

**OTITE E POLMONITE DA  
PNEUMOCOCCO: IL SUCCESSO  
DELLA PREVENZIONE**

**EZIOLOGIA E  
CORRELAZIONI  
CLINICO-MICROBIOLOGICHE**

**Gian Carlo Schito  
Istituto di  
Microbiologia  
Università di Genova**



Tipico patogeno **EXTRACELLULARE**

Proprietà che influenza la **scelta degli antibiotici**

**PORTATI DINAMICAMENTE (10-40%)** nei bambini

Si diffonde in condizioni di affollamento (*ASILI et al*)

**Una scarsa immunità mucosale può portare a malattia**

**Principale fattore di virulenza: CAPSULA**

**(FAGOCITOSI)**

**Determina i serotipi (>90)**

Responsabile o co-responsabile di  
**infezioni localizzate :**

**OMA**

Rinosinusite

Ascessi

**ESACERBAZIONI BPCO**

# *S.pneumoniae*

Una delle cause **PRINCIPALI**  
di malattie potenzialmente **LETALI**  
**POLMONITE**

**meningite**

**setticemia**

**artrite settica**

**Tasso globale di mortalità: 3-5 milioni/anno**

La **timpanocentesi** ha dimostrato:

***Streptococcus pneumoniae*: 20-35%**

*Haemophilus influenzae* non tipizzabile: 20-30%

*Moraxella catarrhalis*: 20%,

Virus con o senza batteri: 17-44%

**SIEROTIPI** di *S.pneumoniae* **in Italia** (1500 ceppi)

23F (17%), 3 (11.6%), 19F (9.4%), 14 (8.6%), 6B

(7.7%), 19A (6.2%), 6A (4.9%), 9L (3.5%), 9N

(2.8%), 9V (2.4%), 11A (2.2%) and 18C (2.1%)

rappresentano i **12 sierotipi dominanti**

Altri: <2%

**75.4% dei ceppi in OMA ha un sierotipo  
incluso nel vaccino epta-valente**

## **CAP** **PEDIATRICA**: EZIOLOGIA in **ITALIA**

Studio condotto su **196 bambini**  
di età compresa tra 2 e 5 anni

### ***La ricerca anticorpale***

ha evidenziato 57 casi dovuti a

***S.pneumoniae*** (29.1%)

correlati ai sierotipi

1,4, 5, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F,

di cui **33 (58%)** sostenuti da

**ceppi inclusi nel**

**vaccino coniugato epta-valente**

# Mortalità da polmonite (%)

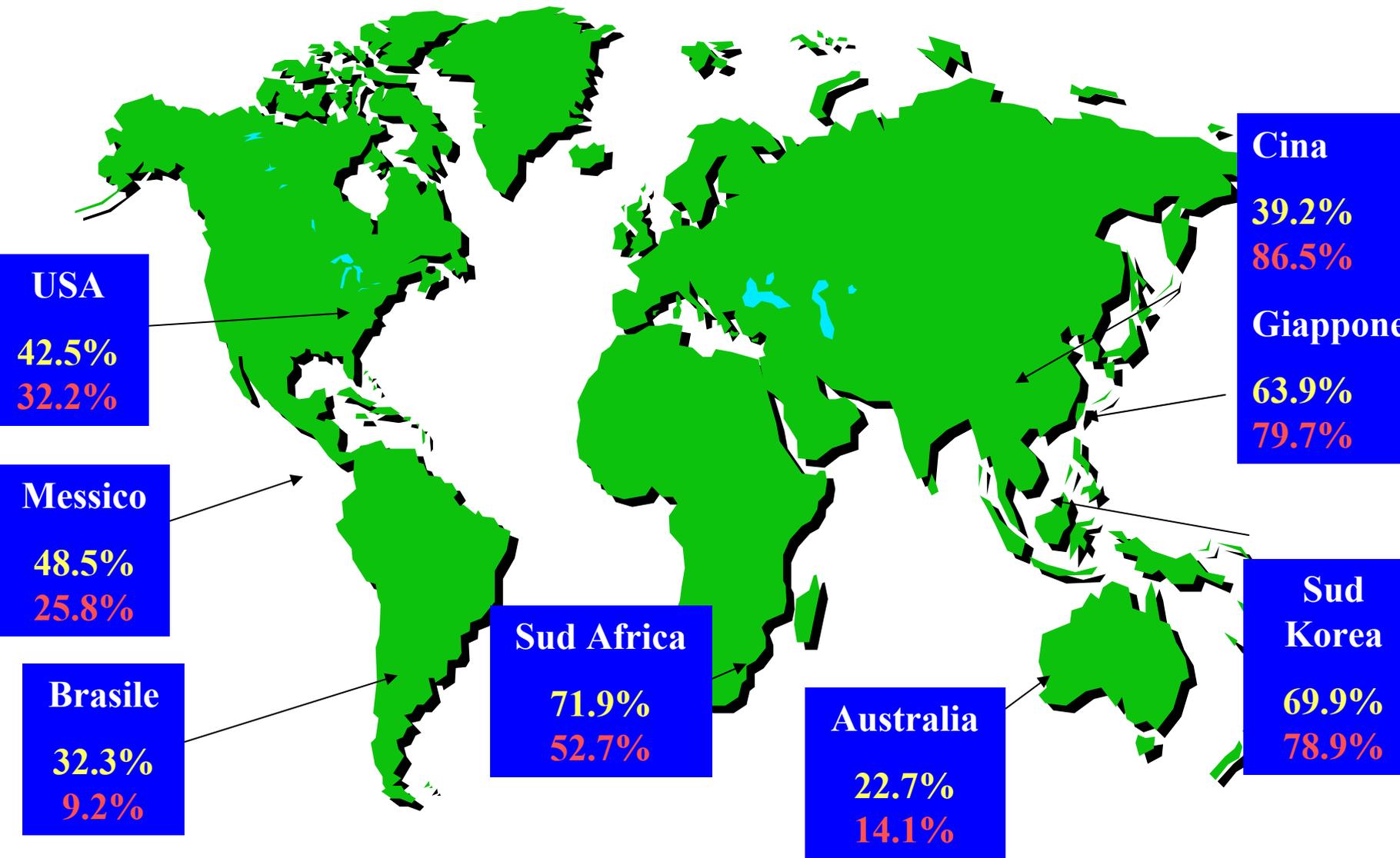
	Pre-penicillina	Post-penicillina
<b>Polmonite</b>	<b>20</b>	<b>5</b>
<b>+ batteriemia</b>	<b>50</b>	<b>20</b>
<b>+ meningite</b>	<b>80-100</b>	<b>30</b>

**L'efficacia clinica dei beta-lattamici  
è stata ridotta dall'emergenza  
di ceppi resistenti originati  
nel 1967 in Australia**

**Resistenza MULTIPLA:  
Attraverso diffusione CLONALE ha  
raggiunto oggi proporzioni  
PANDEMICHE**

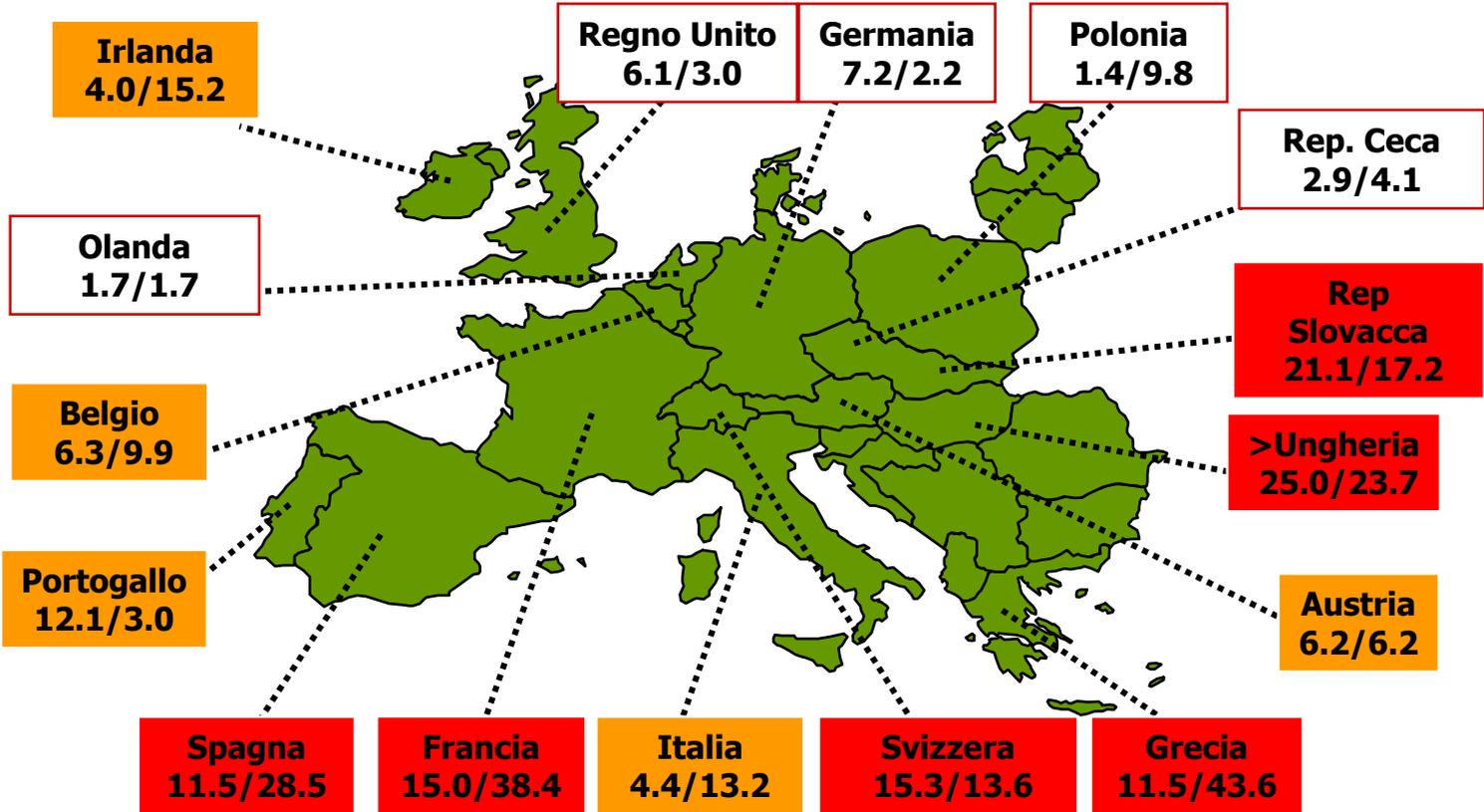
**R MULTIPLA: R a Beta-lattamici, Macrolidi, Co-trimossazolo, Cloramfenicolo,  
Rifampicina, Lincosamidi, Fluorochinoloni**

# *S.pneumoniae*: R a penicillina e macrolidi

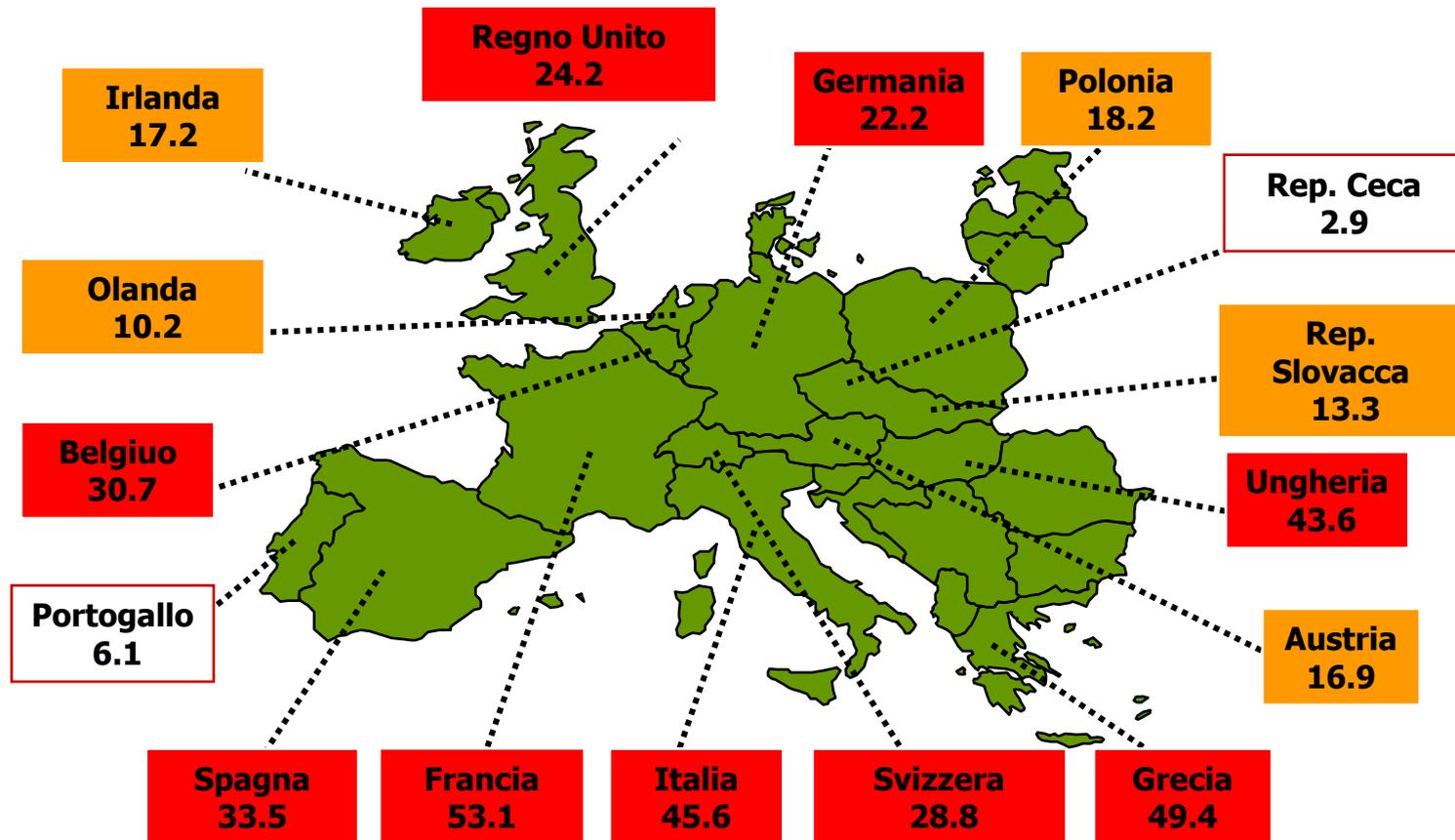


# Penicillino-resistenza in *S. pneumoniae* in Europa

Livelli intermedi e alti



# RESISTENZA ai MACROLIDI in *S. pneumoniae* in Europa



Felmingham e Schito, J. Chemother., 2007

# *S.pneumoniae* R-FQ



Descritta in Canada, USA, Messico, Giappone Spagna, Italia, Francia e pochi altri paesi oggi. **IN AUMENTO**. Bambeke *et al.*, Drugs, 2007

Impatto **clinico** della **RESISTENZA**

• **Beta-lattamici: FALLIMENTI**  
**in:**

✓ Meningite

✓ setticemia, AIDS, MIC > 4mg/L,  
immunocompromessi

✓ **OMA, RinoSinusite**

• **Macrolidi: FALLIMENTI** in OMA

# *Streptococcus pneumoniae*

Dei 90 sierotipi

solo **20**

**producono >80% delle infezioni**

in tutte le età

I **13 più comuni sierotipi** causano il

**70-80% delle infezioni pediatriche**

**Gli stessi ceppi**

tendono a evolversi verso la

**ANTIBIOTICO RESISTENZA**

# OMA e CAP

causate da *S.pneumoniae* **R ai  $\beta$ -LATTAMICI**

(Pen, Cef, Carbapen)

o **MULTI-R** (più di 3 R)

rappresentano

**situazioni DIFFICILI** poiché

**le opzioni terapeutiche**

**sono limitate**

**MEGLIO PREVENIRE CHE CURARE**

Il numero relativamente basso di

**SIEROTIPI VIRULENTI**

Ha suggerito l'idea della

**PREVENZIONE**

**TRAMITE**

**VACCINAZIONE**

## **Vaccino 23-valente polisaccaridico**

(1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9N, 10A, 11A, 12F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F)

# **DIMOSTRA UNA LIMITATA**

o

## **NESUNA EFFICACIA**

**nelle INFEZIONI INVASIVE (< 2 anni)**

## **Non protegge contro OMA**

**o CAP**

**Non produce memoria immunologica**

## **Non ha impatto ecologico**

Shinefield and Black, PIDJ, 2000

**2000:**

**introduzione di un vaccino**

**coniugato**

**EFFICACE**

**(limitato numero di serotipi: 7)**

**Shinefield and Black, PIDJ, 2000**

# PCV-7

**Contiene i sierotipi  
4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F and 23F  
prevalenti (70-88%)  
in *S.pneumoniae* che produce  
malattie in the USA, Canada,  
Oceania, Africa e  
Paesi Europei**

**Proteina carrier: CRM197  
Approvato da FDA (2000)**

**(PCV-7)**

**Il vaccino**

**protegge contro le**

**INFEZIONI**

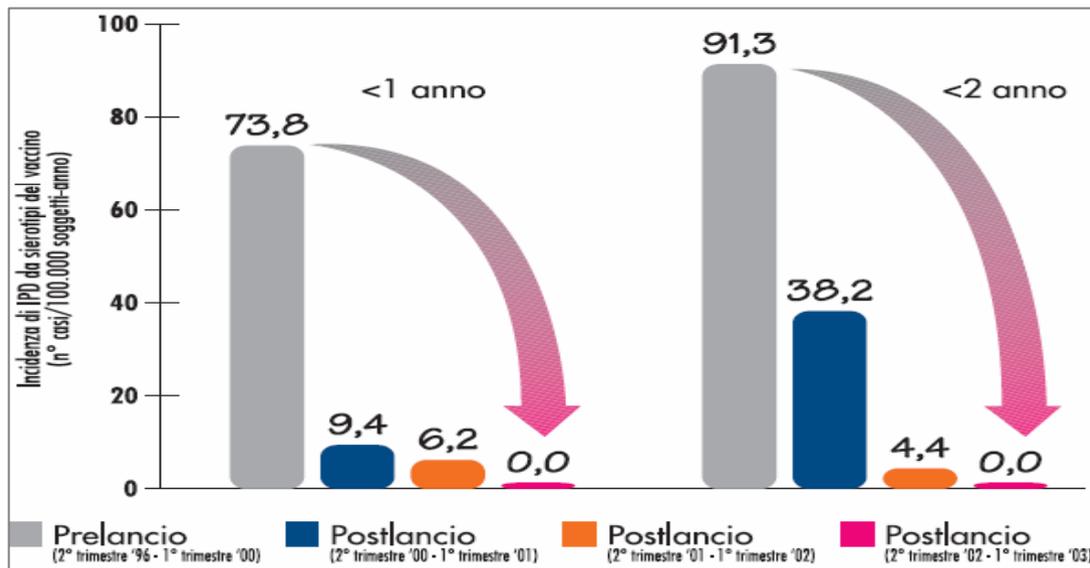
**SISTEMICHE**

**EFFETTI BENEFICI** della vasta introduzione di PCV-7

## PROTEZIONE DIRETTA

- Negli USA l'adozione di PCV-7 nel programma Nazionale di immunizzazione ha causato un **sensibile calo nell'incidenza di MPI sostenute dai sierotipi contenuti nel PVC-7**

- dopo 1 anno: 100% nei bambini < 1 anno di età



- dopo 3 anni:

84,1% nei bambini >1 anno

52% in adulti (20-39 anni);

27% nella popolazione >60 anni

WHO "Weekly Epidemiological Record" 12, 2007

Black *et al.* *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2004

**(PCV-7)**

**Il vaccino**

**reduce la colonizzazione  
nasofaringea**

**Ostacola la trasmissione  
nella comunità:**

**IMMUNITA' di BRANCO**

**WHO 2007**

# Il Progetto *Hercules* (Apr-Mag 2001)

SOSTENUTO DA WYETH

- Ha permesso di definire i sierotipi circolanti in bambini

portatori sani in Italia

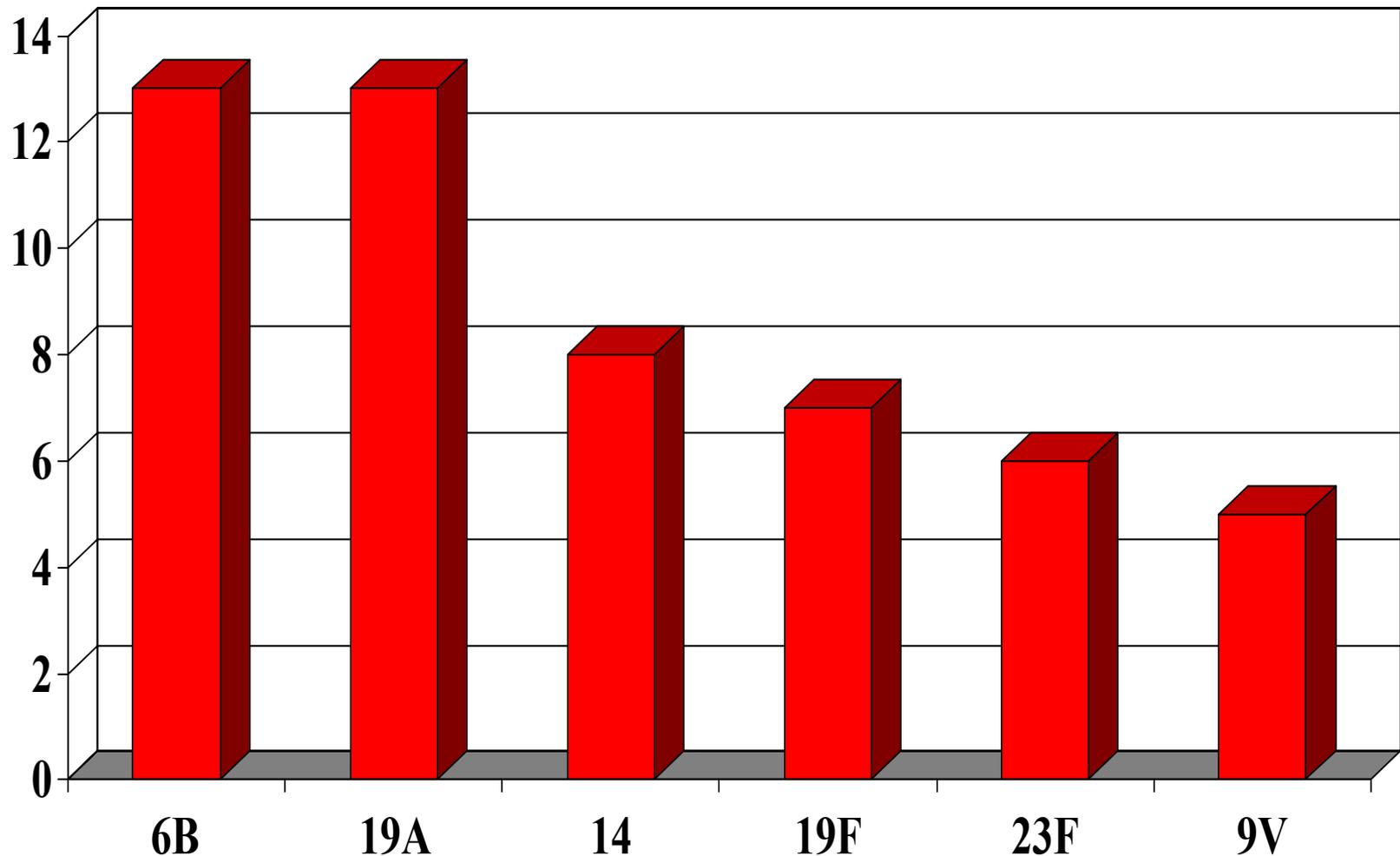
- 13 centri (MI coordina)
- Bambini **SANI** studiati:  $2802 \leq 7$  anni
- ***S.pneumoniae* portato** isolato localmente

**Sierotipizzazione e sensibilità  
agli antibiotici: Genova**

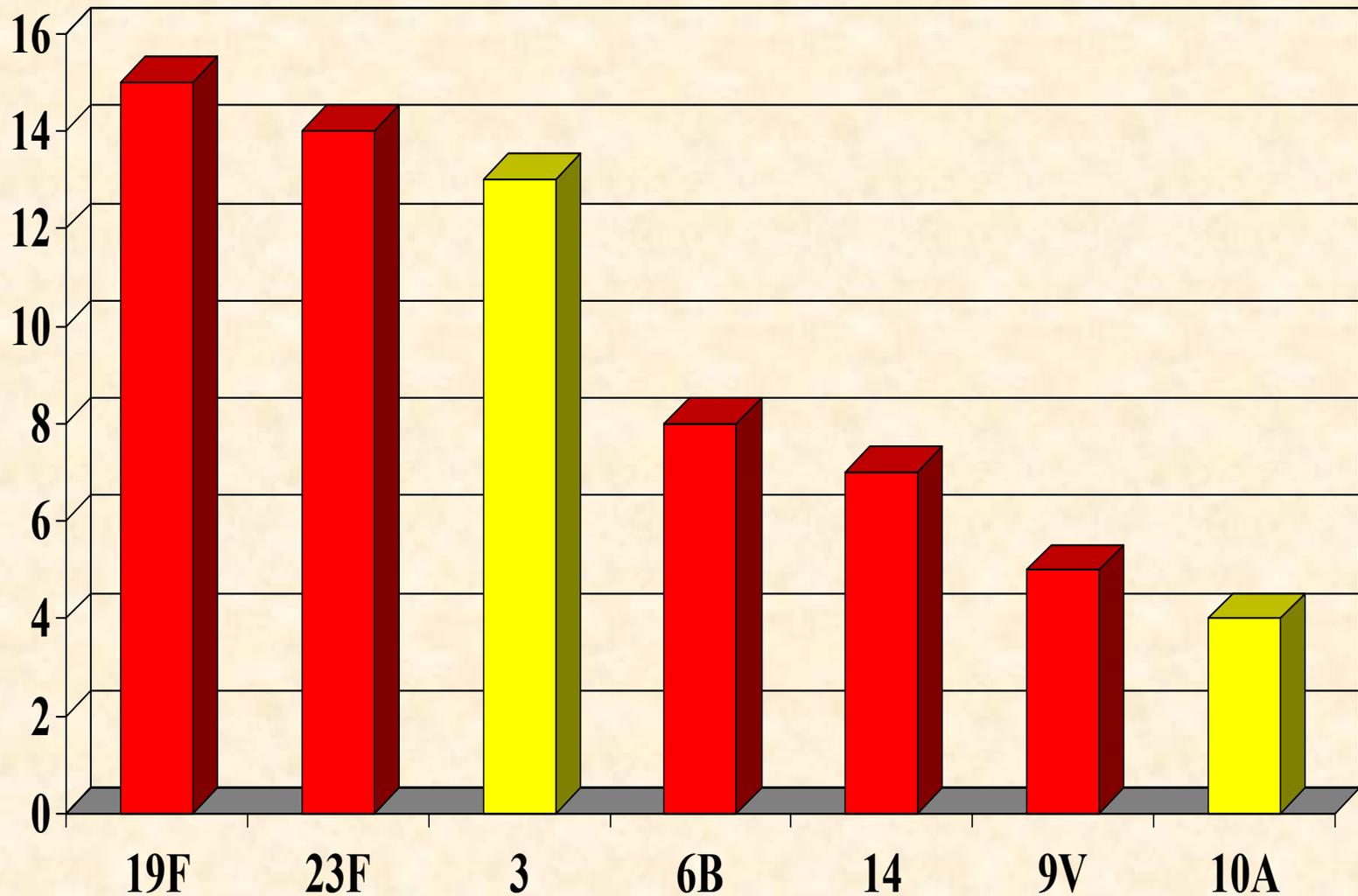
Questo è il **pool** di *S.pneumoniae* dal quale sono  
**selezionati i patogeni virulenti**

# Il Progetto *Hercules* (253 ceppi)

## Distribuzione dei Sierotipi (0-36 mesi)



Il Progetto *Hercules* (253 ceppi)  
Distribuzione dei Sierotipi (37-60 mesi)



Profilo di Resistenza (%) di 253 *S.pneumoniae*  
**COLONIZZANTI**

Popolazione	PEN	AMX	CRO	ERY	STX	TET
0-36 mesi	15.0	0	6.8	64.7	18.0	37.0
37-60 mesi	6.2	0	3.1	53.1	27.1	27.1
>60 mesi	5.9	0	1.2	45.7	23.2	28.1
Globale	9.0	0	3.7	51.4	23.0	29.4
Da patologia (65)	3.1	1.5	1.6	25.0	45.1	32.3

Il Progetto *Hercules*  
Sierotipi Circolanti in **Ceppi Resistenti**

- **Pen-R** (22):

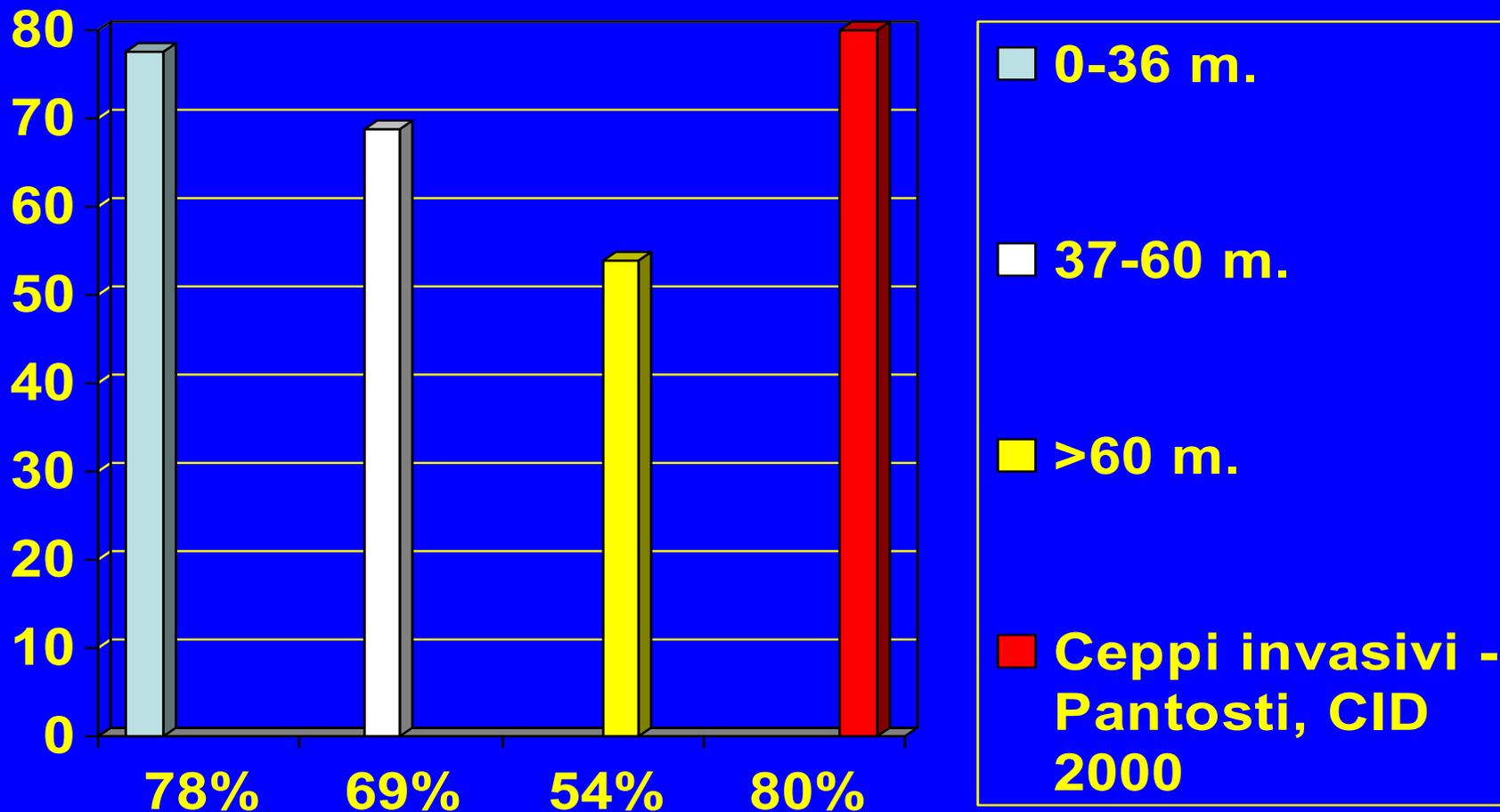
–9V e 23F

- **Ery-R** (129):

–6B, 19F, 14, 19A, 23F, 9V

# Il vaccino eptavalente:

“Coverage” atteso per gruppo d’età in *HERCULES*



UTILE RIPETERE LO STUDIO OGGI DOPO ADOZIONE PREVENAR

# PCV-7

## **DIMINUISCE DRASTICAMENTE**

il numero di **PORTATORI**

di pneumococco in soggetti < 5 anni

In ogni tipo di **COMUNITA' CHIUSA** la **PROBABILITA'** di  
acquisire *S.pneumoniae* in orofaringe  
dipende fortemente dalla

**densità della popolazione colonizzata**

Il fenomeno si evidenzia già dopo  
la **PRIMA dose** e

a completamento della vaccinazione

il patogeno trova grande difficoltà a diffondere

**I bambini non trattati EVITANO la**  
**colonizzazione (IMMUNITA' di BRANCO)**  
**e il pericolo di successive malattie**

## IMMUNITA' di BRANCO

**Gli adulti** ricevono *S.pneumoniae*  
da bambini colonizzati

Poiché la proporzione di colonizzati

**DIMINUISCE**

in una popolazione vaccinata

anche gli adulti godono di un

**minor tasso di colonizzazione e**

sono meno propensi **(50%)**

**ad ammalare**

**(PCV-7)**

**Il vaccino  
protegge da  
OMA e  
CAP**

Impatto sulle **infezioni respiratorie di PCV-7** somministrato a  
3, 5 and 11 mesi di età

---

Su **1,555** soggetti  
che hanno completato lo studio:

**-CAP**

era **significativamente MENO** frequente nel  
**gruppo PCV-7 (27/72)**

**-Vi erano importanti differenze** anche  
**nell'incidenza di episodi di OMA**

-La probabilità di ricevere  
**terapia antibiotica**  
era **ridotta**

**(PCV-7)**

**Il vaccino**

**riduce l'incidenza di**

**CEPPI**

**RESISTENTI**

**L'80%**

degli pneumococchi resistenti  
si concentra nei 7 serotipi  
inclusi in PCV-7

Il vaccino attraverso la

- diminuzione dei portatori,**
- della trasmissione** interumana
- dell'incidenza delle infezioni**
- dell'uso di antibiotici**  
ha **ridotto (>80%)**

**la circolazione di patogeni  
resistenti nei bambini e negli adulti**

## NUOVI SVILUPPI

Con l'ampia adozione di PCV-7  
le infezioni prodotte dai sierotipi  
vaccinici è fortemente diminuita

Sono aumentate **in qualche zona** le  
**infezioni di rimpiazzo sostenute da**  
**serotipi non inclusi in PVC-7**

(**1**, **3**, 5, 6A, 7F, 11, 15B/C/F, **19A**, 22F, 35B)

Il **30%** di queste nuove malattie  
è dovuto al

**sierotipo 19A antibiotico-resistente**

*S.pneumoniae*

con **sierotipo 19A**

è emerso negli Stati Uniti

e **altrove**

come nuovo **otopatogeno**

**resistente a tutti gli antibiotici usati**

nel trattamento della OMA nell'infanzia (FDA):

**amoxicillina ad alte dosi**

**amoxi-clavulanato**

**ceftriaxone**

L'aumentata frequenza di infezioni prodotte da ceppi  
**NON-VACCINALI**

deriva **NON** dall'USO di CPV-7 **MA** da  
-diffusione clonale di peculiari ceppi (19A) e  
-SELEZIONE da parte di ANTIBIOTICI

L'incidenza delle infezioni di rimpiazzo  
**è insignificante**

rispetto al **massivo declino**  
**delle malattie totali**

prodotte dall'adozione di CPV-7

Al fine di portare  
**il tasso di protezione**  
**all' >80-90%**

**in tutte le malattie**  
**pneumococciche**  
**e in tutte le età**

**il numero di antigeni da**  
**includere in un VPC**  
**deve essere aumentato**

E' in allestimento un nuovo  
**VPC 13-valente**  
che include oltre  
**4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F**  
i sierotipi  
**1, 3, 5, 7F, 6A e 19A**  
studiato per l'immunizzazione  
di **bambini e,**  
**potenzialmente, adulti**



**ARENZANO (GE) 22 SETTEMBRE 2007**