Rouse D, McClure E, et al. Chlorhexidine vaginal and infant wipes to reduce perinatal mortality and morbidity: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010;115:1225--32.
78. Edwards RK, Clark P, Sstrom CL, Duff P. Intrapartum antibiotic prophylaxis 1: relative effects of recommended antibiotics on gram-negative pathogens. *Obstet Gynecol* 2002;100:534--9.
79. Bray RE, Boe RW, Johnson WL. Transfer of ampicillin into fetus and amniotic fluid from maternal plasma in late pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1966;96:938--42.
80. Bloom SL, Cox SM, Bawdon RE, Gilstrap LC. Ampicillin for neonatal group B streptococcal prophylaxis: how rapidly can bactericidal concentrations be achieved? *Am J Obstet Gynecol* 1996;175(4 Pt 1):974--6.
81. Colombo DF, Lew JL, Pedersen CA, Johnson JR, Fan-Havard P. Optimal timing of ampicillin administration to pregnant women for establishing bactericidal levels in the prophylaxis of group B *Streptococcus*. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:466--70.
82. Fossieck B, Parker RH. Neurotoxicity during intravenous infusion of penicillin. A review. *J Clin Pharmacol* 1974;14:504--12.
83. Chow KM, Hui AC, Szeto CC. Neurotoxicity induced by beta-lactam antibiotics: from bench to bedside. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:649--53.
84. Illuzzi JL, Bracken MB. Duration of intrapartum prophylaxis for neonatal group B streptococcal disease: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2006;108:1254--65.
85. Barber EL, Zhao G, Buhimschi IA, Illuzzi JL. Duration of intrapartum prophylaxis and concentration of penicillin G in fetal serum at delivery. *Obstet Gynecol* 2008;112(2 Pt 1):265--70.
86. de Cueto M, Sanchez MJ, Sampedro A, Miranda JA, Herruzo AJ, Rosa-Fraile M. Timing of intrapartum ampicillin and prevention of vertical transmission of group B *Streptococcus*. *Obstet Gynecol* 1998;91:112--4.
87. Fiore Mitchell T, Pearlman MD, Chapman RL, Bhatt-Mehta V, Faix RG. Maternal and transplacental pharmacokinetics of cefazolin. *Obstet Gynecol* 2001;98:1075--9.
88. Allegaert K, van Mieghem T, Verbesselt R, et al. Cefazolin pharmacokinetics in maternal plasma and amniotic fluid during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:170 e1--7.
89. Popovic J, Grujic Z, Sabo A. Influence of pregnancy on ceftriaxone, cefazolin and gentamicin pharmacokinetics in caesarean vs. non-pregnant sectioned women. *J Clin Pharm Ther* 2007;32:595--602.
90. Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med* 2001;345:804--9.
91. Pacifici GM. Placental transfer of antibiotics administered to the mother: a review. *Int J Clin Pharm Ther* 2006;44:57--63.
92. Laiprasert J, Klein K, Mueller BA, Pearlman MD. Transplacental passage of vancomycin in noninfected term pregnant women. *Obstet Gynecol* 2007;109:1105--10.
93. Philipson A. Pharmacokinetics of antibiotics in pregnancy and labour. *Clin Pharmacokinet* 1979;4:297--309.
94. Philipson A, Sabath LD, Charles D. Transplacental passage of erythromycin and clindamycin. *N Engl J Med* 1973;288:1219--21.
95. Muller A, Mouton J, Oostvogel P, et al. Pharmacokinetics of clindamycin in pregnant women in the peripartum period. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:2175--81.
96. Petri W. Penicillins, Cephalosporins, and other B-lactam antibiotics. In: Brunton L, Lazo J, Parker K, eds. *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 11th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2006.
97. Pylipow M, Gaddis M, Kinney JS. Selective intrapartum prophylaxis for group B *Streptococcus* colonization: management and outcome of newborns. *Pediatrics* 1994;93:631--5.
98. Dunn AB, Blomquist J, Khouzami V. Anaphylaxis in labor secondary to prophylaxis against group B *Streptococcus*. A case report. *J Reprod Med* 1999;44:381--4.
99. Gei AF, Pacheco LD, Vanhook JW, Hankins GD. The use of a continuous infusion of epinephrine for anaphylactic shock during labor. *Obstet Gynecol* 2003;102:1332--5.
100. Sheikh J. Intrapartum anaphylaxis to penicillin in a woman with rheumatoid arthritis who had no prior penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:287--9.
101. Chaudhuri K, Gonzales J, Jesurun CA, Ambat MT, Mandal-Chaudhuri S. Anaphylactic shock in pregnancy: a case study and review of the literature. *Int J Obstet Anesth* 2008;17:350--7.
102. Van Dyke MK, Phares CR, Lynfield R, et al. Evaluation of universal antenatal screening for group B *Streptococcus*. *N Engl J Med* 2009;360:2626--36.
103. Schatz M, Zeiger R, Falkoff R, et al. Asthma and allergic diseases during pregnancy. In: Adkinson N, Bochner B, Busse W, Holgate S, Simons F, eds. *Middleton's allergy: principles and practice*. 7th ed. Maryland Heights, MO: Mosby; 2008:1423--33.
104. Jaureguy F, Carton M, Panel P, Foucaud P, Butel MJ, Doucet-Populaire F. Effects of intrapartum penicillin prophylaxis on intestinal bacterial colonization in infants. *J Clin Microbiol* 2004;42:5184--8.
105. Chen KT, Puopolo KM, Eichenwald EC, Onderdonk AB, Lieberman E. No increase in rates of early-onset neonatal sepsis by antibiotic-resistant group B *Streptococcus* in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1167--71.
106. Borchardt SM, DeBusscher JH, Tallman PA, et al. Frequency of antimicrobial resistance among invasive and colonizing group B streptococcal isolates. *BMC Infect Dis* 2006;6:57.
107. Chohan L, Hollier LM, Bishop K, Kilpatrick CC. Patterns of antibiotic resistance among group B *Streptococcus* isolates: 2001--2004. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2006;57492.
108. Castor ML, Whitney CG, Como-Sabetti K. Antibiotic resistance patterns in invasive group B streptococcal isolates. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2008;727505.
109. Panda B, Iruetagoiena I, Stiller R, Panda A. Antibiotic resistance and penicillin tolerance in ano-vaginal group B streptococci. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22:111--4.

110. Kimura K, Suzuki S, Wachino J, et al. First molecular characterization of group B streptococci with reduced penicillin susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2890--7.
111. Dahesh S, Hensler ME, Van Sorge NM, et al. Point mutation in the group B streptococcal pbp2x gene conferring decreased susceptibility to beta-lactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2915--8.
112. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. CLSI M100-S20. Wayne, PA; 2010.
113. Baker CJ, Rench MA, Edwards MS, Carpenter RJ, Hays BM, Kasper DL. Immunization of pregnant women with a polysaccharide vaccine of group B *Streptococcus*. *N Engl J Med* 1988;319:1180--5.
114. Schuchat A, Wenger JD. Epidemiology of group B streptococcal disease: risk factors, prevention strategies, and vaccine development. *Epidemiol Rev* 1994;16:374--402.
115. Baker CJ, Kasper DL. Correlation of maternal antibody deficiency with susceptibility to neonatal group B streptococcal infection. *N Engl J Med* 1976 Apr 1;294:753--6.
116. Baker CJ, Edwards MS. Group B streptococcal conjugate vaccines. *Arch Dis Child* 2003;88:375--8.
117. Heath PT, Feldman RG. Vaccination against group B *Streptococcus*. *Expert Review of Vaccines* 2005;4:207--18.
118. Edwards MS. Group B streptococcal conjugate vaccine: a timely concept for which the time has come. *Human Vaccines* 2008;4:444--8.
119. Kasper DL, Paoletti LC, Wessels MR, et al. Immune response to type III group B streptococcal polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine. *J Clin Invest* 1996;98:2308--14.
120. Baker CJ, Paoletti LC, Wessels MR, et al. Safety and immunogenicity of capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccines for group B streptococcal types Ia and Ib. *J Infect Dis* 1999;179:142--50.
121. Baker CJ, Paoletti LC, Rench MA, et al. Use of capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine for type II group B *Streptococcus* in healthy women. *J Infect Dis* 2000;182:1129--38.
122. Hillier S, Ferris D, Fine D, Ferrieri P, et al. Women receiving group B *Streptococcus* serotype III tetanus toxoid (GBS III-TT) vaccine have reduced vaginal and rectal acquisition of GBS type III [Presentation]. Annual meeting of the Infectious Diseases Society of America, Philadelphia, Pennsylvania; October 20--November 1, 2009.
123. Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, et al. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes: a randomized controlled trial. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *JAMA* 1997;278:989--95.
124. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin number 47, October 2003: prophylactic antibiotics in labor and delivery. *Obstet Gynecol* 2003;102:875--82.
125. Owen J, Groome LJ, Hauth JC. Randomized trial of prophylactic antibiotic therapy after preterm amnion rupture. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:976--81.
126. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet* 2001;357(9261):979--88.
127. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet* 2001;357(9261):989--94.
128. Kenyon S, Pike K, Jones DR, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet* 2008;372(9646):1319--27.
129. Moller M, Thomsen AC, Borch K, Dinesen K, Zdravkovic M. Rupture of fetal membranes and premature delivery associated with group B streptococci in urine of pregnant women. *Lancet* 1984;2(8394):69--70.
130. McKenna DS, Matson S, Northern I. Maternal group B streptococcal (GBS) genital tract colonization at term in women who have asymptomatic GBS bacteriuria. *Infectious diseases in Obstet Gynecol* 2003;11(4):203--7.
131. Hall RT, Barnes W, Krishnan L, Harris DJ, Rhodes PG, Faye J, et al. Antibiotic treatment of parturient women colonized with group B streptococci. *Am J Obstet Gynecol* 1976;124:630--4.
132. Gardner SE, Yow MD, Leeds LJ, Thompson PK, Mason EO Jr, Clark DJ. Failure of penicillin to eradicate group B streptococcal colonization in the pregnant woman. A couple study. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:1062--5.
133. Edwards RK, Clark P, Duff P. Intrapartum antibiotic prophylaxis 2: positive predictive value of antenatal group B streptococci cultures and antibiotic susceptibility of clinical isolates. *Obstet Gynecol* 2002;100:540--4.
134. Centelles-Serrano MJ, Perez-Moreno MO, Llovet-Lombarte MI, Cortell-Ortola M, Jordi-Baiges AM, Buj-Gonzalez JI. [Effectiveness of systematic investigation for group B *Streptococcus* in urine samples to identify colonized pregnant women]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009;27:394--8.
135. Weng C, Korgenski K, Sheng X, Byington C. Pregnancy outcomes in women with group B streptococcal bacteriuria. Annual Meeting of the Pediatric Academic Societies, Vancouver, Canada; May 1--4, 2010.
136. McCarter YS, Burd EM, Hall GS, Zervos M. *Cumitech 2C: laboratory diagnosis of urinary tract infections*. Washington, DC: ASM Press; 2009.
137. Lin K, Fajardo K. Screening for asymptomatic bacteriuria in adults: evidence for the U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008;149:W20--4.
138. Ramus R, McIntire D, Wendell GJ. Antibiotic chemoprophylaxis for group B strep is not necessary with elective cesarean section at term [Abstract]. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(Suppl):85.
139. Hakansson S, Axemo P, Bremme K, et al. Group B streptococcal carriage in Sweden: a national study on risk factors for mother and infant colonisation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:50--8.
140. Boyer KM, Gadzala CA, Kelly PD, Burd LI, Gotoff SP. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. II. Predictive value of prenatal cultures. *J Infect Dis* 1983;148:802--9.
141. Badri MS, Zawaneh S, Cruz AC, Mantilla G, Baer H, Spellacy WN, et al. Rectal colonization with group B *Streptococcus*: relation to vaginal colonization of pregnant women. *J Infect Dis* 1977;135:308--12.
142. Dillon HC, Gray E, Pass MA, Gray BM. Anorectal and vaginal carriage of group B streptococci during pregnancy. *J Infect Dis* 1982;145:794--9.
143. Philipson EH, Palermino DA, Robinson A. Enhanced antenatal detection of group B *Streptococcus* colonization. *Obstet Gynecol* 1995;85:437--9.

144. Platt MW, McLaughlin JC, Gilson GJ, Wellhoner MF, Nims LJ. Increased recovery of group B *Streptococcus* by the inclusion of rectal culturing and enrichment. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995;21:65--8.
145. Quinlan JD, Hill DA, Maxwell BD, Boone S, Hoover F, Lense JJ. The necessity of both anorectal and vaginal cultures for group B *Streptococcus* screening during pregnancy. *J Fam Pract* 2000;49:447--8.
146. Kovavisarath E, Sa-adying W, Kanjanahareutai S. Comparison of combined vaginal-anorectal, vaginal and anorectal cultures in detecting of group B streptococci in pregnant women in labor. *Journal of the Medical Association of Thailand [Chotmaihet thangphaet]* 2007;90:1710--4.
147. Orafu C, Gill P, Nelson K, Hecht B, Hopkins M. Perianal versus anorectal specimens: is there a difference in group B streptococcal detection? *Obstet Gynecol* 2002;99:1036--9.
148. Jamie WE, Edwards RK, Duff P. Vaginal-perianal compared with vaginal-rectal cultures for identification of group B streptococci. *Obstet Gynecol* 2004;104(5 Pt 1):1058--61.
149. Mercer BM, Taylor MC, Fricke JL, Baselski VS, Sibai BM. The accuracy and patient preference for self-collected group B *Streptococcus* cultures. *American journal of Obstet Gynecol* 1995;173:1325--8.
150. Molnar P, Biringer A, McGeer A, McIsaac W. Can pregnant women obtain their own specimens for group B *Streptococcus*? A comparison of maternal versus physician screening. The Mount Sinai GBS Screening Group. *Fam Pract* 1997;14:403--6.
151. Price D, Shaw E, Howard M, Zazulak J, Waters H, Kaczorowski J. Self-sampling for group B *Streptococcus* in women 35 to 37 weeks pregnant is accurate and acceptable: a randomized cross-over trial. *J Obstet Gynaecol Can* 2006;28:1083--8.
152. Arya A, Cryan B, O'Sullivan K, Greene RA, Higgins JR. Self-collected versus health professional-collected genital swabs to identify the prevalence of group B *Streptococcus*: a comparison of patient preference and efficacy. *Eur J Obstet, Gynecol Reprod Biol* 2008;139:43--5.
153. Teese N, Hennessey D, Pearce C, Kelly N, Garland S. Screening protocols for group B *Streptococcus*: are transport media appropriate? *Infect Dis Obstet Gynecol* 2003;11:199--202.
154. Crisp BJ, Yancey MK, Uyehara C, Nauschuetz WF. Effect of delayed inoculation of selective media in antenatal detection of group B streptococci. *Obstet Gynecol* 1998;92:923--5.
155. Ostroff RM, Steaffens JW. Effect of specimen storage, antibiotics, and feminine hygiene products on the detection of group B *Streptococcus* by culture and the strep B OIA test. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995;22:253--9.
156. Stoner KA, Rabe LK, Hillier SL. Effect of transport time, temperature, and concentration on the survival of group B streptococci in Amies transport medium. *J Clin Microbiol* 2004;42:5385--7.
157. Rosa-Fraile M, Camacho-Munoz E, Rodriguez-Granger J, Liebana-Martos C. Specimen storage in transport medium and detection of group B streptococci by culture. *J Clin Microbiol* 2005;43:928--30.
158. Baker CJ, Clark DJ, Barrett FF. Selective broth medium for isolation of group B streptococci. *Appl Microbiol* 1973;26:884--5.
159. Altaie SS, Dryja D. Detection of group B *Streptococcus*. Comparison of solid and liquid culture media with and without selective antibiotics. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1994;18:141--4.
160. Fenton LJ, Harper MH. Evaluation of colistin and nalidixic acid in Todd-Hewitt broth for selective isolation of group B streptococci. *J Clin Microbiol* 1979;9:167--9.
161. MacFaddin J. Media for isolation-cultivation-identification-maintenance of medical bacteria. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1985.
162. de la Rosa M, Perez M, Carazo C, Pareja L, Peis JI, Hernandez F. New Granada medium for detection and identification of group B streptococci. *J Clin Microbiol* 1992 Apr;30:1019--21.
163. Rosa-Fraile M, Rodriguez-Granger J, Haidour-Benamin A, Cuerva J, Sampedro A. Granadaene: proposed structure of the group B *Streptococcus* polyenic pigment. *Appl Environ Microbiol* 2006;72:6367--70.
164. Church DL, Baxter H, Lloyd T, Miller B, Elsayed S. Evaluation of StrepB carrot broth versus Lim broth for detection of group B *Streptococcus* colonization status of near-term pregnant women. *J Clin Microbiol* 2008;46:2780--2.
165. Martinho F, Prieto E, Pinto D, et al. Evaluation of liquid biphasic Granada medium and instant liquid biphasic Granada medium for group B *Streptococcus* detection. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26:69--71.
166. Adler A, Block C, Engelstein D, Hochner-Celnikier D, Drai-Hassid R, Moses AE. Culture-based methods for detection and identification of *Streptococcus agalactiae* in pregnant women---what are we missing? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:241--3.
167. Smith D, Perry J, Laine L, Galloway A, Gould FK. Comparison of BD GeneOhm real-time polymerase chain reaction with chromogenic and conventional culture methods for detection of group B *Streptococcus* in clinical samples. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;61:369--72.
168. Carvalho MD, Facklam R, Jackson D, Beall B, McGee L. Evaluation of three commercial broth media for pigment detection and identification of group B streptococci (GBS), *Streptococcus agalactiae*. *J Clin Microbiol* 2009;47:4161--3.
169. Wilkinson HW. CAMP-disk test for presumptive identification of group B streptococci. *J Clin Microbiol* 1977;6:42--5.
170. Guerrero C, Martinez J, Menasalvas A, Blazquez R, Rodriguez T, Segovia M. Use of direct latex agglutination testing of selective broth in the detection of group B streptococcal carriage in pregnant women. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:61--2.
171. Votava M, Tejkalov M, Drbkov M, Unzeitig V, Braveny I. Use of GBS media for rapid detection of group B streptococci in vaginal and rectal swabs from women in labor. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:120--2.
172. Tazi A, Reglier-Poupet H, Dautezac F, Raymond J, Poyart C. Comparative evaluation of Strepto B ID chromogenic medium and Granada media for the detection of group B *Streptococcus* from vaginal samples of pregnant women. *J Microbiol Methods* 2008;73:263--5.
173. Ryan KM, Lencki SG, Elder BL, Northern WI, Khamis HJ, Bofill JA. DNA probe for beta-hemolytic group B *Streptococcus*. Diagnostic accuracy in threatened preterm labor. *J Reprod Med* 1999;44:587--91.
174. Williams-Bouyer N, Reisner BS, Woods GL. Comparison of gen-probe AccuProbe group B *Streptococcus* culture identification test with conventional culture for the detection of group B streptococci in broth cultures of vaginal-anorectal specimens from pregnant women. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;36:159--62.
175. Montague N, Cleary T, Martinez O, Procop G. Detection of group B streptococci in Lim broth by use of group B *Streptococcus* peptide nucleic acid fluorescent in situ hybridization and selective and nonselective agars. *J Clin Microbiol* 2008;46:3470--2.

176. Peltroche-Llacsahuanga H, Fiandaca M, von Oy S, Ltticken R, Haase G. Rapid detection of *Streptococcus agalactiae* from swabs by peptide nucleic acid fluorescence in situ hybridization. *J Med Microbiol* 59:179--84.
177. Goodrich JS, Miller MB. Comparison of culture and 2 real-time polymerase chain reaction assays to detect group B *Streptococcus* during antepartum screening. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007;59:17--22.
178. Block T, Munson E, Culver A, Vaughan K, Hryciuk JE. Comparison of carrot broth- and selective Todd-Hewitt broth-enhanced PCR protocols for real-time detection of *Streptococcus agalactiae* in prenatal vaginal/anorectal specimens. *J Clin Microbiol* 2008;46:3615--20.
179. Davies HD, Miller MA, Faro S, Gregson D, Kehl SC, Jordan JA. Multicenter study of a rapid molecular-based assay for the diagnosis of group B *Streptococcus* colonization in pregnant women. *Clin Infect Dis* 2004;39:1129--35.
180. Aziz N, Baron EJ, D'Souza H, Nourbakhsh M, Druzin ML, Benitz WE. Comparison of rapid intrapartum screening methods for group B streptococcal vaginal colonization. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;18:225--9.
181. Atkins KL, Atkinson RM, Shanks A, Parvin CA, Dunne WM, Gross G. Evaluation of polymerase chain reaction for group B *Streptococcus* detection using an improved culture method. *Obstet Gynecol* 2006;108(3 Pt 1):488--91.
182. Gavino M, Wang E. A comparison of a new rapid real-time polymerase chain reaction system to traditional culture in determining group B *Streptococcus* colonization. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:388 e1--4.
183. Smith D, Perry JD, Laine L, Galloway A, Gould FK. Comparison of BD GeneOhm real-time polymerase chain reaction with chromogenic and conventional culture methods for detection of group B *Streptococcus* in clinical samples. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;61:369--72.
184. Edwards RK, Novak-Weekley SM, Koty PP, Davis T, Leeds LJ, Jordan JA. Rapid group B streptococci screening using a real-time polymerase chain reaction assay. *Obstet Gynecol* 2008;111:1335--41.
185. Money D, Dobson S, Cole L, et al. An evaluation of a rapid real time polymerase chain reaction assay for detection of group B *Streptococcus* as part of a neonatal group B *Streptococcus* prevention strategy. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30:770--5.
186. El Helali N, Nguyen JC, Ly A, Giovangrandi Y, Trinquart L. Diagnostic accuracy of a rapid real-time polymerase chain reaction assay for universal intrapartum group B *Streptococcus* screening. *Clin Infect Dis* 2009;49:417--231.
187. Alfa MJ, Sepehri S, De Gagne P, Helawa M, Sandhu G, Harding GK. Real-time PCR assay provides reliable assessment of intrapartum carriage of group B *Streptococcus*. *J Clin Microbiol* 2010 Jun 30. [Epub ahead of print].
188. Scicchitano L, Bourbeau P. Comparative evaluation of the AccuProbe group B *Streptococcus* culture test, the BD GeneOhm Strep B assay, and culture for detection of group B streptococci in pregnant women. *J Clin Microbiol* 2009;47:3021--3.
189. Baker CJ. Inadequacy of rapid immunoassays for intrapartum detection of group B streptococcal carriers. *Obstet Gynecol* 1996;88:51--5.
190. Thinkhamrop J, Limpongsanurak S, Festin M, et al. Infections in international pregnancy study: performance of the optical immunoassay test for detection of group B *Streptococcus*. *J Clin Microbiol* 2003;41:5288--90.
191. Honest H, Sharma S, Khan K. Rapid tests for group B *Streptococcus* colonization in laboring women: a systematic review. *Pediatrics* 2006;117:1055--66.
192. Daniels J, Gray J, Pattison H, et al. Rapid testing for group B *Streptococcus* during labour: a test accuracy study with evaluation of acceptability and cost-effectiveness. *Health Technol Assess* 2009;13:1--154, iii.
193. Tang P, Ng P, Lum M, et al. Use of the Vitek-1 and Vitek-2 systems for detection of constitutive and inducible macrolide resistance in group B streptococci. *J Clin Microbiol* 2004;42(5):2282--4.
194. Richter S, Howard W, Weinstein M, et al. Multicenter evaluation of the BD Phoenix Automated Microbiology System for antimicrobial susceptibility testing of *Streptococcus* species. *J Clin Microbiol* 2007;45:2863--71.
195. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standard for antimicrobial susceptibility testing, M100--S20. Wayne, PA; 2010.
196. Desjardins M, Delgaty KL, Ramotar K, Seetaram C, Toye B. Prevalence and mechanisms of erythromycin resistance in group A and group B *Streptococcus*: implications for reporting susceptibility results. *J Clin Microbiol* 2004;42:5620--3.
197. Wiswell TE, Stoll BJ, Tuggle JM. Management of asymptomatic, term gestation neonates born to mothers treated with intrapartum antibiotics. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:826--31.
198. Mercer BM, Ramsey RD, Sibai BM. Prenatal screening for group B *Streptococcus*. II. Impact of antepartum screening and prophylaxis on neonatal care. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(3 Pt 1):842--6.
199. Peralta-Carcelen M, Fargason CA Jr, Cliver SP, Cutter GR, Gigante J, Goldenberg RL. Impact of maternal group B streptococcal screening on pediatric management in full-term newborns. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150:802--8.
200. Bromberger P, Lawrence JM, Braun D, Saunders R, Contreras R, Petitti DB. The influence of intrapartum antibiotics on the clinical spectrum of early-onset group B streptococcal infection in term infants. *Pediatrics* 2000;106(2 Pt 1):244--50.
201. Escobar GJ, Li DK, Armstrong MA, et al. Neonatal sepsis workups in infants \geq 2000 grams at birth: a population-based study. *Pediatrics* 2000;106(2 Pt 1):256--63.
202. Pinto NM, Soskolne EI, Pearlman MD, Faix RG. Neonatal early-onset group B streptococcal disease in the era of intrapartum chemoprophylaxis: residual problems. *J Perinatol* 2003;23:265--71.
203. Pulver LS, Hopfenbeck MM, Young PC, Stoddard GJ, Korgenski K, Daly J, et al. Continued early onset group B streptococcal infections in the era of intrapartum prophylaxis. *J Perinatol* 2009;29:20--5.
204. Puopolo KM, Madoff LC, Eichenwald EC. Early-onset group B streptococcal disease in the era of maternal screening. *Pediatrics* 2005;115:1240--6.
205. Visser VE, Hall RT. Lumbar puncture in the evaluation of suspected neonatal sepsis. *J Pediatr* 1980;96:1063--7.
206. Hristeva L, Booy R, Bowler I, Wilkinson AR. Prospective surveillance of neonatal meningitis. *Arch Dis Child* 1993;69(1 Spec No):14--8.
207. Wiswell TE, Baumgart S, Gannon CM, Spitzer AR. No lumbar puncture in the evaluation for early neonatal sepsis: will meningitis be missed? *Pediatrics* 1995;95:803--6.
208. Stoll B, Hansen N, Fanaroff A, et al. To tap or not to tap: high likelihood of meningitis without sepsis among very low birth weight infants. *Pediatrics* 2004;113:1181--6.
209. Ansong A, Smith PB, Benjamin D, Clark R, Li J, Cotten CM, et al. Group B streptococcal meningitis: cerebrospinal fluid parameters in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Early Hum Dev* 2009;85(10 Suppl):S5--7.

210. 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.
211. Dillon HC, Jr., Khare S, Gray BM. Group B streptococcal carriage and disease: a 6-year prospective study. *J Pediatr* 1987;110:31-6.
212. Gilstrap LC, 3rd, Leveno KJ, Cox SM, Burris JS, Mashburn M, Rosenfeld CR. Intrapartum treatment of acute chorioamnionitis: impact on neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:579--83.
213. Ascher DP, Becker JA, Yoder BA, Weisse M, Waecker NJ, Heroman WM, et al. Failure of intrapartum antibiotics to prevent culture-proved neonatal group B streptococcal sepsis. *J Perinatol* 1993;13:212--6.
214. Gibbs RS, Dinsmoor MJ, Newton ER, Ramamurthy RS. A randomized trial of intrapartum versus immediate postpartum treatment of women with intra-amniotic infection. *Obstet Gynecol* 1988;72:823--8.
215. Sperling RS, Ramamurthy RS, Gibbs RS. A comparison of intrapartum versus immediate postpartum treatment of intra-amniotic infection. *Obstet Gynecol* 1987;70:861--5.
216. Lieberman E, Lang JM, Frigoletto F Jr, Richardson DK, Ringer SA, Cohen A. Epidural analgesia, intrapartum fever, and neonatal sepsis evaluation. *Pediatrics* 1997;99:415--9.
217. Safier R, Robins S, Picone C, Tafari N. blood culture screening of newborns at risk for early onset neonatal group B streptococcal disease [Abstract]. Annual meeting of the Pediatric Academic Societies, Baltimore, Maryland; May 4--7, 2002.
218. Hsu KK, Pelton SI, Shapiro DS. Detection of group B streptococcal bacteremia in simulated intrapartum antimicrobial prophylaxis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003;45:23--7.
219. Gerdes JS, Polin RA. Sepsis screen in neonates with evaluation of plasma fibronectin. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:443--6.
220. Greenberg DN, Yoder BA. Changes in the differential white blood cell count in screening for group B streptococcal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:886--9.
221. Ottolini MC, Lundgren K, Mirkinson LJ, Cason S, Ottolini MG. Utility of complete blood count and blood culture screening to diagnose neonatal sepsis in the asymptomatic at risk newborn. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:430--4.
222. Christensen RD, Rothstein G, Hill HR, Hall RT. Fatal early onset group B streptococcal sepsis with normal leukocyte counts. *Pediatr Infect Dis* 1985;4:242--5.
223. Newman TB, Puopolo KM, Wi S, Draper D, Escobar GJ. Interpreting complete blood counts soon after birth in newborns at risk for sepsis. *Pediatrics* 2010. In press.
224. Siegel JD, Cushion NB. Prevention of early-onset group B streptococcal disease: another look at single-dose penicillin at birth. *Obstet Gynecol* 1996;87:692--8.
225. Wendel GD Jr, Leveno KJ, Sanchez PJ, Jackson GL, McIntire DD, Siegel JD. Prevention of neonatal group B streptococcal disease: A combined intrapartum and neonatal protocol. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:618--26.
226. Velaphi S, Siegel JD, Wendel GD Jr, Cushion N, Eid WM, Sanchez PJ. Early-onset group B streptococcal infection after a combined maternal and neonatal group B streptococcal chemoprophylaxis strategy. *Pediatrics* 2003;111:541--7.
227. Matteson KA, Lievens SP, Catanzaro B, Phipps MG. Intrapartum group B streptococci prophylaxis in patients reporting a penicillin allergy. *Obstet Gynecol* 2008;111(2 Pt 1):356--64.
228. Lukacs S, Schuchat A, Schoendorf K. National estimates of newborn sepsis: United States, 1990--2002. Meeting of the Society for Pediatric and Perinatal Epidemiologic Research, Salt Lake City, Utah; June 14--15, 2004.
229. Eberly MD, Rajnik M. The effect of universal maternal screening on the incidence of neonatal early-onset group B streptococcal disease. *Clin Pediatr (Phila)* 2009;48:369--75.
230. US Department of Health and Human Services. Healthy people 2010: understanding and improving health. 2nd ed. United States Government Printing Office; 2000.
231. Cordero L, Sananes M, Ayers LW. Bloodstream infections in a neonatal intensive-care unit: 12 years' experience with an antibiotic control program. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:242--6.
232. Main EK, Slagle T. Prevention of early-onset invasive neonatal group B streptococcal disease in a private hospital setting: the superiority of culture-based protocols. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1344--54.
233. Baltimore RS, Huie SM, Meek JI, Schuchat A, O'Brien KL. Early-onset neonatal sepsis in the era of group B streptococcal prevention. *Pediatrics* 2001;108:1094--8.
234. Edwards RK, Jamie WE, Sterner D, Gentry S, Counts K, Duff P. Intrapartum antibiotic prophylaxis and early-onset neonatal sepsis patterns. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2003;11:221--6.
235. Alarcon A, Pena S, Salas S, Sancha M, Omenaca F. Neonatal early onset *Escherichia coli* sepsis: trends in incidence and antimicrobial resistance in the era of intrapartum antimicrobial prophylaxis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:295--9.
236. Rentz AC, Samore MH, Stoddard GJ, Faix RG, Byington CL. Risk factors associated with ampicillin-resistant infection in newborns in the era of group B streptococcal prophylaxis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:556--60.
237. Sutkin G, Krohn MA, Heine RP, Sweet RL. Antibiotic prophylaxis and non-group B streptococcal neonatal sepsis. *Obstet Gynecol* 2005;105:581--6.
238. Angstetra D, Ferguson J, Giles WB. Institution of universal screening for group B *Streptococcus* (GBS) from a risk management protocol results in reduction of early-onset GBS disease in a tertiary obstetric unit. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007;47:378--82.
239. Puopolo K, Eichenwald E. No change in the incidence of ampicillin-resistant, neonatal, early-onset sepsis over 18 years. *Pediatrics* 2010;125:e1031--8.
240. Isaacs D, Royle JA. Intrapartum antibiotics and early onset neonatal sepsis caused by group B *Streptococcus* and by other organisms in Australia. Australasian Study Group for Neonatal Infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:524--8.
241. Daley AJ, Isaacs D. Ten-year study on the effect of intrapartum antibiotic prophylaxis on early onset group B streptococcal and *Escherichia coli* neonatal sepsis in Australasia. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:630--4.
242. Joseph TA, Pyati SP, Jacobs N. Neonatal early-onset *Escherichia coli* disease: the effect of intrapartum ampicillin. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998 Jan;152:35--40.
243. Towers CV, Carr MH, Padilla G, Asrat T. Potential consequences of widespread antepartal use of ampicillin. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:879--83.
244. Levine EM, Ghai V, Barton JJ, Strom CM. Intrapartum antibiotic prophylaxis increases the incidence of gram-negative neonatal sepsis. *Infectious diseases in Obstet Gynecol* 1999;7:210--3.

245. Bizzarro MJ, Dembry LM, Baltimore RS, Gallagher PG. Changing patterns in neonatal *Escherichia coli* sepsis and ampicillin resistance in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2008 Apr;121:689--96.
246. Stoll BJ, 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--7.
247. Hyde TB, Hilger TM, Reingold A, Farley MM, O'Brien KL, Schuchat A. Trends in incidence and antimicrobial resistance of early-onset sepsis: population-based surveillance in San Francisco and Atlanta. *Pediatrics* 2002 Oct;110:690--5.
248. Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD, et al. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002--2003. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:635--9.
249. Al-Hasan MN, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Antimicrobial resistance trends of *Escherichia coli* bloodstream isolates: a population-based study, 1998--2007. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:169--74.
250. Mercer BM, Carr TL, Beazley DD, Crouse DT, Sibai BM. Antibiotic use in pregnancy and drug-resistant infant sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:816--21.
251. Terrone DA, Rinehart BK, Einstein MH, Britt LB, Martin JN Jr, Perry KG. Neonatal sepsis and death caused by resistant *Escherichia coli*: possible consequences of extended maternal ampicillin administration. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(6 Pt 1):1345--8.
252. Towers CV, Briggs GG. Antepartum use of antibiotics and early-onset neonatal sepsis: the next 4 years. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:495--500.
253. 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.
254. Schrag SJ, Hadler JL, Arnold KE, Martell-Cleary P, Reingold A, Schuchat A. Risk factors for invasive, early-onset *Escherichia coli* infections in the era of widespread intrapartum antibiotic use. *Pediatrics* 2006 ;118:570--6.
255. 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.
256. Balter S, Zell ER, O'Brien KL, et al. Impact of intrapartum antibiotics on the care and evaluation of the neonate. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:853--7.
257. Davis RL, Hasselquist MB, Cardenas V, et al. Introduction of the new Centers for Disease Control and Prevention group B streptococcal prevention guideline at a large West Coast health maintenance organization. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:603--10.
258. American College of Obstetricians and Gynecologists. Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. *Obstet Gynecol* 2002;100:1405--12.
259. Bergqvist G, Holmberg G, Rydner T, Vaclavinkova V. Intrauterine death due to infection with group B Streptococci. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1978;57:127--8.
260. Tolockiene E, Morsing E, Holst E, et al. Intrauterine infection may be a major cause of stillbirth in Sweden. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2001 Jun;80(6):511--8.
261. Gibbs RS. The origins of stillbirth: infectious diseases. *Seminars in perinatology*. 2002 Feb;26(1):75--8.
262. Goldenberg RL, Thompson C. The infectious origins of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 2003 Sep;189(3):861--73.
263. US Department of Health and Human Services. Proposed Healthy People 2020 objectives. Available at <http://www.healthypeople.gov/hp2020/Objectives/TopicAreas.aspx>.
264. Schrag SJ, Whitney CG, Schuchat A. Neonatal group B streptococcal disease: how infection control teams can contribute to prevention efforts. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:473--83.