

XIX Congresso Nazionale

Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale

Torino, 26-28 ottobre 2007

Microbiologia delle Infezioni respiratorie delle alte vie
Ieri e oggi

Giuseppe Nicoletti – Annamaria Speciale



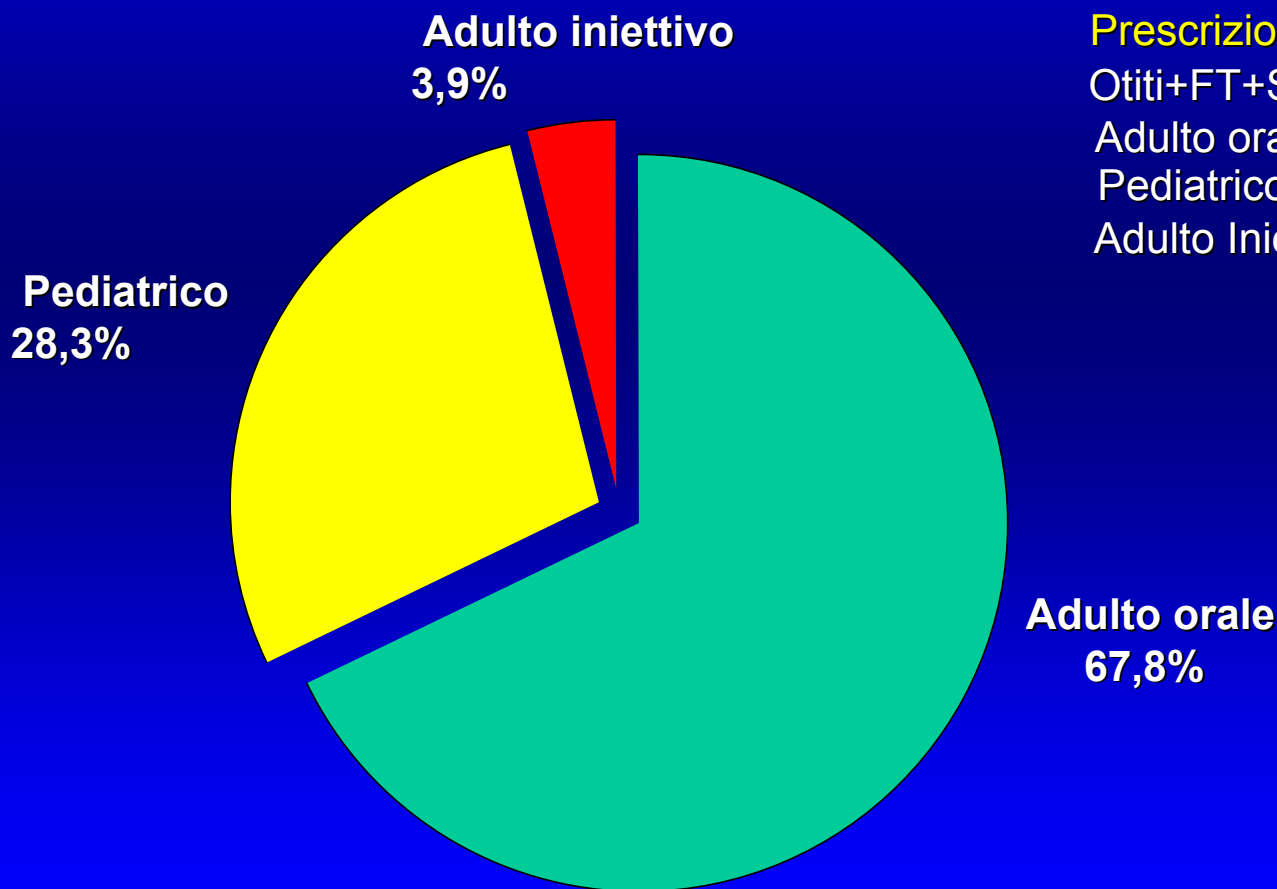
Dipartimento di Scienze Microbiologiche
Università degli Studi di Catania

Principali patologie infettive delle alte vie respiratorie

- ✓ Rinite
- ✓ Faringotonsillite
- ✓ Laringite
- ✓ Laringo-tracheite
- ✓ **Otite** esterna, otite media acuta, otite media effusiva
otite media ricorrente, otite cronica
- ✓ Mastoidite
- ✓ **Rinosinusite** acuta, sinusite cronica
- ✓ Epiglottite

Prescrizioni antibiotiche per infezioni delle vie aeree superiori

Totale prescrizioni: 12.813.289 (Mat 2006/07) +2.4%



Prescrizioni	MAT/6/2007	+/-%
Otiti+FT+Sinusiti	12.813.289	2,4%
Adulto orale	8.687.710	2,1%
Pediatrico	3.629.529	3,4%
Adulto Iniettivo	496.051	-0,8%

Infezioni ORL/respiratorie

Diagnosi eziologica: raramente effettuabile, anche in ambiente ospedaliero.

Terapia antibiotica: ovunque nel mondo prevalentemente fondata su criteri empirici di scelta.

Basi sulle quali impostare la terapia antibiotica empirica-ragionata:

- ◆ Considerazioni cliniche (condizioni generali, patologie associate, gravità dell'infezione, età, fattori di rischio, etc.)
- ◆ Probabile eziologia.
- ◆ Prevalenza locale di antibiotico resistenza.
- ◆ Caratteristiche farmacologiche (farmacocinetica, farmacodinamica, etc.)

Patogeni responsabili di infezioni respiratorie

Patogeni	FT	OMA	OME	SIN
<i>S. pyogenes</i>	30%	-	-	-
<i>S. pneumoniae</i>	-	20 – 30%	5 – 10%	20 – 30%
<i>H. influenzae</i>	-	20 – 30%	30 – 40%	20 – 30%
<i>H. parainfluenzae</i>	-	-	5%	-
<i>M. catarrhalis</i>	-	10 – 20%	20 – 30%	10 – 20%
<i>Chlamydia spp</i>	?	-	-	?
<i>Mycoplasma spp</i>	?	-	-	?

Faringotonsillite

Diagnosi di faringotonsillite

- ✓ Tampone tonsillare

- ✓ Test rapido

Per l'identificazione degli antigeni con metodi immunoenzimatici:

sensibilità 80-90%

specificità > 95%

Microrganismi responsabili di faringotonsillite

Streptococcus pyogenes 15-30%

Virus 40%

Altro (*Chlamydophila pneumoniae*,
Mycoplasma pneumoniae, ecc.) ?

S. pyogenes e patologie correlate

- Sindrome tossica streptococcica shock-simile

(TSS)

Sierotipi M = 1, 3, 11, 12, 28

- Fascite necrotizzante

- Faringotonsillite

- Scarlattina

Sierotipi M = 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24

- Piodermite

- Febbre reumatica acuta (ARF)

- Glomerulonefrite acuta

- Artrite reattiva

Sequela di infezione streptococcica

Sierotipi M = 2, 49, 57, 59, 60, 61

Otite

Patologia infettiva dell'orecchio medio

- Otite Media Acuta (OMA)



- Otite Media Effusiva (OME)



- Otite Media Cronica (OMC)

Diagnosi

La timpanocentesi è l'unico metodo sicuro per l'accertamento diagnostico

Indicazioni per la timpanocentesi

- Otite media in bambini gravemente ammalati
- insuccesso della terapia antibiotica
- Insorgenza di otite media in un bambino sotto terapia antibiotica
- Presenza di complicanze suppurative (per es. mastoidite o meningite)
- Otite media nel neonato, in bambini molto piccoli o in pazienti immunocompromessi in cui si sospetti la presenza di un germe non usuale

Agenti eziologici di OMA

Streptococcus pneumoniae (30 – 40%)

Haemophilus influenzae (15 – 30%)

Moraxella catarrhalis (15 – 20%)

Streptococcus pyogenes (1 – 2%)

Staphylococcus aureus (2%)

70%

Virus

- Virus respiratorio sinciziale
(RSV)

- Virus influenzali A e B

- Virus parainflenzali 1, 2 e 3

- Adenovirus

- Rhinovirus

30%

Chlamydia trachomatis

Mycoplasma pneumoniae

Nocardia asteroides

Agenti eziologici di OME

◆ *Streptococcus pneumoniae* (8 – 10%)

◆ *Haemophilus influenzae* (10 – 15%)

◆ *Moraxella catarrhalis* (5 – 10%)

◆ Anaerobi Gram-positivi (10 – 15%)

- *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*

33 – 50%

◆ Altri batteri (10 – 15%)

- *Alloiococcus otitidis*

◆ Nessuna crescita (50%)

Eziologia batterica delle otiti acute

	OMA	OME
<i>S. pneumoniae</i>	30 – 40%	8 – 10%
<i>H. influenzae</i>	15 – 30%	10 – 15%
<i>M. catarrhalis</i>	15 – 20%	5 – 10%
Anaerobi	-	10 – 15%
<i>S. aureus</i>	2%	-
<i>S. pyogenes</i>	1 – 2%	-

Otite Media Effusiva

Per OME si intende la presenza di versamento endotimpanico, per almeno tre mesi, senza sintomi flogistici associati.

Può determinare gravi disturbi funzionali, come l'ipoacusia, non sempre reversibili.

Studi clinici e su animali hanno dimostrato che nel 10% dei casi l'OMA evolve in OME e che ciò non è dovuto solamente ad una disfunzione della tuba ma alla permanenza in questa di batteri e/o di suoi componenti cellulari, come il LPS, che sono responsabili della persistente infiammazione.

Nel 50-60% dei casi si verifica quale complicanza di una OMA.

Persistenza dell'OME dopo OMA

	2 settimane	1 mese	3 mesi
Persistenza OME dopo placebo*	63%	40%	26%
Persistenza OME dopo antibiotico§	70%	40%	10%

*Claeseen, Burke, Kaleida, Mygind, Thalin

§Teele e coll.

Sinusite

Classificazione delle rinosinusiti acute

Pazienti immunocompetenti

Infettive

- **comunitarie**
 - virali
 - virali-batteriche
 - batteriche
 - fungine (non invasive)
- **odontogene**
 - batteriche (anaerobi)
- **nosocomiali**
 - batteriche
 - fungine

Non infettive

- **allergiche**
- **tossiche**

Pazienti immunocompromessi

Infettive

- virali
- batteriche
- fungine (invasive)

Patologie infettive dei seni paranasali

- ✓ (Rino) sinusite acuta
- ✓ (Rino) sinusite acuta ricorrente
- ✓ Sinusite cronica
- ✓ Sinusite nosocomiale, secondaria a intubazione

Rinosinusite

La **rinosinusite acuta** è una patologia caratterizzata dall'infiammazione di uno o più seni paranasali con ostruzione degli osti sinusali, ritenzione della secrezione, infezione che perdura da 3 giorni a 3 mesi.

Il persistere di segni e sintomi per più di 3 mesi, l'insorgenza di 3-4 esacerbazioni per anno è sinonimo di **sinusite cronica**, con danno irreversibile della mucosa.

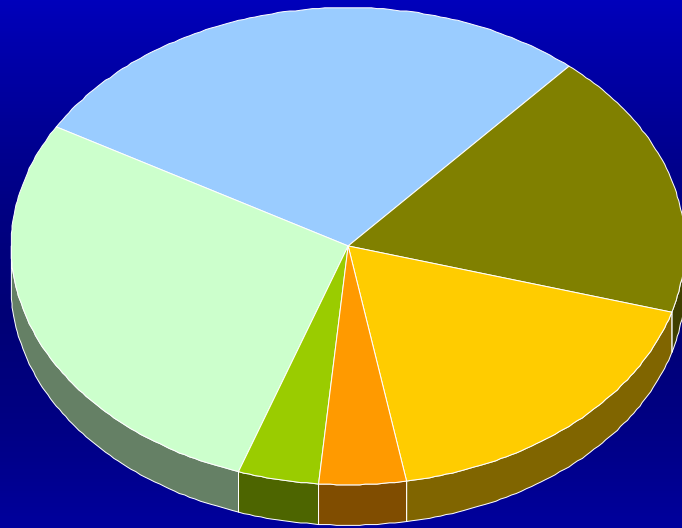
Diagnosi microbiologica di rinosinusite acuta







La diagnosi di rinosinusite acuta batterica si può avere solo con la coltura delle secrezioni ottenute mediante puntura dei seni.

Tale tecnica viene consigliata solo nelle infezioni nosocomiali o in soggetti immunocompromessi o con gravi complicanze.

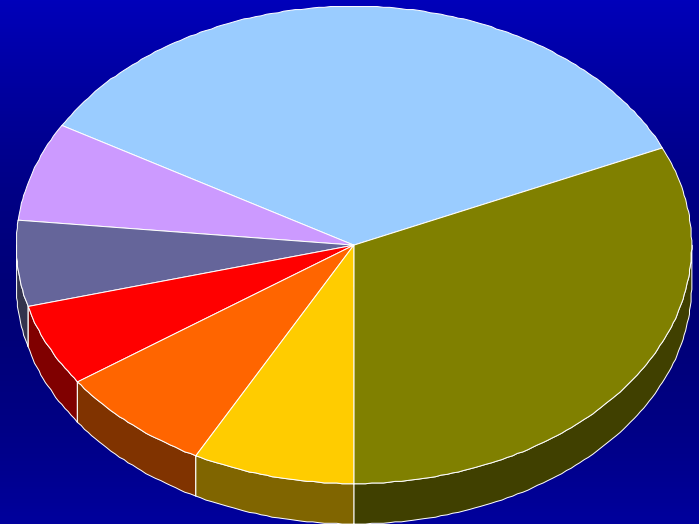
Eziologia della rinosinusite acuta








Bambini



 <i>S. pneumoniae</i>	25-30%
 <i>H. influenzae</i>	15-20%
 <i>M. catarrhalis</i>	15-20%
 <i>S. pyogenes</i>	2-5%
 Anaerobi	2-5%
 Sterile	20-35%

Adulti



 <i>S. pneumoniae</i>	20-43%
 <i>H. influenzae</i>	22-35%
 <i>M. catarrhalis</i>	2-10%
 <i>Streptococcus</i> spp.	3-9%
 <i>S. aureus</i>	0-8%
 Anaerobi	0-9%
 Altri	4%

Sinusite cronica

La maggior parte delle sinusiti croniche hanno origine da pazienti con sinusite acuta batterica, non trattata o trattata con terapia inadeguata.

In alcuni casi, tuttavia, può anche esordire come tale.

La sintomatologia è più sfumata rispetto alla sinusite acuta ed è caratterizzata da congestione ed ostruzione nasale, mal di testa, affaticamento, rinorrea.

Eziologia

I dati riguardanti gli aspetti eziologici della sinusite cronica sono assai scarsi essendo limitati i dati sulle culture delle secrezioni aspirate da seni intatti di pazienti con sinusite cronica.

Gli unici dati si possono ottenere mediante chirurgia.

Eziologia microbica in pazienti con sinusite cronica

Categoria 1:

S. pneumoniae, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, altri streptococchi

Situazione: riscontrati in aspirati dei seni; alte concentrazioni

Interpretazione: causa di esacerbazioni acute o evoluzione di malattie

J.M. Gwaltney jr, 2000

Eziologia microbica in pazienti con sinusite cronica

Categoria 2:

S. aureus e/o *P. aeruginosa* (e altre specie di *Pseudomonas*).

Situazione: riscontrati in aspirati dei seni in fibrosi cistica;
essudato post-operatorio della cavità dei seni;
infezione persistente.

Interpretazione: causa di malattia.

Eziologia microbica in pazienti con sinusite cronica

Categoria 3:

S. epidermidis (altri stafilococchi coagulasi-negativi),

Corynebacterium spp., anaerobi, batteri Gram-negativi.

Situazione: riscontrati da tessuti e tamponi raccolti al momento dell'intervento chirurgico; tamponi nasali e sinusali; basse concentrazioni.

Interpretazione: ruolo poco chiaro o sospetto nella patogenesi.

Rinosinusite fungina invasiva

	Acuta	Cronica
Eziologia più comune	<i>Mucorales</i> <i>Aspergillus</i> spp. <i>Scedosporium</i>	<i>Aspergillus</i> spp. <i>Mucor</i> Feoifomiceti
Caratteristiche dell'ospite	immunocompromesso raramente immunocompetente	immunocompromesso
Condizioni associate	diabete mellito malattie ematologiche maligne terapia immunosoppressiva	diabete mellito
Otopatologia	elementi fungini nella mucosa, sottomucosa, vasi sanguigni o nell'osso, con necrosi tissutale estensiva e infiammazione neutrofila	necrosi della mucosa, sottomucosa, vasi sanguigni o dell'osso, con leggero grado di infiammazione

Eziologia batterica delle sinusiti acute e croniche

ACUTE

<i>S. pneumoniae</i>	20 – 35%
<i>H. influenzae</i>	6 – 26%
<i>M. catarrhalis</i>	8 – 18%
Anaerobi	0 – 8%
<i>S. aureus</i>	0 – 8%
<i>S. pyogenes</i>	1 – 3%

CRONICHE

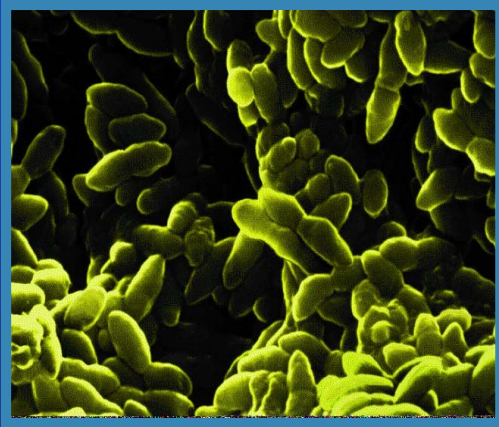
<i>S. pneumoniae</i>	10 - 25%
<i>H. influenzae</i>	30 - 50%
<i>M. catarrhalis</i>	2 - 5%
Enterobacteriaceae	20 - 40%
<i>S. aureus</i>	9 - 30%
Anaerobi	? - 30%

Basi sulle quali impostare la terapia antibiotica empirica-ragionata:

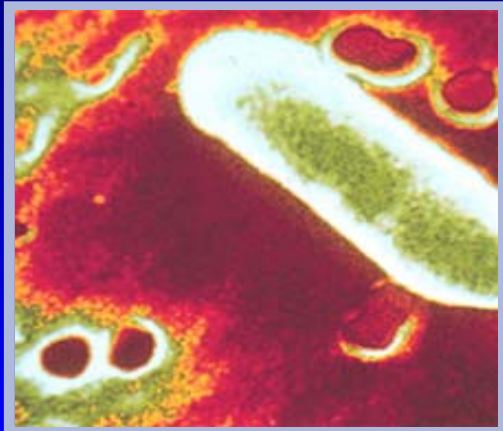
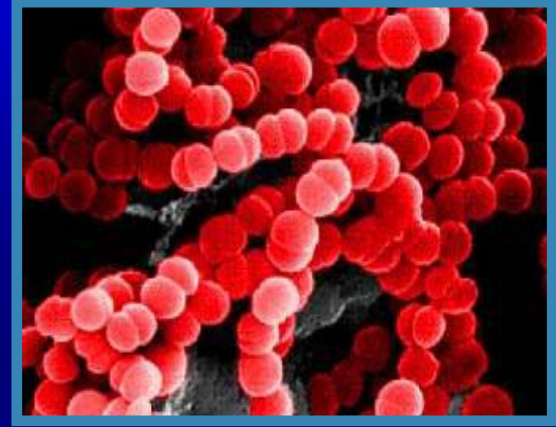
- ◆ Considerazioni cliniche (condizioni generali, patologie associate, gravità dell'infezione, età, fattori di rischio, etc.)
- ◆ Probabile eziologia.
- ◆ Prevalenza locale di antibiotico resistenza.
- ◆ Caratteristiche farmacologiche (farmacocinetica, farmacodinamica, etc.)

Eziologia delle infezioni delle vie respiratorie

Streptococcus pneumoniae



Streptococcus pyogenes



Haemophilus influenzae



Moraxella catarrhalis

Meccanismi di patogenicità e di resistenza dei principali batteri patogeni delle vie aeree

<i>H. influenzae</i>	<i>M. catarrhalis</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pyogenes</i>
Rilascio di istamina	Rilascio di istamina	Rilascio di istamina	Rilascio di istamina
Proteasi IgA ₁		Proteasi IgA ₁	
LPS	LPS		
Capsula		Capsule	Capsula
			Proteina M
Adesine	Adesine	Adesine	
Proteina D ? (internalizzazione)	Internalizzazione ?		Proteina F1 (internalizzazione)
		Pneumolisina	Streptolisine O e S Esotossine pirogeniche

β-lattamasi
↓
βLP - AmpR

β-lattamasi
↓
AmpR

modificazioni del rRNA metilasi [erm(B)]
modificazioni del sito attivo [mef(A)]
↓ ↓ ↓
Pen^S Pen^R EryR

altri meccanismi
↓
βLN - AmpR

Macrolidi – l'espressione dei geni *erm(B)* conferisce alto livello di resistenza costitutiva o inducibile (MIC ≥ 128 mg/l); l'espressione del gene *mef(A)* conferisce basso livello di resistenza (MIC ≥ 1 mg/l)

(Pen^S MIC = < 0.06 mg/l Pen^R MIC = 0.12 - 1 Pen^R MIC = > 2 mg/l)

S. pyogenes

Percentuale di sensibilità agli antibiotici in Italia

Antibiotico	Progetto Artemis (1998)*	Bacca D. (1998)**	Protekt Italia (2002)°	Protekt Italia (2003)°	Protekt Italia (2004)
	(n = 1998)	(n = 360)	(n = 1056)	(n = 1086)	(n = 573)**
Eritromicina	74,8	70,6	68,3	-	-
Azitromicina	75,9	70,6	68,3	63,7	60,4
Claritromicina	74,8	70,6	70,0	65,3	61,3
Clindamicina	90,3	82,7	92,3	92,0	93,2
Penicillina	100	100	100	100	100

* Faringotonsilliti in età pediatrica

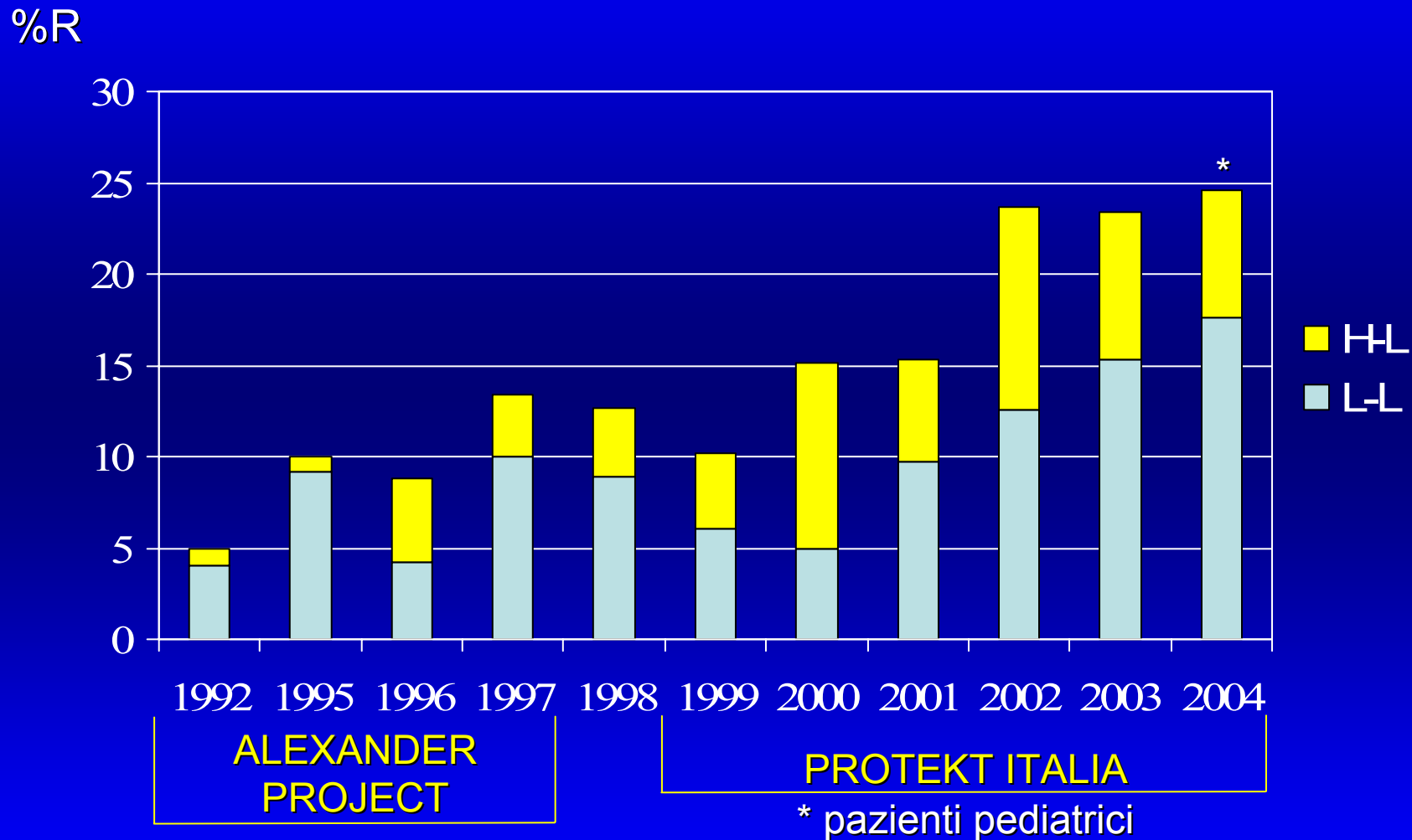
** Infezioni respiratorie in età pediatrica

° Infezioni respiratorie

Pavesio D e coll., GIMMOC 1999; Bacca D e coll., GIMMOC 2000;
Marchese A e coll., GIMMOC 2004; Marchese A e coll., GIMMOC 2000

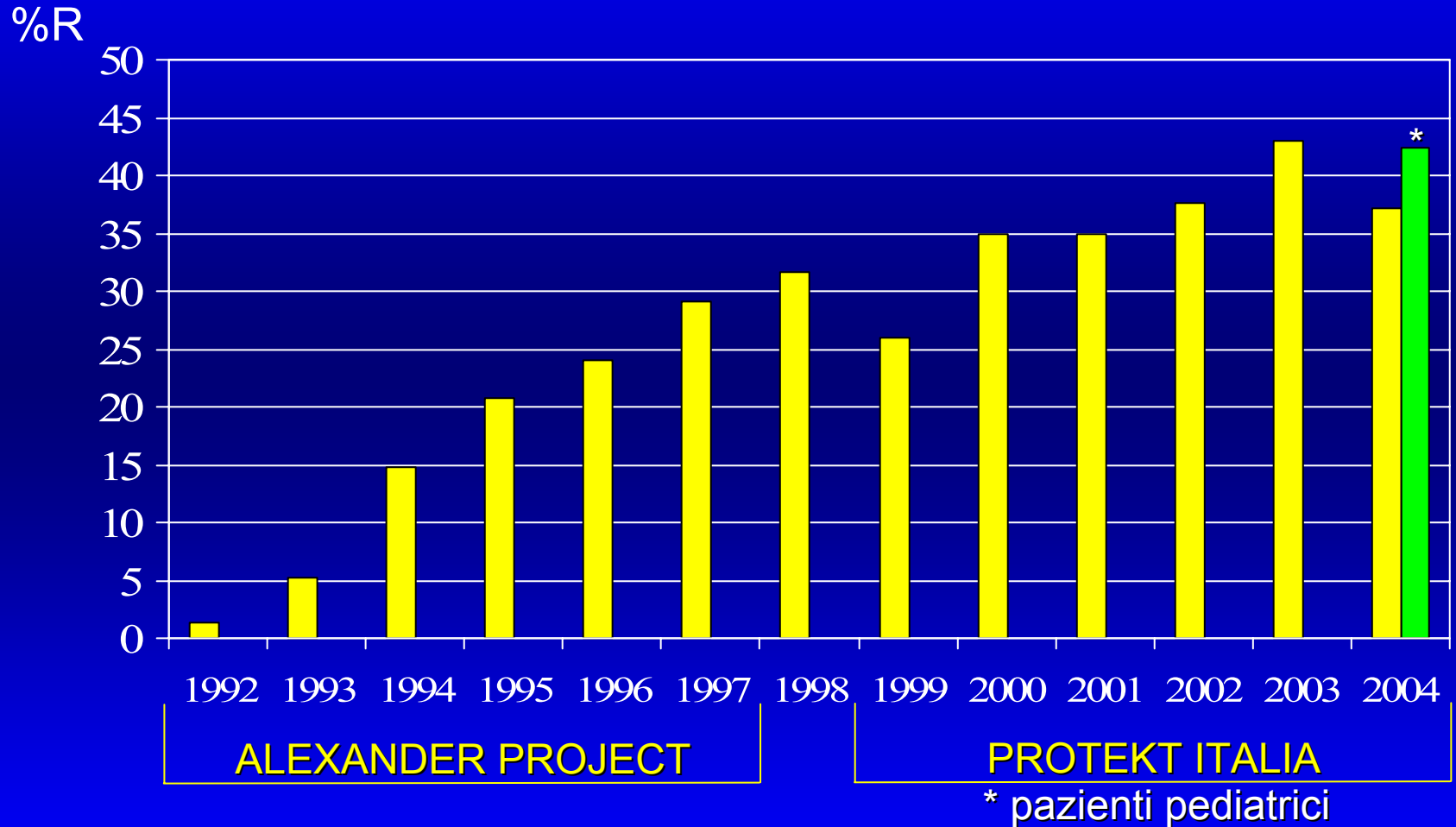
S. pneumoniae

Trend della penicillino-resistenza in Italia



S. pneumoniae

Trend della resistenza ai macrolidi in Italia



Felmingham D et al., JAC, 1996; Felmingham D et al., JAC, 2000; Marchese A et al., MDR 2001; Marchese A e coll., GIMMOC 2004, 2005 e 2006; Schito GC, JC 2004.

Antibiotico-resistenza (%) di ceppi isolati da pazienti pediatrici in base al sito dell'infezione

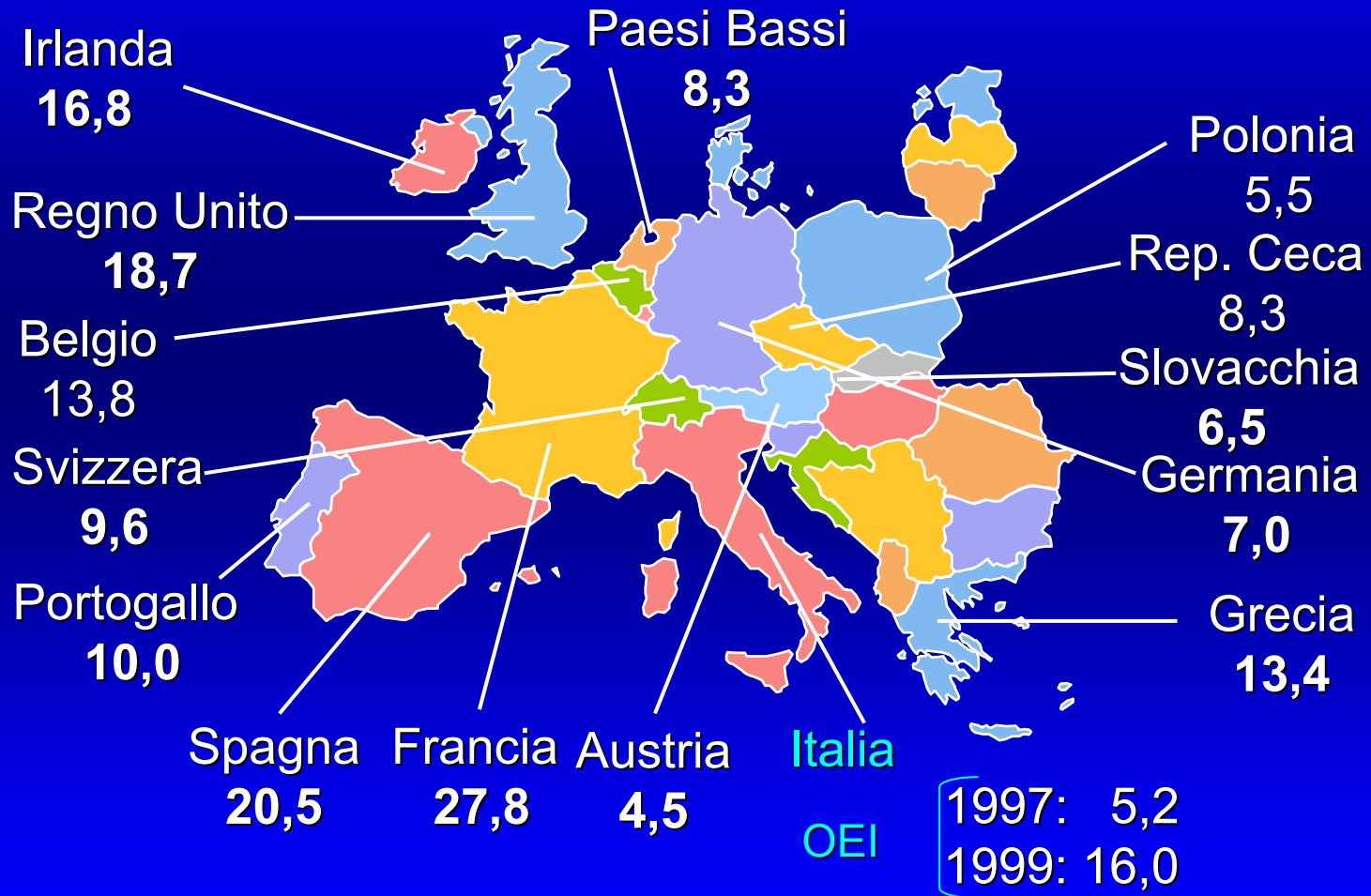
PROTEKT 1999-2000

	<i>S. pneumoniae</i>	0-2 anni	3-5 anni	6-12 anni	Totale
PEN-R	Sinusite	22,5	19,2	25,9	22,6
	Otite Media Acuta	35,1	26,3	7,7	29,8
ERY-R	Sinusite	60,0	46,2	44,4	51,6
	Otite Media Acuta	39,6	36,8	19,2	36,4
<hr/>					
	<i>S. pyogenes</i>	0-2 anni	3-5 anni	6-12 anni	Totale
ERY-R	Faringotonsillite	6,3	16,5	9,7	11,4

H. influenzae

Produzione di β -lattamasi (%)

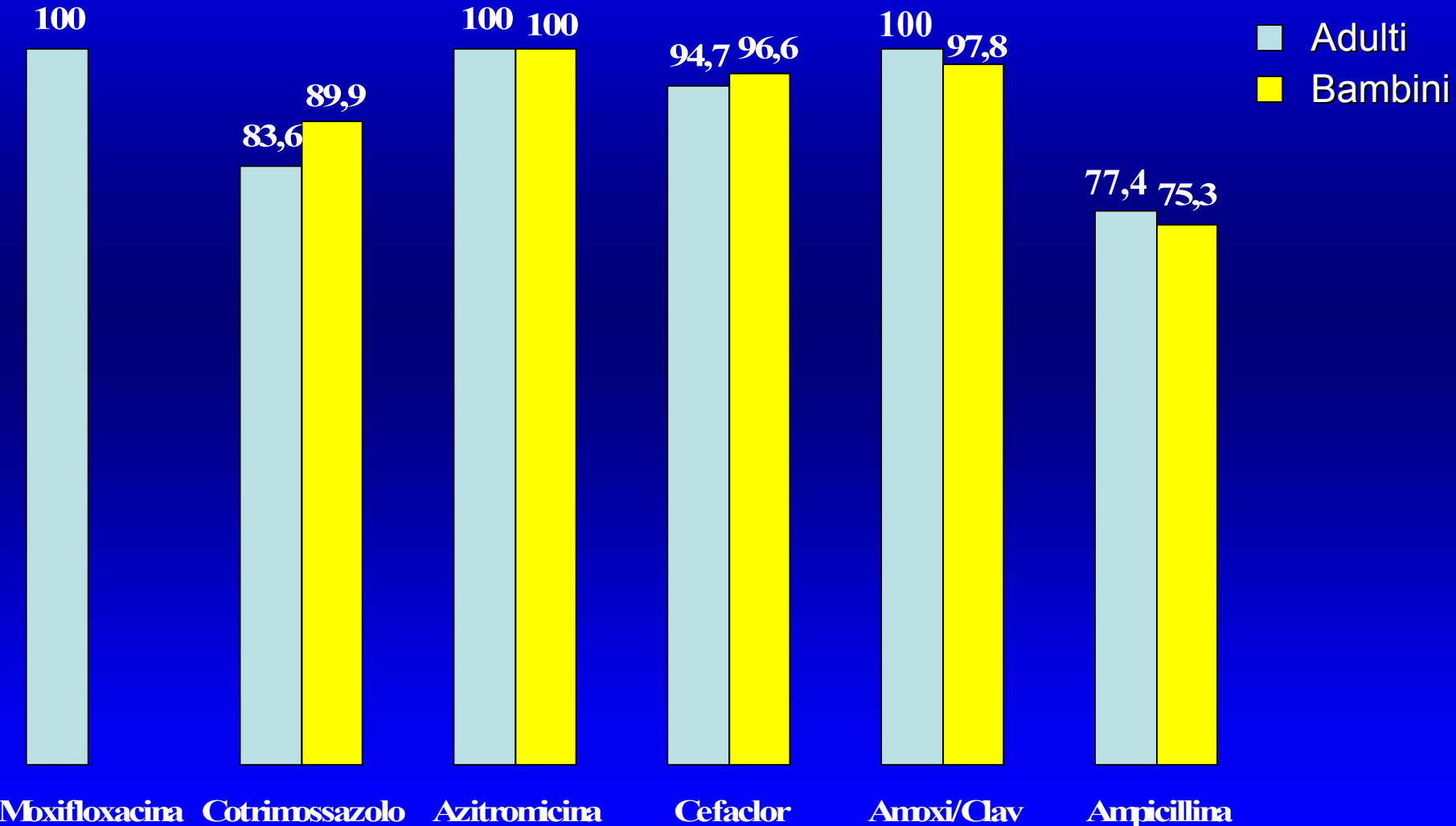
Alexander Project 1998-2000



H. influenzae

Sensibilità (%) di ceppi isolati da adulti (226) e da bambini (89)

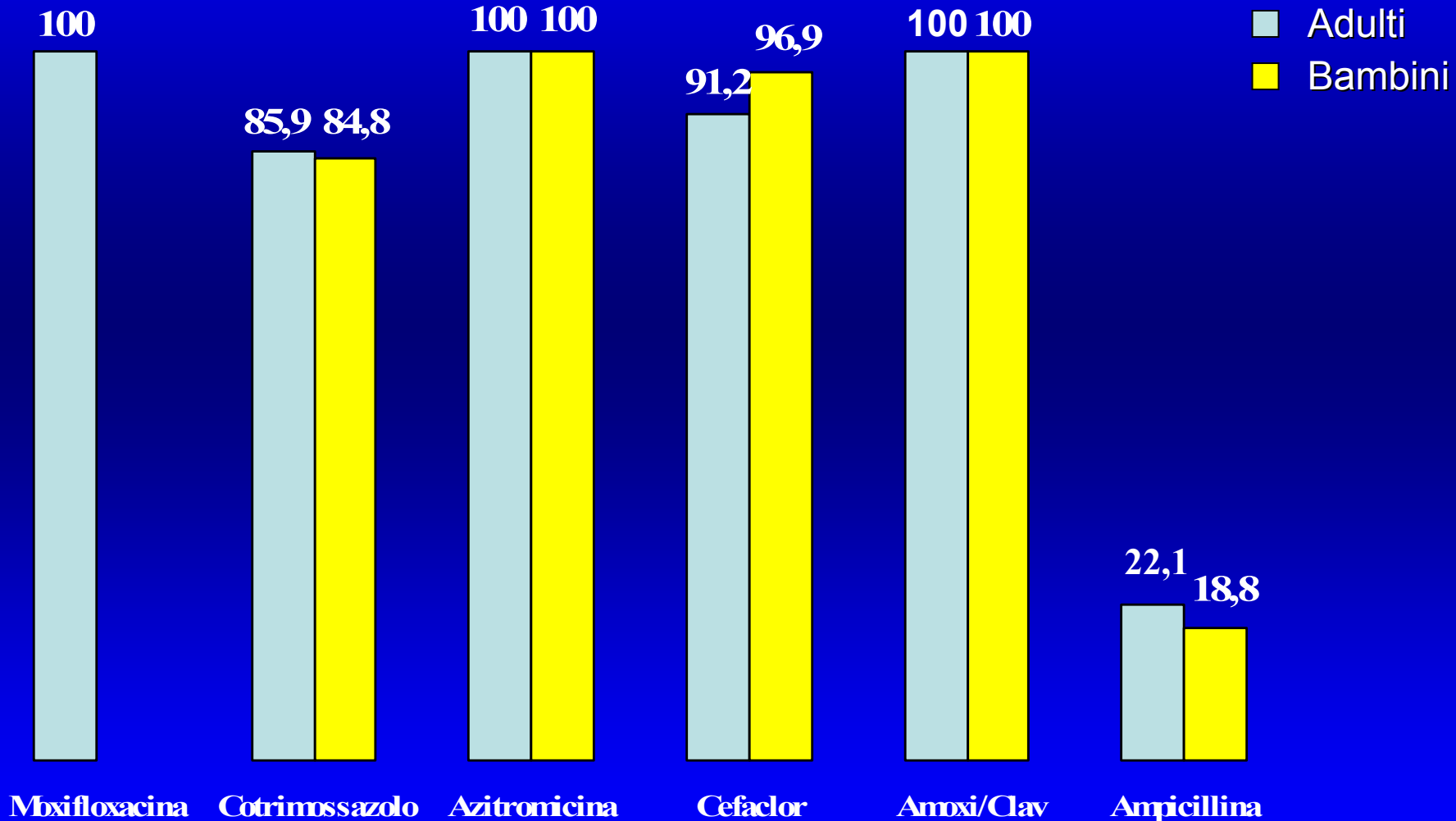
PROTEKT ITALIA 2004



M. catarrhalis

Sensibilità (%) di ceppi isolati da adulti (113) e da bambini (64)

PROTEKT ITALIA 2004



Studio trasversale sull'uso di antibiotici nelle infezioni comunitarie in Italia

(settembre 2000- settembre 2001)

G. Mazzaglia, A. Sabatini, E. Sessa, G. Stefanini, Eur J Clin Pharmacol 2003

Obiettivi dello studio

1. Analisi delle variazioni geografiche nella prevalenza delle malattie infettive comunitarie nella popolazione italiana
2. Analisi sul pattern prescrittivo dei MMG in rapporto al tipo di infezione
3. Analisi sui criteri che inducono i MMG all'uso di antibiotici sistemici orali e/o iniettivi
4. Analisi sul fallimento terapeutico degli antibiotici in rapporto al tipo di infezione

Una *cox analisi* è stata condotta per esaminare variabili ed antibiotici che riportavano il maggior rischio di fallimento terapeutico. In questo caso l'*Hazard ratio* è un indicatore del rischio relativo: un *Hazard ratio* >1 indica un aumento del rischio di fallimento terapeutico rispetto al valore di riferimento (amoxicillina), mentre un *Hazard ratio* <1 indica una diminuzione del rischio.

Cox analisi per la valutazione dei fallimenti terapeutici in alcune classi di antibiotici utilizzati

Variabili	Analisi univariata		Analisi multivariata	
	Hazard ratio	95% IC	Hazard ratio	95% IC
Amoxicillina	reference		reference	
Moxifloxacina	0,95	0,80-1,14	0,87	0,73-1,05
Cefaclor	0,95	0,78-1,13	0,88	0,72-1,08
Ceftibuten	0,96	0,83-1,12	0,90	0,76-1,05
Claritromicina	0,98	0,89-1,09	0,95	0,85-1,05
Bacampicillina	0,91	0,73-1,13	0,95	0,75-1,20
Amoxiclav	0,99	0,91-1,07	0,99	0,91-1,07
Cefixima	1,13	1,00-1,26	1,08	0,96-1,22
Cotrimossazolo	1,10	0,90-1,33	1,14	0,93-1,38
Cefuroxime	1,22	1,04-1,44	1,20	1,02-1,42
Altri	1,40	1,28-1,53	1,26	1,15-1,38

I Hazard ratio sono stati controllati per sesso, età, area geografica, tipo di infezione trattata, richiesta di esami diagnostici, presenza di diabete, concomitanza di altri antibiotici (infezioni associate, diabete, ecc.)