

Infezione perinatale da Streptococco Gruppo B

Giampiero Capobianco¹, Antonio Balata², Maria Chiara Mannazzu³, Giorgio Olzai³, Claudio Cherchi³, Giuseppe Viridis¹, Francesco Dessole¹, Matteo Busacca¹, Erich Cosmi⁴

¹Clinica Ostetrica e Ginecologica, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Microchirurgiche e Mediche, Università degli Studi di Sassari

²Unità Operativa Complessa di Pediatria e Neonatologia, ASL Olbia

³Neonatologia e TIN, AOU Sassari

⁴Clinica Ostetrica e Ginecologica, Università di Padova

Proceedings

Articoli Selezionati del "3° Convegno Pediatrico del Medio Campidano" · Guspini · 25 Maggio 2013

Guest Editor: Roberto Antonucci

Abstract

The bacterium group B Streptococcus (GBS) is the leading cause of neonatal bacterial infection in developed countries. GBS is a Gram positive bacterium located primarily in the gastrointestinal tract and genitourinary system. The presentation of GBS neonatal disease includes pneumonia, respiratory distress and meningitis. The newborn is colonized during passage through the birth canal. The mother, when colonized, is usually asymptomatic. GBS is present in the vagina of about 10-15% of women towards the end of pregnancy. During the first 7 days of life (early onset infection) about 3% of the colonized children develop the infection, especially meningitis, that may be fatal or leave sequelae; this infection predominantly results from vertical transmission of GBS from colonized mothers during the intrapartum period. Infection of GBS from one week to 90 days of age (late onset infection) results from transmission after birth. In Italy, according to national guidelines of pregnancy 2011, a culture-based screening approach is performed: all patients are screened for vaginal and rectal GBS between 36 and 37 weeks of gestation and if found positive are then treated with prophylactic antibiotics during labor. Intravenous intrapartum antibiotic prophylaxis (IAP) in women who carry GBS, from the onset of labour until delivery (given ≥ 4 hours before delivery), reduces the risk of early onset neonatal GBS infection from 4.7% to 0.4%. Penicillin G is the antibiotic of choice. In case of penicillin allergy, erythromycin or clindamycin are generally active against GBS and carry no particular risks for the infant.

Keywords

Group B Streptococcus (GBS), neonatal early onset infection, intrapartum antibiotic prophylaxis, Penicillin G, screening, neonatal sepsis.

Corresponding author

Giampiero Capobianco, MD, Ph.D, Gynecologic and Obstetric Clinic, Department of Surgical, Microsurgical and Medical Sciences, University of Sassari, Viale San Pietro 12, 07100, Sassari, Italy; tel.: +39079228482; fax: +39079228265; e-mail: capobia@uniss.it.

How to cite

- Capobianco G, Balata A, Mannazzu MC, Olzai G, Cherchi C, Viridis G, Dessole F, Busacca M, Cosmi E. Infezione perinatale da Streptococco Gruppo B. *J Pediatr Neonat Individual Med.* 2014;3(1):e030105. doi: 10.7363/030105.
- Capobianco G, Balata A, Mannazzu MC, Olzai G, Cherchi C, Viridis G, Dessole F, Busacca M, Cosmi E. [Group B streptococcal perinatal infection]. [Article in Italian]. *J Pediatr Neonat Individual Med.* 2014;3(1):e030105. doi: 10.7363/030105.

Introduzione

Lo Streptococco di gruppo B (*Streptococcus agalactiae*, GBS) è la principale causa di infezione neonatale grave nei Paesi sviluppati. Il neonato è colonizzato durante il passaggio nel canale del parto. Il GBS può essere presente nel tratto gastrointestinale o genitale della donna. L'infezione vaginale nella paziente in gravidanza è, di solito, asintomatica [1-4]. Al contrario, nel neonato l'infezione da GBS può produrre quadri clinici di estrema gravità; nelle forme ad esordio precoce (*early onset disease*) si può avere un quadro di sepsi, di polmonite e, meno frequentemente, di meningite [4]; nelle forme ad esordio tardivo (*late onset disease*), le principali manifestazioni cliniche sono rappresentate dall'osteomielite, dall'artrite settica, dalla cellulite o da altre infezioni localizzate.

Dati epidemiologici

In Italia, uno studio recente eseguito in una popolazione di donne gravide del Nord-Italia ha stimato una prevalenza di colonizzazione vaginale del 17,9% [1].

Circa un terzo dei neonati di donne portatrici è colonizzato al momento del parto. Durante i primi 7 giorni di vita, circa il 3% dei neonati colonizzati può sviluppare un'infezione *early onset* (ad esor-

dio precoce), caratterizzata principalmente da polmonite, meningite, sepsi che può essere fatale o può indurre gravi sequele. L'infezione da GBS *late onset* (dopo 7 giorni di vita) non sembra essere collegata alla colonizzazione intrapartum ma piuttosto ad un'infezione nel post partum [2].

In Emilia-Romagna, uno studio di popolazione ha rilevato, in neonati di età inferiore a 3 mesi (periodo 2003-2005), un'incidenza di malattia da GBS pari a 0,5 per 1.000 nati vivi [3].

Il rischio di infezione *early onset* aumenta in caso di parto prematuro, febbre materna durante il parto e rottura prematura della membrane amniocoriali da più di 18 ore prima del parto. Questi fattori di rischio si osservano nel 50-75% dei casi di infezione *early onset* [2].

Prevenzione dell'infezione da GBS

Nel 1996 il Centers for Disease Control and Prevention (CDC) americano ha pubblicato le prime linee guida per la prevenzione della malattia da GBS, che sono state aggiornate nel 2002 e nel 2010 [4-10].

La **Tab. 1** mostra il sistema di punteggio basato sulle prove di evidenza per determinare la forza delle raccomandazioni [4, 11].

Secondo queste linee guida si possono utilizzare due approcci per identificare le pazienti che dovrebbero essere trattate con profilassi antibiotica intrapartum; il primo approccio è basato sul trattamento antibiotico solo sulla base di fattori di rischio, quali prolungata rottura prematura delle membrane amniocoriali (> 18 ore), febbre materna intrapartum ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) (A II), parto prematuro (< 37 settimane), precedente figlio con infezione neonatale, batteriuria durante la gravidanza (A III); il secondo approccio, adottato in Italia in base alle *Linee Guida sulla Gravidanza Fisiologica, ISS, SNLG, aggiornamento 2011* [8] (**Tab. 2**), è quello basato sullo screening universale vagino-rettale tra 35 e 37 settimane di gestazione con trattamento antibiotico intrapartum solo delle donne risultate positive (A II). Infatti, la colonizzazione da GBS può essere intermittente o transitoria, perciò il valore predittivo positivo di un esame colturale eseguito a più di 5 settimane dal parto è basso e risulta di scarsa utilità clinica. Un confronto tra questi 2 approcci in uno studio americano pubblicato sul *New England Journal of Medicine* nel 2002 ha dimostrato una maggiore efficacia dello screening colturale universale rispetto a quello basato sui soli fattori di rischio (RR: 0,46; IC 95%: 0,36-0,60) [9].

Tabella 1. Sistema di punteggio basato sulle prove di evidenza per determinare la forza delle raccomandazioni [4, 5, 11].

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	

Tabella 2. Raccomandazioni Italiane [8].

- Tutte le pazienti in gravidanza alle 36-37 settimane devono eseguire screening dell'infezione da GBS mediante tampone vaginale e rettale.
- Le donne con tampone positivo devono ricevere un trattamento antibiotico intrapartum.
- Tale approccio consente di ridurre il numero delle infezioni neonatali da GBS *early onset*.
- Prima delle 37 settimane compiute vi è l'indicazione alla profilassi antibiotica intrapartum indipendentemente dal risultato del test.

GBS: Streptococco di gruppo B (*Streptococcus agalactiae*).

Un esame urine positivo per la presenza di GBS è considerato un segno di importante colonizzazione materna e di aumentato rischio di infezione neonatale, pertanto un'indicazione al trattamento antibiotico [8].

Diversi studi clinici randomizzati hanno dimostrato che la profilassi antibiotica endovena intrapartum nelle donne portatrici di GBS, da iniziare dall'inizio del travaglio fino al momento del parto, consente la riduzione del rischio di infezione *early onset* dal 4,7% allo 0,4% ($p = 0,02$) [2].

La penicillina G (benzylpenicillina) è l'antibiotico di scelta mentre la penicillina A (ampicillina: 2 g e.v. all'inizio del travaglio e 1 g ogni 4 ore fino al momento del parto) è una valida alternativa (A I) [2, 8]. Infatti, un trial su 352 donne, che ha confrontato ampicillina e penicillina intrapartum, non ha dimostrato differenze significative negli esiti neonatali o materni [10].

L'antibiotico profilassi intrapartum è considerata adeguata se è iniziata almeno 4 ore prima del parto (C III). In caso di allergia alle penicilline, cefazolina

(B II) (2 g e.v., seguiti da 1 g ogni 8 ore) o eritromicina (500 mg e.v. ogni 6 ore) o clindamicina (900 mg e.v. ogni 8 ore) sono generalmente attivi contro il GBS (C III). Il maggior rischio associato con l'assunzione della penicillina, soprattutto per le forme iniettabili, è la reazione anafilattica che può avere serie conseguenze per la partoriente e per il feto e la cui frequenza stimata è di 5 casi ogni 10.000 trattamenti. Il rischio di reazione anafilattica può essere ridotto se, al momento della profilassi, viene eseguita un'accurata anamnesi allergologica e si usa un antibiotico alternativo in caso di pregressa storia di anafilassi.

Management ostetrico italiano: prima del parto

Screening prenatale con tampone vaginale e rettale in tutte le donne gravide tra 36 e 37 settimane di gravidanza (A II) [8].

La gravida che risulta positiva allo screening non va trattata durante la gravidanza, salvo in presenza di batteriuria (segno di colonizzazione intensa) che deve essere invece trattata sia in gravidanza che al parto [12].

Non devono eseguire lo screening [12]:

- gestanti che hanno già avuto un neonato con sepsi da GBS;
- gestanti che hanno presentato batteriuria da GBS in qualunque fase della gravidanza attuale, poiché esse dovranno essere comunque obbligatoriamente profilassate. La batteriuria è significativa solo se GBS presente in concentrazioni > 100.000 ufc/ml.

Non è necessaria la profilassi nelle gravide con tampone vaginale e rettale positivo per GBS alle quali viene effettuato un taglio cesareo fuori travaglio a membrane integre (es. taglio cesareo programmato) indipendentemente dall'età gestazionale (C III) [12]. Le donne candidate a taglio cesareo programmato dovrebbero, comunque, essere sottoposte a screening vaginale e rettale routinario per la ricerca del GBS a 36-37 settimane di gestazione perché l'esordio del travaglio o la rottura delle membrane può capitare prima del taglio cesareo programmato e, in queste circostanze, le donne con colonizzazione da GBS devono ricevere la profilassi antibiotica intrapartum (A II).

In caso di tampone vaginale e rettale non noto o non eseguito sono comunque da profilassare le donne che presentano fattori di rischio (per trasmissione verticale) quali febbre intrapartum ($\geq 38^{\circ}\text{C}$, sospetta corionamnionite), rottura prematura della membrane amniocoriali da oltre 18 ore, età gestazionale < 37 settimane, precedente figlio con infezione neonatale e batteriuria durante la gravidanza. In tale situazione bisogna eseguire il prima possibile il tampone vaginale e rettale e programmare l'osservazione del neonato fino a disporre del risultato del tampone [12].

Il personale ostetrico/ginecologico è tenuto a scrivere in cartella se la profilassi è stata eseguita, il farmaco usato, il dosaggio, l'ora di somministrazione e deve comunicare questi dati al neonatologo.

Management neonatologico: prevenzione nei neonati secondo le linee guida CDC, 2010

Per individuare il più precocemente possibile i casi di probabile sepsi neonatale è necessario utilizzare l'algoritmo presentato nella **Fig. 1** [4, 5].

Il neonato con segni di sepsi (alterazioni della temperatura, segni di distress respiratorio, crisi di apnea, colorito pallido grigiastro, cianosi, torpore, letargia, difficoltà nell'alimentazione) dovrebbe essere sottoposto ad una valutazione diagnostica completa comprendente emocoltura, esame emocromocitometrico completo (CBC) con formula leucocitaria e conta piastrinica, proteina C reattiva (PCR), procalcitonina (PCT), radiografia del torace (se presente un qualsiasi segno di patologia respiratoria), e la rachicentesi (se il paziente è abbastanza stabile da tollerare la procedura) (A II). In questi casi è sempre indicato il trattamento antibiotico empirico ad ampio spettro.

Viene solitamente utilizzata l'associazione ampicillina-aminoglicoside con posologie graduate

in base all'età gestazionale e all'intervallo dalla nascita.

Gli aminoglicosidi dovrebbero essere somministrati monitorando la concentrazione ematica del farmaco.

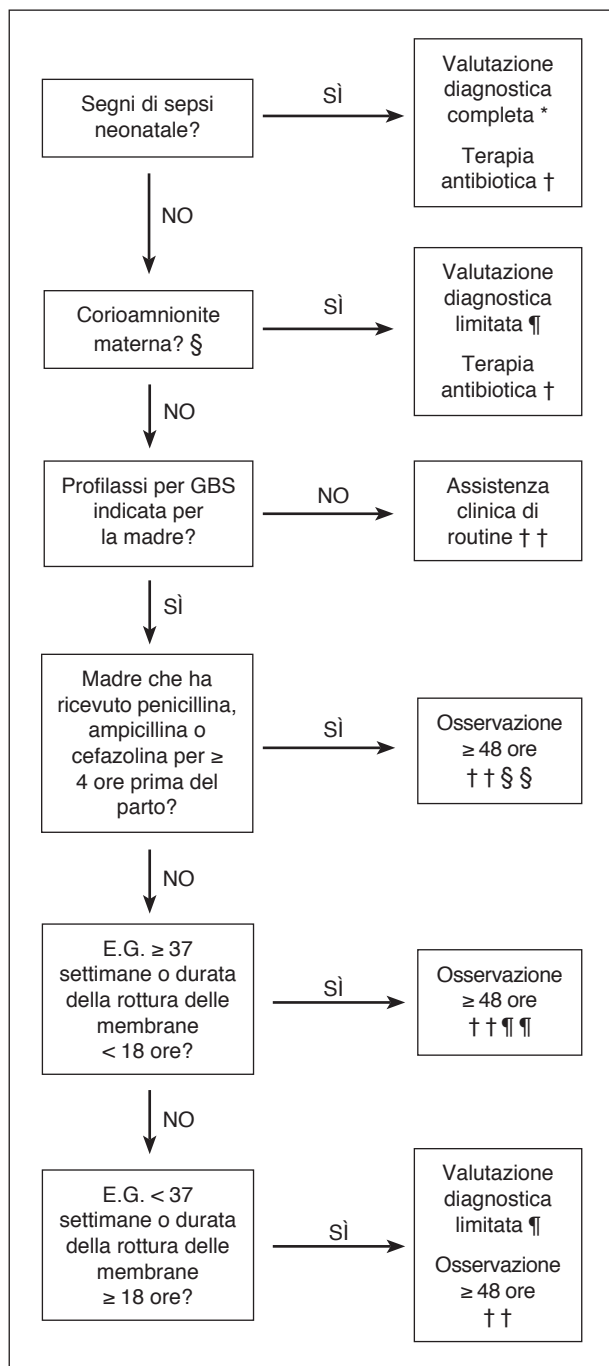
I neonati in buone condizioni cliniche, nelle cui madri era stata sospettata una corionamnionite, dovrebbero essere sottoposti a una valutazione laboratoristica limitata e ricevere la terapia antibiotica in attesa dei risultati colturali (A II). La valutazione dovrebbe comprendere emocoltura ed emocromo con conta differenziale dei leucociti e delle piastrine, senza radiografia del torace o rachicentesi. 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 hanno presentato una corionamnionite e per le quali non era indicata la profilassi contro lo GBS, dovrebbero ricevere cure di routine (C III).

I neonati in buone condizioni cliniche, indipendentemente dall'età gestazionale, le cui madri hanno ricevuto adeguata profilassi intrapartum contro lo GBS (penicillina, ampicillina o cefazolina ≥ 4 ore prima del parto), devono essere osservati per almeno 48 ore, e non devono essere sottoposti a nessun esame diagnostico di routine (B III). Questi neonati 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 (C III).

I neonati che appaiono in buone condizioni cliniche, le cui madri non hanno ricevuto profilassi contro lo GBS nonostante vi fosse un'indicazione per la profilassi contro lo GBS o nelle quali è stata praticata una profilassi inadeguata, se sono in buone condizioni, hanno un'età gestazionale ≥ 37 settimane e la durata della rottura delle membrane prima della nascita era < 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 < 37 settimane o la rottura delle membrane è avvenuta 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 introdotte da queste linee guida del 2010 CDC (rispetto a quelle del 2002) sono riportate nella **Tab. 3** [4, 5].

Figura 1. Algoritmo per la prevenzione nei neonati secondo le linee guida CDC, 2010 [4, 5].

GBS: Streptococco di gruppo B (*Streptococcus agalactiae*); E.G.: età gestazionale.

* 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 GBS e la copertura per gli altri organismi (tra cui l'*E. coli* e 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 corioamnionite. La corioamnionite 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).

†† 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 postnatale di 6-12 ore.

Tabella 3. Le principali modifiche introdotte dalle linee guida CDC del 2010 rispetto a quelle del 2002 [4, 5].

- 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 e.v. prima del parto (A II) [13]. Tutti gli altri farmaci o regimi terapeutici sono considerati inadeguati ai fini della gestione neonatale.
- I neonati che appaiono in buone condizioni, le cui madri avevano un'indicazione per la profilassi contro lo GBS ma non l'hanno ricevuta (antibiotici intrapartum) o hanno 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 di età gestazionale o le membrane si siano rotte oltre 18 ore prima del parto, nel qual caso si effettuerà una valutazione limitata con 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).

GBS: Streptococco di gruppo B (*Streptococcus agalactiae*).

Casi particolari neonatologici

Conclusioni

Nella **Tab. 4** sono riportati alcuni casi particolari neonatologici [12].

I *take-home messages* di questo articolo sono riportati nella **Tab. 5**.

Tabella 4. Casi particolari neonatologici [12].

Caso	Definizione	Comportamento da seguire	Note
Neonato asintomatico "a rischio"	Neonato con IAP completa (iniziata da ≥ 4 ore):	• Osservazione di 48 ore	
Neonato con IAP materna assente o incompleta pur essendo questa necessaria	Se età gestazionale ≥ 37 settimane e PROM < 18 ore:	• PCR a 24-48 ore • osservazione di 48 ore	Se PCR/GB/PCT sono patologici, si deve eseguire la terapia antibiotica doppia (ampicillina + gentamicina) almeno fino all'arrivo della risposta degli esami colturali
	Se età gestazionale ≤ 37 settimane o PROM > 18 ore:	• Emocoltura alla nascita • Emocromo con formula leucocitaria e piastrine alla nascita e a 6-12 ore + PCR (ed eventuale PCT) a 24-48 ore • Osservazione di 48 ore	
Neonato con età gestazionale < 35 settimane (indipendentemente dalla IAP materna)		• Emocromo con formula leucocitaria e piastrine + emocoltura alla nascita • Emocromo con formula leucocitaria e piastrine + PCR (ed eventuale PCT) a 24-48 ore • Osservazione di 48 ore	
Neonato nato da madre con corioamnionite sospetta* o certa (febbre intrapartum + 2 tra i seguenti segni: leucocitosi al parto, tachicardia materna o fetale, perdite vaginali maleodoranti)		• Emocoltura alla nascita • Emocromo con formula leucocitaria e piastrine alla nascita e a 6-12 ore + PCR (ed eventuale PCT) a 24-48 ore • Terapia antibiotica doppia fino all'esclusione dell'infezione del neonato con gli esami colturali	*Poichè la diagnosi di corioamnionite sospetta è clinica e si basa su segni talora aspecifici, la gestione del neonato dovrebbe essere eseguita dopo aver consultato il Ginecologo che ha in carico la madre per valutare il livello di sospetto clinico della corioamnionite

IAP: profilassi antibiotica intrapartum; PROM :Premature Rupture of Membranes; PCR: proteina C reattiva; PCT: procalcitonina; GB: Globuli Bianchi.

Tabella 5. *Take-home messages*.

<ul style="list-style-type: none"> • L'introduzione dello screening universale a tutte le donne gravide a 36-37 settimane di gravidanza ha permesso di ridurre il tasso di infezione neonatale da GBS da 0,47/1.000 nati nel periodo 1999-2001 a 0,34/1.000 nati nel 2004 [14]. • La profilassi antibiotica intrapartum con ampicillina, da iniziare almeno 4 ore prima del parto [11], e un'adeguata assistenza al neonato hanno consentito di ridurre l'incidenza di infezione neonatale <i>early onset</i> da GBS dell'80% ma, ancora nel 2010, l'infezione da GBS rappresenta la principale causa di sepsi neonatale ad esordio precoce [14]. • L'intervallo di tempo 36-37 settimane è stato scelto in quanto l'infezione/colonizzazione può essere transitoria ed è importante sapere lo stato nel periodo che precede il parto. Infatti, uno studio ha dimostrato che la colonizzazione da GBS può essere intermittente o transitoria, perciò il valore predittivo positivo di un esame colturale eseguito a più di 5 settimane dal parto è basso e risulta di scarsa utilità clinica [15]. • La prevenzione neonatale dell'infezione da GBS ad esordio precoce ha compiuto importanti progressi, ma l'evidenza scientifica è ancora incompleta in alcuni aspetti importanti quali: strategie di prevenzione della malattia da GBS nei neonati pretermine; efficacia della IAP per le donne allergiche alla penicillina ad alto rischio di anafilassi; fattori che inducono la malattia da GBS ad esordio precoce anche tra i nati da pazienti con tampone prenatale negativo per GBS [11]. • Lo sviluppo di test di laboratorio rapidi per identificare il GBS intrapartum, per essere realmente utili, dovrebbero avere un tempo di risposta inferiore ai 30 minuti ed avere un'altissima sensibilità diagnostica e, a tutt'oggi, non sono ancora disponibili, con queste peculiarità, nella pratica clinica. • Lo screening universale e la profilassi antibiotica intrapartum non hanno avuto un impatto misurabile sulla malattia da GBS ad esordio tardivo o sulla malattia da GBS tra gli adulti non in gravidanza.

GBS: Streptococco di gruppo B (*Streptococcus agalactiae*); IAP: profilassi antibiotica intrapartum.

Declaration of interest

The Authors declare that there is no conflict of interest.

Bibliografia

1. Busetti M, D'Agaro P, Campello C. Group B streptococcus prevalence in pregnant women from North-Eastern Italy: advantages of a screening strategy based on direct plating plus broth enrichment. *J Clin Pathol.* 2007;60(10):1140-3.
2. No authors listed. Preventing neonatal group B streptococcal infection. Intrapartum antibiotic prophylaxis in some high-risk situations. *Prescrire Int.* 2011;20(114):72-7.
3. Berardi A, Lugli L, Baronciani D, Creti R, Rossi K, Ciccia M, Gambini L, Mariani S, Papa I, Serra L, Tridapalli E, Ferrari F; GBS Prevention Working Group of Emilia-Romagna. Group B streptococcal infections in a northern region of Italy. *Pediatrics.* 2007;120:e487-93.
4. Verani JR, McGee L, Schrag SJ; Division of bacterial diseases, national center for immunization and respiratory diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease-revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(RR-10):1-36.
5. 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. Campania. Prevenzione della malattia perinatale da streptococco di gruppo B. Linee guida aggiornate dal CDC, 2010. Traduzione. Disponibile all'indirizzo http://www.neonatologia.it/upload/SGB%20traduzione%20definitiva_PDF.pdf, data di pubblicazione: giugno 2011, ultima consultazione: dicembre 2013.
6. No authors listed. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep.* 1996;45(RR-7):1-24.
7. Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep.* 2002;51(RR-11):1-22.
8. Sistema nazionale per le linee guida (SNLG), Istituto superiore di sanità (ISS). Infezione da streptococco gruppo B. In: *Gravidanza Fisiologica, Linea Guida 20, aggiornamento 2011.* 2011, pp. 154-7.
9. Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, Roome A, Arnold KE, Craig AS, Harrison LH, Reingold A, Stefonek K, Smith G, Gamble M, Schuchat A; Active Bacterial Core Surveillance Team. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *New Eng J Med.* 2002;347(4):233-9.
10. Ohlsson A, Shah VS. Intrapartum antibiotics for known maternal group B streptococcal colonization. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD007467.
11. LaForce FM. Immunizations, immunoprophylaxis, and chemoprophylaxis to prevent selected infections. US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 1987;257:2464-70.
12. Consiglio Sanitario Regionale della Regione Toscana. Parere 8/2012. Seduta del 7 febbraio 2012. Allegato A. Prevenzione delle infezioni perinatali da streptococco emolitico gruppo B (SGB). Disponibile all'indirizzo http://servizi.salute.toscana.it/csr/img/getfile_img1.php?id=22096, ultima consultazione: dicembre 2013.
13. Fairlie T, Zell ER, Schrag S. Effectiveness of intrapartum antibiotic prophylaxis for prevention of early-onset Group B streptococcal disease. *Obstet Gynecol.* 2013;121:570-7.
14. Committee on infection diseases and committee on fetus and newborn. Policy Statement – Recommendations for the prevention of perinatal Group B Streptococcal (GBS) Disease. *Pediatrics.* 2011;128:611-6.
15. Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP, Eschenbach DA, Blackwelder WC, Lou Y, Gibbs RS, Rettig PJ, Martin DH, Edelman R. Colonization with group B streptococci in pregnancy and adverse outcome. VIP Study Group. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(4):1354-60.