

Sensibilità agli antibiotici "in vitro" di ceppi di *Streptococcus pyogenes*

A. Ceraminiello, L. Sacco*, M. Perduca*

Laboratorio Analisi Microbiologiche - Az. ASL 25 - Osp. Maggiore di Lodi.

*Laboratorio di Microbiologia P.M.I.P. ASL 44 Pavia.

Dip. Scienze Morfologiche, Eidologiche e Cliniche, Sez. Microbiologia.

Riassunto: *Premessa:* L'angina streptococcica è la più frequente tra le faringiti batteriche soprattutto nei bambini.

Il farmaco di scelta è la penicillina ma spesso e prevalentemente in età pediatrica si utilizzano, anche se in modo empirico, macrolidi e altri antibiotici.

A causa dell'aumento, sempre più spesso segnalato in letteratura, delle resistenze ai macrolidi, in considerazione della gravità delle complicanze precoci e tardive di questa infezione, ci è sembrato utile valutare la sensibilità antibiotica nei confronti delle molecole di più comune impiego, di ceppi di *Streptococcus pyogenes* isolati da tamponi faringei.

Metodi: Su 2183 ceppi isolati negli anni 1991, 1995, 1996, 1997 e 1998 presso il laboratorio di Analisi Microbiologiche dell'Ospedale Maggiore di Lodi, sono stati saggiati i seguenti antibiotici: penicillina, ampicillina, amoxicillina+acido clavulanico, cefalotina, ceftriaxone, clindamicina, eritromicina, claritromicina, teicoplanina, ofloxacina, vancomicina, tetraciclina.

Per l'identificazione e l'antibiogramma è stato utilizzato un micrometodo (Sceptor -Becton Dickinson)

Risultati: Tutti i β -lattamici hanno mantenuto un elevato livello di attività così pure la vancomicina, la teicoplanina e la clindamicina. La resistenza all'eritromicina passa da 9% del 91 al 17% del 95, 48% del 96, 27% del 97 e 20% del 98, la resistenza alla tetraciclina si è mantenuta in un range dall'11% al 21% senza variazioni significative nel tempo.

Il cotrimossazolo non è stato saggiato, sebbene talvolta utilizzato nelle faringiti, per la resistenza intrinseca di *Streptococcus pyogenes*.

Conclusioni: A causa della circolazione di SGA poliresistenti, nei casi di insuccesso terapeutico o di allergia alla penicillina, si suggerisce l'esecuzione dell'antibiogramma

INTRODUZIONE

Streptococcus pyogenes è l'agente eziologico più frequente della faringo-tonsillite acuta batterica soprattutto in età pediatrica.

La faringo-tonsillite streptococcica si manifesta in un terzo dei casi con la classica forma eritemato-essudativa (faringe rosso vivo con tonsille ricoperte di essudato a zaffi giallo-grigiastri, bilaterale e non debordante dalla loggia tonsillare), tumefazione linfoghiandolare e febbre elevata; in un altro terzo, che comprende prevalentemente bambini al di sotto dei quattro anni, si presenta come una semplice faringite eritematosa, non essudativa e spesso apirettica. Nei restanti casi l'infezione è quasi del tutto asintomatica.

Dalla localizzazione faringea dello streptococco si

possono sviluppare complicanze acute suppurative nelle zone limitrofe come ascessi peritonsillari, otite media purulenta, mastoidite, linfadenite suppurativa, ma anche complicanze tardive, ancora più temibili e gravi (malattia reumatica, glomerulonefrite acuta, eritema nodoso, fascite necrotizzante).

In questi ultimi anni è stato segnalato un incremento delle gravi infezioni streptococciche e delle loro sequele a distanza non solo negli USA ma anche in Italia (1,2, 3, 4, 5).

Una adeguata e tempestiva terapia antibiotica è indispensabile per ridurre il rischio delle complicanze suppurative e non.

La penicillina (benzilpenicillina benzatina i.m. in dose unica o fenossimetilpenicillina per os per 10-15 gg) rimane il farmaco di prima scelta, e, benché gli Streptococchi β -emolitici del gruppo A (SGA) siano rimasti per la maggior parte sensibili ad essa, vengono sempre più spesso segnalati insuccessi terapeutici (6, 7).

Corrispondenza: Prof. Margherita Perduca
Dip. S.M.E.C. Sez. Microbiologia
Via Brambilla, 74 - 27100 Pavia
Tel. 0382 526335 - Fax 0382 525886

S. pyogenes ha rivelato negli ultimi anni crescenti fenomeni di resistenza soprattutto verso i farmaci più utilizzati nella terapia delle infezioni faringotonsillari, come macrolidi, clindamicina, tetraciclina (8, 9). Verso l'eritromicina che è il farmaco comunemente impiegato in alternativa alla penicillina, sono apparse numerose segnalazioni di resistenza con percentuali molto diverse nel mondo e in Italia (10,11, 12, 13, 14). Riteniamo utile ogni locale valutazione del profilo di resistenza per contribuire al controllo delle infezioni sostenute da SGA(15).

MATERIALI E METODI

La nostra indagine è stata condotta su 2183 ceppi di *S. pyogenes* isolati da tamponi faringei presso il Laboratorio di Analisi Microbiologiche dell'Ospedale Maggiore di Lodi così distribuiti negli anni: 359 isolati nel 91, 471 nel 95, 389 nel 96, 565 nel 97 e 399 nel 98.

L'isolamento è stato realizzato utilizzando un terreno Columbia CNA con l'aggiunta di 5% di sangue di montone. L'incubazione è stata condotta a 37° C in ambiente anaerobico

Le colonie che presentavano una β emolisi sono state confermate con test di inibizione della bacitracina e agglutinazione al lattice; l'identificazione e l'antibiogramma sono stati eseguiti in automazione utilizzando un micrometodo (Sceptor - Becton Dickinson).

Abbiamo saggiato i seguenti antibiotici: penicillina, ampicillina, amoxicillina+acido clavulanico, cefalotina, ceftriaxone, clindamicina, eritromicina, claritromicina, teicoplanina, ofloxacina, vancomicina, tetraciclina.

Per la valutazione dei dati in termini epidemiologici i ceppi con caratteristiche intermedie di sensibilità, considerato il loro esiguo numero, sono stati accorpati ai resistenti.

RISULTATI

I risultati sono riportati nelle Tabelle I e II.

Nella nostra indagine abbiamo potuto rilevare che i ceppi di streptococco rimangono sempre molto sensibili alla penicillina con il 99-100 % dei ceppi sensibili e agli altri antibiotici β-lattamici come ampicillina, amoxicillina+acido clavulanico, cefalotina, ceftriaxone.

Anche la vancomicina, la teicoplanina e la clindamicina sono attive con percentuali di sensibilità molto alte (dal 96 al 100%).

La frequenza dei ceppi resistenti all'eritromicina, in costante crescita dal 1991 (9%) al 95 (17%) e 96 (48%) ha mostrato negli anni 97 e 98 un'inversione di tendenza (27% e 20% rispettivamente).

La claritromicina non è stata testata nel 1991 e nel 1998, ma nel 95 e 96 le percentuali di resistenze hanno un andamento quasi sovrapponibile a quelle dell'eritromicina che risultano del 15 % e 45 % rispettivamente ; nel 97 si è registrato un decremento delle resistenze con valori del 24 %.

La percentuale di resistenza alla tetraciclina è del 14% nel 91, 11% nel 95, 21% nel 96, 13% nel 97 e 11% nel 98

L'ofloxacina, che non era stata testata nel 91, ha percentuali di resistenza elevate nel 95 e 96 (26% e 20% rispettivamente) mentre nel 97 diminuisce (6%) e nel 98 risulta dell'11%.

DISCUSSIONE

I dati in nostro possesso ci hanno permesso di valutare l'evoluzione delle sensibilità alle varie molecole nel corso degli anni dal 1991 al 1998.

I β-lattamici si sono dimostrati farmaci sempre molto efficaci senza variazioni significative di sensibilità nel corso degli anni. Ma, mentre le cefalosporine hanno una sensibilità del 99-100%, per la penicillina, come già riferito in letteratura (7), ci sono bassi segnali di resistenza (1%) che non devono essere sottovalutati in quanto sicuramente causa di mancata eradicazione dell'infezione. Nei cinque anni esaminati i ceppi di SGA resistenti alla penicillina sono stati in totale 15 . Tali ceppi sono stati controllati con la metodica Kirby-Bauer su agar sangue Mueller Hinton che ha confermato il dato in tutti i casi . Purtroppo per motivi tecnici non è stato possibile inviare i ceppi a centri di riferimento.

E' da ricordare che l'insuccesso terapeutico può anche essere dovuto ad una resistenza in vivo alla penicillina per la contemporanea presenza nel cavo orale di microrganismi penicillinasi produttori (stafilococco emofilo, microrganismi commensali residenti).

La resistenza all'eritromicina ha mostrato una tendenza a salire, passando dal 9% del 91 al 48 % del 96, anno in cui raggiunge il massimo per poi diminuire nel 97 e nel 98, mantenendosi comunque a livelli alti. Le percentuali di resistenza dell'altro macrolide testato, la claritromicina, sono sovrapponibili a quelle dell'eritromicina. Il dato del 97, che evidenzia una diminuzione delle percentuali di resistenza, è per il momento di difficile interpretazione ma meritevole in ogni caso di essere monitorato in futuro. Gli alti valori di resistenza riscontrati nei macrolidi sono correlati presumibilmente all'eccessivo consumo di questi due farmaci che genera pressioni selettive con sviluppo di ceppi resistenti. Millesimo e Savoia (16) hanno osservato che l'incremento della resistenza a questi due antibiotici si verifica soprattutto nei sierotipi T4 .

Attualmente l'antibiogramma sugli SGA viene effettuato di routine solo in pochi laboratori, ma al-

la luce delle segnalazioni sempre più frequenti di incremento della responsabilità degli SGA in patologie invasive e della circolazione di ceppi poliresistenti, riteniamo che sia opportuno verificare la

sensibilità del ceppo isolato con l'esecuzione dell'antibiogramma, qualora non si possa (allergia al farmaco) utilizzare la penicillina o nei casi di mancata eradicazione del microrganismo.

Tabella I. Risultati complessivi

ANTIBIOTICO	% DI SENSIBILITÀ				
	1991	1995	1996	1997	1998
penicillina	99	99	99	99	100
ampicillina	97	97	97	97	100
amoxicillina + acido clavulanico	100	97	98	99	10
cefalotina	100	99	100	100	100
ceftriaxone	100	99	100	100	100
clindamicina	99	99	100	96	95
eritromicina	91	83	52	73	80
claritromicina	-	74	80	94	85
teicoplanina	99	100	99	99	99
ofloxacina	-	74	80	94	85
vancomicina	99	100	98	99	99
tetraciclina	86	89	79	87	89

BIBLIOGRAFIA

- Fantini F, Gerloni V, Murelli M, Gattinara M., Sciascia T., Beltrametti P. Rheumatic fever in the eighties: a survey of the clinical picture. New perspective on streptococci and streptococcal infections. Zentbl. Bakt.(Suppl.) 1992;274-6.
- Schwartz B., Facklam R.R., Breiman R.F. Changing epidemiology of group A streptococcal infection in the U.S.A. Lancet 1990;i:168.
- Seppala H., Nissinen A, Jarvinen H, Houvinen S, Henriksson T. et al. Resistance to erythromycin in group A streptococci. N. Eng. J. Med. 1992;326: 292-7.
- Von Hunolstein C., Pataracchia M., Scopetti F., Suligoi B., Greco D., Orefici G. Infezioni invasive da *Streptococcus pyogenes*: risultati di un'indagine condotta in Italia (1994-1995). Atti XXV Congresso Nazionale AMCLI 1996- Pesaro - M041
- Streptococcal rheumatic fever news letter. 6 1. 1992: Geneve, WORLD Health Organization
- Betriu C., Sanchez A., Gomez M., Cruceyra A., Picazo J.J. Antibiotic susceptibility of group A streptococci: a 6-year follow-up study. Ant. Agents Chemother. 1993;37:1717-9.
- Brook I. The role of β -lactamase-producing bacteria in the persistence of streptococcal tonsillar infection. Rev. of Infect. Dis. 1984;6:601-7.
- Bass J.W., Weisse M.E., Plymyer M.R., Murphy S., Eberly B.J. Decline of erythromycin resistance of group A β -hemolytic streptococci in Japan. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 1994;148:67-71.
- Camporese A., Tizianel G., Santalena G. Aggiornamento dei dati epidemiologici sulle resistenze di *Streptococcus pyogenes*. Atti XXV Congresso Nazionale AMCLI 1996- Pesaro - M038
- Casella P., De Cani C., Rosanna A. Incidenza della resistenza all'eritromicina di *S. pyogenes*, in tre campioni di ceppi isolati dal 1993 al 1996 in provinciad Milano (Brianza Est). Atti XXV Congresso Nazionale AMCLI 1996- Pesaro - M042
- Cristiano L., Bonzi D., Noris C., Valota V., Quaini M., Marzulli G. Streptococchi β -emolitici di gruppo A: rapido incremento di ceppi resistenti all'eritromicina in un'area del Nord Italia. Microbiologia Medica 1996;11:30-3.
- Audisio G., Carrabba S., Malandrino M., Oneglio R., Orso Giaccone G. Sensibilità ai macrolidi di *Streptococcus pyogenes* isolato da tamponi faringei nei territori dell'USL 5 del Piemonte. Atti XXV Congresso Nazionale AMCLI 1996- Pesaro - M045
- Phillips G. Erythromycin-resistant *Streptococcus pyogenes*. J. Antimicrob. Chemother. 1990;25:723-4.
- Schito G.C., Pesce A., and Marchese A. The role of macrolides in *Streptococcus pyogenes* pharyngitis. J. Antimicrob. Chemother. 1997;39:562-5.
- Cipriani P., Debbia E.A., Gesu G.P. et al. Indagine policentrica AMCLI sull'incidenza di resistenze agli antibiotici in *S. Pyogenes*. Microbiologia Medica 1995;10:171-4.
- Millesimo M., Savoia D. Group A streptococci: evaluation of in vitro resistance to two macrolides. Microbios 1995;82:141-7.