

# Studio epidemiologico, mediante l'uso di Internet, sulle resistenze "in vitro" di ceppi di *Streptococcus pyogenes* ai macrolidi e alla clindamicina. Anni 2001 e 2002

Gruppo di Studio Italiano Progetto Gispneumo

<sup>1</sup>Antonetti R, <sup>2</sup>Antonini F, <sup>3</sup>Bandettini R, <sup>4</sup>Berna P, <sup>5</sup>Bonetti C, <sup>6</sup>Bruno R, <sup>7</sup>Calanca F, <sup>8</sup>Camporese A, <sup>9</sup>Ceccarelli, <sup>10</sup>Cenni G, <sup>11</sup>Cerletti M, <sup>12</sup>Cherubini P, <sup>13</sup>Chioetto T, <sup>14</sup>Ciaccio V, <sup>15</sup>Conti A, <sup>16</sup>Cristiano L, <sup>17</sup>Crotti D, <sup>18</sup>Daniel L, <sup>19</sup>Del Gaudio T, <sup>20</sup>Dettori S, <sup>21</sup>Di Santo R, <sup>22</sup>Draghin E, <sup>23</sup>Dusi P, <sup>24</sup>Esposito S, <sup>25</sup>Farinatti T, <sup>26</sup>Farinelli S, <sup>27</sup>Fazio A, <sup>28</sup>Ferrari L, <sup>29</sup>Fianchino B, <sup>30</sup>Gelmi M, <sup>31</sup>Giacobone E, <sup>32</sup>Guidi MT, <sup>33</sup>Lanzafame P, <sup>34</sup>La Rosa U, <sup>35</sup>Lo Monaco GB, <sup>36</sup>Maiola M, <sup>37</sup>Malandrino M, <sup>38</sup>Maranini B, <sup>39</sup>Mascolo M, <sup>40</sup>Mazzarello MG, <sup>41</sup>Mazzoni P, <sup>42</sup>Melioli G, <sup>43</sup>Meo R, <sup>44</sup>Merlino F, <sup>45</sup>Monastero R, <sup>46</sup>Muresu E, <sup>47</sup>Nicolosi V, <sup>48</sup>Nocera E, <sup>49</sup>Oligiati A, <sup>50</sup>Panella L, <sup>51</sup>Pappacena R, <sup>52</sup>Perugini D, <sup>53</sup>Piacentini E, <sup>54</sup>Pirali F, <sup>55</sup>Piscina A, <sup>56</sup>Podda R, <sup>57</sup>Raggi ME, <sup>58</sup>Repetto A, <sup>59</sup>Reverso Giovantin E, <sup>60</sup>Ricci L, <sup>61</sup>Riscladati T, <sup>62</sup>Rossetti R, <sup>63</sup>Rossi MR, <sup>64</sup>Salemi A, <sup>65</sup>Savarino A, <sup>66</sup>Scarazzati E, <sup>67</sup>Scarin M, <sup>68</sup>Sciarra G, <sup>69</sup>Serra D, <sup>70</sup>Silvestri MA, <sup>71</sup>Sperning R, <sup>72</sup>Sturla C, <sup>73</sup>Terramocci R

## RIASSUNTO

Il progetto Gispneumo si propone di valutare sul territorio Italiano l'epidemiologia delle resistenze dei principali patogeni respiratori nei confronti degli antibiotici di più frequente utilizzo. Per quanto concerne il monitoraggio delle resistenze dello *S. pyogenes*, nell'anno 2001 e 2002 hanno partecipato al progetto rispettivamente 73 e 70 Laboratori di Microbiologia clinica. Sono stati isolati da materiale biologico 7324 ceppi di *S. pyogenes* nel 2001 e 6040 nel 2002 e ne è stata valutata la sensibilità ad eritromicina, claritromicina, azitromicina, rokitamicina e clindamicina. Mentre la percentuale dei ceppi resistenti ad eritromicina, claritromicina ed azitromicina si attestava attorno al 28 %, per rokitamicina, macrolide a 16 atomi, è risultata del 4,2 % nel 2001 e del 4,9 % nel 2002. La resistenza a clindamicina è stata del 12,1 % nel 2001 e del 10,7 % nel 2002. Le resistenze di *S. pyogenes* verso i macrolidi e clindamicina erano distribuite in modo non uniforme sul territorio nazionale.

Per tutti gli antibiotici considerati è stata notata dal 1999 al 2001 una diminuzione delle percentuali di resistenza. Rokitamicina ha confermato di essere attiva su quasi tutti i ceppi di *S. pyogenes* superando, a differenza degli altri macrolidi a 14 e 15 atomi, le resistenze mediate dai geni *mefA* e di una parte di quelle mediate dai geni *erm B* o *erm TR*. Pertanto è auspicabile l'inserimento costante di rokitamicina nelle prove di sensibilità "in vitro" di *S. pyogenes*, in modo da fornire al clinico una valida alternativa terapeutica contro questo microrganismo.

## INTRODUZIONE

Lo *Streptococcus pyogenes* normalmente colonizza il tratto respiratorio superiore e costituisce la specie di più frequente riscontro nelle infezioni delle prime vie aeree. È causa di faringotonsilliti, di infezioni cutanee e sottocutanee, di sepsi puerperali, di scarlattina e delle caratteristiche sequele post-streptococciche (febbre reumatica e glomerulonefrite acuta).

La faringotonsillite è di per sé una malattia autolimitante, ma può dare complicanze locali (ascessi) con estensione a distretti anatomicamente adiacenti (es. otiti medie, mastoiditi, sinusiti, etc.) o generali (sepsi). Particolare attenzione va posta alla prevenzione delle sequele post-streptococciche (glomerulonefrite e febbre reumatica (18)) e conseguentemente alla importanza della completa eradicazione di questo patogeno mediante ade-

guato trattamento farmacologico.

La faringotonsillite streptococcica è molto frequente soprattutto in età pediatrica. Circa il 30% dei bambini con faringotonsillite presenta una coltura positiva per *S. pyogenes* di gruppo A (10, 23), mentre un'infezione virale è responsabile per il rimanente 70% circa (21). Poiché solo le forme sostenute da *S. pyogenes* necessitano di terapia antibiotica, si intuisce quanto sia importante definire correttamente il patogeno coinvolto (6).

Il gold standard è rappresentato dall'esame colturale del tampone faringeo. Tuttavia il clinico spesso non ricorre a questo esame in quanto, ancora oggi, il tempo necessario per ottenere una risposta definitiva dal laboratorio di microbiologia varia tra le 48 e le 72 ore.

Una valida alternativa a questo esame è il "test microbiologico rapido" che il clinico può fare al

letto del paziente o nel proprio ambulatorio, e, nel giro di pochi minuti è in grado di fornire una risposta attendibile sulla presenza dello *S. pyogenes* e che molto verosimilmente sono affetti da una faringotonsillite virale.

L'esecuzione di questi test evita in un'alta percentuale di casi di somministrare antibiotici a pazienti con tampone faringeo negativo per *S. pyogenes*.

Una terapia antibiotica adeguata, oltre a ridurre la gravità della sintomatologia, diminuisce il rischio di trasmissione del microrganismo e soprattutto previene le complicanze suppurative, il reumatismo articolare acuto o la glomerulonefrite (1, 4, 6, 22). Data l'incapacità di *S. pyogenes* a produrre betalattamasi, gli antibiotici betalattamici sono tuttora considerati farmaci di prima scelta (1), sebbene nel 5-30% dei casi abbiano dimostrato di non essere in grado di eradicare il patogeno dalla sede di infezione. Recentemente, in uno studio pubblicato da Neeman (17) è stato osservato che un'alta percentuale di pazienti affetti da faringotonsillite streptococcica e trattati con penicillina, pur essendo clinicamente guariti non hanno ottenuto la eradicazione del patogeno. Ciò è riconducibile alla presenza di ceppi di *Streptococcus pyogenes* dotati del gene prtF1, che permette la internalizzazione di questo microrganismo nelle cellule epiteliali della tonsilla, eludendo quindi di fatto l'azione di tutti gli antibiotici betalattamici.

È noto che mentre i betalattamici si distribuiscono nello spazio extracellulare, i macrolidi hanno la capacità di penetrare all'interno delle cellule e sono quindi in grado di assicurare la loro attività anche verso i microrganismi intracellulari (17).

Queste osservazioni, insieme all'aumentata incidenza di batteri tipicamente intracellulari come *M. pneumoniae* e *C. pneumoniae* quali agenti responsabili di faringotonsillite, hanno favorito il diffondersi dell'impiego dei macrolidi (10,15) grazie anche alla loro estrema maneggevolezza.

Tuttavia, negli ultimi 6-7 anni diversi laboratori di microbiologia clinica distribuiti su tutto il territorio nazionale, hanno lamentato percentuali più o meno elevate di isolamento di ceppi di *S. pyogenes* resistenti "in vitro" ad eritromicina.

Secondo i dati raccolti dal Progetto Artemis, nel 1997 la percentuale media di ceppi di *S. pyogenes* resistenti ad eritromicina, sia nell'Italia del nord che del centro e del sud, era intorno al 40% (19). I meccanismi di questa resistenza sino ad oggi riconosciuti sono la modificazione del sito del bersaglio ribosomiale e un sistema di efflusso attivo. La modificazione del bersaglio avviene ad opera di metilasi codificate dai geni *erm B* o *erm TR* e può dar luogo all'espressione di due diversi fenotipi, costitutivo o inducibile. Il primo di questi fenotipi è in grado di

contrastare l'attività di tutti i macrolidi, le lincosamidi e le streptogramine di gruppo B determinando valori di M.I.C. così elevati (> 128 mg/L) da non poter essere raggiunti dall'antibiotico nella sede dell'infezione.

Un discorso completamente diverso riguarda il meccanismo di resistenza da efflusso mediato dall'espressione del gene *mefA*, che tra l'altro è il meccanismo di più frequente riscontro nel nostro Paese.

Questo meccanismo è in grado di contrastare l'attività dei macrolidi a 14 e 15 atomi, ma non quella dei macrolidi a 16 atomi e delle lincosamidi.

Il monitoraggio delle resistenze dello *S. pyogenes* ai macrolidi, iniziato nel 1999 con il Progetto Gispyno, è proseguito dal 2000 con il Progetto Gispneumo mediante l'utilizzo del sito internet [www.gispneumo.com](http://www.gispneumo.com), ha consentito sia ai microbiologi che ai clinici di poter attingere informazioni in tempo reale sull'andamento delle resistenze di questo patogeno nelle diverse Regioni d'Italia.

### Scopo della ricerca

Scopo di questa indagine è il monitoraggio delle resistenze di *S. pyogenes* negli anni 2001 e 2002 ai diversi macrolidi (14, 15 e 16 atomi) ed alla clindamicina.

### Materiale e metodi

Lo studio è stato pianificato per valutare la sensibilità a diversi antibiotici di *S. pyogenes* di gruppo A isolato da materiale proveniente da pazienti con infezione delle vie aeree superiori. Allo scopo i microbiologi partecipanti hanno inserito i dati anagrafici e anamnestici del paziente (quali età, sesso, diagnosi, etc.) ed i risultati dell'antibiogramma su una scheda raccolta dati disponibile sul sito internet [www.gispneumo.com](http://www.gispneumo.com).

Seguendo le Linee Guida pubblicate sul sito ed accettate da tutti i partecipanti, la semina del tampone è stata fatta generalmente dopo sospensione in 1 mL di soluzione fisiologica sui seguenti terreni di coltura:

- Agar Columbia con l'aggiunta del 5% di sangue di montone (AS)
- Agar Sangue con aggiunta di agenti selettivi, quali colistina - acido nalidixico (CNA) o cotrimossazolo (Streptococcus Selective Supplement).

L'anaerobiosi è stata considerata l'atmosfera di incubazione più idonea rispetto alla capnofilia ed alla aerobiosi. La temperatura di incubazione è stata di 35° - 37°C per 18 - 24 ore.

La semina è stata fatta direttamente su 4 quadranti: sul primo è stato strisciato il tampone, mentre sugli altri tre quadranti, con un'ansa sterile da batteriologia, si è proceduto alla dissociazione.

Per l'identificazione di *S. pyogenes* è stata presa

in considerazione la presenza di colonie su AS con alone netto di emolisi (beta-emolisi), la sensibilità a bacitracina (con dischetto da 0,4 U) e l'agglutinazione con antisieri del commercio.

Per il test di sensibilità agli antibiotici la tecnica più utilizzata è stata quella di Kirby-Bauer ovvero dell'agar diffusione ponendo un dischetto antibiotato su piastra di Mueller-Hinton con il 5% di sangue di montone (NCCLS 2000) insemata con una sospensione preparata direttamente dalle colonie cresciute in coltura (torbidità 0,5 McFarland).

L'incubazione a 35 - 37°C è durata tutta la notte in aerobiosi o, sempre secondo l'NCCLS, in capnofilia.

Per la determinazione della sensibilità in vitro, ciascun microbiologo poteva comunque utilizzare le tecniche comunemente in uso nel proprio laboratorio.

Ai fini di questo studio sono stati considerati uno o più dei seguenti antibiotici: eritromicina, claritromicina, azitromicina, rokitamicina e clindamicina.

**Risultati**

Nell'anno 2001 hanno partecipato allo studio 73 laboratori di microbiologia clinica mentre nel 2002 ne sono stati coinvolti 70, distribuiti su tutto il territorio nazionale. La tabella 1 riporta per Regione sia il numero dei laboratori partecipanti che il numero dei tamponi faringei esaminati.

Nel 2001 sono stati effettuati prelievi su 7324 pazienti; di questi il 45,5 % era di sesso maschile e il 48,8% di sesso femminile (nel 2,7% dei casi il sesso non è stato registrato). Nel 2002 i pazienti sono stati 6040; di questi 48,7 % erano maschi ed il 49,2% femmine.

La figura 1 riporta la distribuzione delle patologie per classi di età.

*S. pyogenes* è stato isolato per lo più da pazienti affetti da faringotonsillite (89,6% nel 2001 e 90,4% nel 2002) ed in minor misura da broncopolmonite, otite o sinusite.

Date le patologie considerate, la casistica era prevalentemente rappresentata da pazienti ambulatoriali (oltre l'86%).

Nella tabella 2 sono illustrate le percentuali complessive di resistenza dei diversi antibiotici sia per il 2001 che per il 2002.

Eritromicina è stata testata su 7218 ceppi nel 2001 e su 5931 l'anno successivo, seguita nell'ordine da rokitamicina, clindamicina, azitromicina e claritromicina.

Nel 2001 la percentuale di ceppi di *S. pyogenes* resistenti ad eritromici-

**Tabella 1** - Laboratori partecipanti all'indagine microbiologica su *S. pyogenes* e tamponi inviati, elencati per regione in ordine geografico

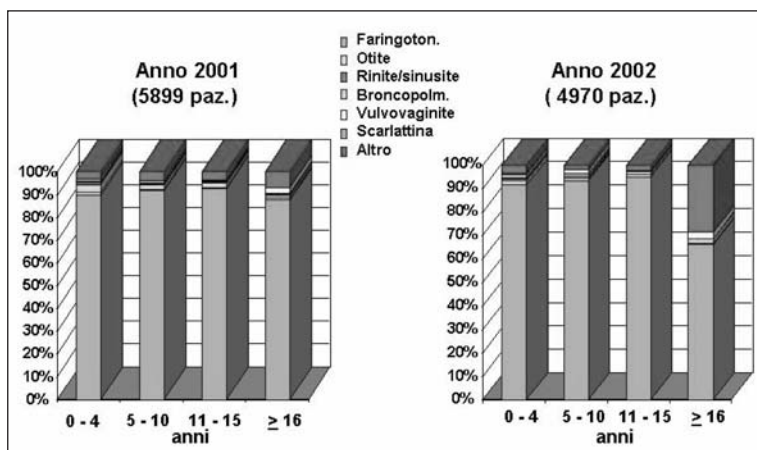
Regioni	2001		2002	
	Centri n°	Tamponi n°	Centri n°	Tamponi n°
Piemonte	3	469	4	206
Lombardia	16	1893	17	1818
Veneto	7	302	5	361
Friuli V.G.	2	274	2	343
Liguria	4	354	3	350
Emilia R.	8	975	6	528
Toscana	4	971	3	315
Umbria	3	480	3	242
Lazio	13	1200	10	1069
Abruzzo	0	0	1	60
Molise	1	74	1	37
Campania	4	60	5	122
Puglia	3	163	3	78
Calabria	0	0	1	11
Sicilia	3	54	4	481
Sardegna	2	55	2	19
<b>Totale</b>	<b>73</b>	<b>7324</b>	<b>70</b>	<b>6040</b>

**Tabella 2** - Percentuali di resistenza "in vitro" dei ceppi di *S. pyogenes* isolati nei confronti degli antibiotici considerati

Antibiotici	2001		2002	
	Ceppi n°	% R	Ceppi n°	% R
Eritromicina	7218	28	5931	26
Rokitamicina	6500	4,2	5108	4,9
Azitromicina	3141	28,7	2563	28,7
Claritromicina	2952	31	2088	29,7
Clindamicina	5689	12,1	4825	10,7

**Tabella 3** - Percentuali di resistenza "in vitro" di ceppi di *S. pyogenes* testati contemporaneamente con tutti gli antibiotici considerati

Antibiotici	Anno 2001	Anno 2002
	1960 ceppi % R	1603 ceppi % R
Eritromicina	32,6	24,3
Rokitamicina	3,8	3,6
Azitromicina	29,6	23,6
Claritromicina	30,6	24,8
Clindamicina	11,6	11,2



**Figura 1** - Distribuzione percentuale delle patologie per classe di età

na era pari al 28% mentre l'anno successivo è scesa al 26%.

Rokitamicina, testata su un numero considerevole di isolati clinici (6500 nel 2001 e 5018 nel 2002), ha fatto registrare percentuali di resistenza estremamente basse (4.2 e 4.9% rispettivamente) confermando la capacità di superare in vitro la maggior parte delle resistenze evidenziate per i macrolidi a 14 e 15 atomi. Anche nei confronti di clindamicina, rokitamicina ha dimostrato di possedere una migliore attività.

Per potere confrontare nel modo più corretto le percentuali di resistenza nei confronti dei diversi antibiotici sono stati selezionati tutti i ceppi che contemporaneamente erano stati sottoposti al saggio di sensibilità con eritromicina, claritromicina, azitromicina, rokitamicina e clindamicina. Il numero di isolati considerati è stato di 1960 ceppi nel 2001 e 1603 nel 2002. I relativi risultati esposti in tabella 3 dimostrano con chiarezza che per eritromicina, azitromicina e claritromicina le percentuali di resistenza sono simili, comprese tra il 29 e il 32% per il 2001 e tra il 23 e il 24% per l'anno successivo. Invece per rokitamicina, sugli stessi ceppi, le percentuali di resistenza sono inferiori al 4% in entrambi gli anni.

Integrando i dati ottenuti a partire dall'anno 1999 (con il contributo del progetto Gispys) con quelli del presente studio, in tabella 4 viene illustrato l'andamento delle resistenze nel corso degli ultimi 4 anni (dal 1999 al 2002) su un totale complessivo di circa 27.000 ceppi di *S. pyogenes*. Questi risultati confermano il trend in diminuzione delle resistenze per tutti gli antibiotici considerati.

Per meglio valutare la distribuzione locale delle resistenze ai diversi macrolidi, in tabella 5 vengono riportate le percentuali di resistenza rilevate nei confronti di eritromicina, claritromicina, azitromicina, rokitamicina e clindamicina nelle diverse Regioni italiane (sono state considerate solo le Regioni che avevano fornito risultati di antibiogrammi su almeno 80 ceppi). La Regione che nel 2001 lamentava il più alto tasso di resistenza a eritromicina era la Puglia (50.9%) mentre il Veneto si distingueva per la più bassa percentuale (16.2%). Concordemente al dato nazionale esposto in tabella 4, nel 2002 le percentuali di resistenza ai macrolidi sono diminuite in quasi tutte le Regioni italiane.

**Discussione**

I risultati di questo studio indicano che per il 2002 la percentuale di ceppi di *S. pyogenes* resistenti *in vitro* ad eritromicina è stata del 26% mentre con rokitamicina, macrolide a 16 atomi, tale percentuale si è ridotta al 4,9%.

**Tabella 4 - Riepilogo casistica *S. pyogenes*: ceppi raccolti in 4 anni**

Anno	Ceppi n°	Eritromicina -R	Clindamicina-R	Rokitamicina-R
1999*	5199	33 %	19 %	7 %
2000*	8100	30,9 %	21,6 %	7,9 %
2001	7324	28 %	12,1 %	4,2 %
2002	6040	26 %	10,7 %	4,9 %

**Totale 26663**

\*Progetto Gispys (2)

**Tabella 5 - Percentuali di resistenza "in vitro" dei ceppi di *S. pyogenes* agli antibiotici considerati, per regione in ordine geografico. Sono stati considerati solo i Centri che hanno raccolto più di 80 ceppi batterici.**

Antibiotico	Regione	anno 2001		anno 2002	
		Ceppi n°	% R	Ceppi n°	% R
Eritromicina	Piemonte	461	33,4	194	24,7
	Lombardia	1877	18,3	1797	19,5
	Veneto	301	16,2	354	17,5
	Friuli V.G.	271	29,5	343	10,8
	Liguria	354	24,0	350	34,8
	Emilia R.	972	27,9	526	22,6
	Toscana	966	35,9	314	26,1
	Umbria	479	30,2	241	27,0
	Lazio	1137	32,0	1059	33,0
	Puglia	163	50,9	66	28,8
<b>Totale</b>	<b>6981</b>	<b>27,5</b>	<b>5244</b>	<b>23,8</b>	
Rokitamicina	Piemonte	404	5,9	185	5,4
	Lombardia	1721	2,7	1381	4,1
	Veneto	301	1,7	352	2,0
	Friuli V.G.	274	2,2	342	0
	Emilia R.	965	6,0	506	6,9
	Toscana	870	2,7	125	9,6
	Umbria	409	8,5	222	7,6
	Lazio	1147	4,2	1063	4,8
	<b>Totale</b>	<b>6091</b>	<b>4,0</b>	<b>4176</b>	<b>4,5</b>
	Azitromicina	Lombardia	457	17,7	478
Friuli V.G.		220	34,5	305	12,1
Umbria		411	26,5	189	19,0
Lazio		750	27,4	862	30,7
<b>Totale</b>		<b>1838</b>	<b>25,7</b>	<b>1834</b>	<b>23,2</b>
Claritromicina	Lombardia	436	20,6	198	19,2
	Veneto	205	3,9	114	0,9
	Friuli V.G.	220	34,0	303	12,2
	Emilia	185	43,2	124	27,4
	Toscana	564	41,3	100	19,0
	Lazio	898	34,0	825	35,9
	<b>Totale</b>	<b>2508</b>	<b>31,5</b>	<b>1664</b>	<b>25,5</b>
Clindamicina	Lombardia	1100	5,7	1470	7,2
	Veneto	278	6,5	353	5,0
	Friuli V.G.	274	2,9	341	0,3
	Liguria	295	17,6	350	25,4
	Emilia R.	926	13,3	361	7,5
	Toscana	967	6,5	315	9,8
	Umbria	475	20,8	241	15,8
	Lazio	974	20,6	985	15,4
	<b>Totale</b>	<b>5289</b>	<b>11,8</b>	<b>4416</b>	<b>10,5</b>

Risultati molto simili erano stati ottenuti nel 2001. Questi dati mettono in risalto come l'attività antibatterica *in vitro* di quest'ultima molecola sia decisamente migliore rispetto a quella dei



macrolidi a 14 e 15 atomi e della stessa clindamicina, come evidenziato dalla tabella 2. La notevole differenza nelle percentuali di resistenza di *S. pyogenes* a rokitamicina rispetto agli altri macrolidi, (evidenziata anche nella casistica relativa ai ceppi contemporaneamente testati con tutti gli antibiotici considerati, tabella 3), è dovuta in buona parte alla notevole presenza di ceppi con fenotipo da efflusso (fenotipo M).

Se consideriamo i risultati degli antibiogrammi eseguiti su quasi 27.000 ceppi di *S. pyogenes* isolati dal 1999 al 2002 (tabella 4), si può notare che la resistenza di questo patogeno a tutti gli antibiotici considerati è man mano diminuita. Infatti con eritromicina si passa da una percentuale di resistenza del 33% al 26% e con rokitamicina dal 7% al 4,9%.

Questo studio ha confermato che la resistenza di *S. pyogenes* ai macrolidi non è distribuita in modo uniforme sul territorio (tabella 5): infatti accanto a regioni come il Friuli caratterizzate da una resistenza a eritromicina inferiore all'11%, altre, come la Liguria, lamentano per il 2002 una resistenza del 34,8%. Lo stesso si può dire per gli altri antibiotici considerati; in particolare per rokitamicina si va dal 9,6% della Toscana allo 0% del Friuli. La resistenza di questo patogeno ai diversi macrolidi è dunque distribuita a macchia di leopardo, con differenze marcate anche in zone relativamente vicine: a titolo di esempio, a Capranica (provincia di Viterbo) su 111 ceppi testati è stata rilevata una resistenza ad eritromicina pari al 10,5% mentre a pochi chilometri di distanza (a Viterbo) su 223 ceppi la resistenza è risultata del 34,9% sempre nello stesso anno.

### Conclusioni

Eritromicina, claritromicina ed azitromicina hanno dimostrato *in vitro* resistenze molto simili (comunque superiori al 26%) nei confronti dei ceppi di *S. pyogenes* considerati, mentre clindamicina e rokitamicina, con percentuali di resistenza rispettivamente vicine al 10% e al di sotto del 5%, hanno dimostrato migliore attività nei confronti di questo microrganismo.

Considerando la casistica raccolta in questi ultimi anni, si può notare una diminuzione delle resistenze per tutti gli antibiotici presi in esame, che probabilmente potrebbe esser messa in relazione ad una variata abitudine prescrittiva da parte del medico.

La necessità di mantenere bassi livelli di resistenza nei confronti di tutti i macrolidi è di estrema importanza soprattutto alla luce delle recenti osservazioni che indicano che in un'alta percentuale di pazienti affetti da faringotonsillite streptococcica trattati con  $\beta$ -lattamici non si è ottenuta l'eradicazione del patogeno, probabilmente a

causa della internalizzazione di questo microrganismo nelle cellule dell'epitelio tonsillare.

I risultati di questo studio epidemiologico confermano che rokitamicina, macrolide a 16 atomi, è capace di superare *in vitro* un'alta percentuale di resistenze lamentate per i macrolidi a 14 e 15 atomi, suggerendo quindi l'importanza e l'utilità di inserire questo antibiotico nelle prove routinarie di sensibilità, in modo da fornire al clinico un quadro completo delle reali alternative terapeutiche.

### BIBLIOGRAFIA

1. Bisno A.L. (2001) Acute pharyngitis. *New Engl. J. Med.* 344, 205-211.
2. Bruno R. et al. (2001) Monitoraggio della sensibilità in vitro di *S. pyogenes* a macrolidi e lincosamidi basata sull'uso di internet. *GIMMOC* 5, 21-29.
3. Cornaglia G., Ligozzi M., Mazzariol A. et al. (1996) Rapid increase of resistance to erythromycin and clindamycin in *Streptococcus pyogenes* in Italy 1993-1995. *Emerging Infect. Dis.* 2, 331-4
4. Dajani A.S., Bisno A.L., Chang K.J. et al. (1988) Prevention of rheumatic fever. *Circulation* 78, 1082-86.
5. Duval J. (1985) Evolution and epidemiology of MLS resistance. *J. Antimicrob. Chemother* 16 (Suppl. A9), 137-49.
6. Ebell M., Smith M.A., Barry H.C., Ives K., Carey M. (2000) Does this patient have strep throat? *JAMA* 284, 2912-18.
7. Giovannetti E., Montanari M.P., Mingoia M., Varaldo P.E. (1999) Phenotypes and genotypes of erythromycin-resistant *Streptococcus pyogenes* strains in Italy and heterogeneity of inducible resistant strains. *Antimicrob. Agents Chemother.* 43, 1935-40.
8. Hsueh P.R., Chen H.M., Huang A.Y. et al. (1995) Decreased activity of erythromycin against *Streptococcus pyogenes* in Taiwan. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 39, 2239-42.
9. Kligman R.M., Feigin R.D. (1992) Streptococcal Infections In: Nelson - Text book of Pediatrics 14th Ed. - W.B. Saunders Company, 698.
10. Komaroff A.L., Aronson M.D., Pass T.M. et al. (1983) Serologic evidence in chlamydial and mycoplasmal pharyngitis in adult. *Science* 222, 927-9.
11. Jarvien H.A., Nissinen A., Huovinen P. (1989) Erythromycin resistance in group A streptococci. *Lancet* 1, 1022-23.
12. Maruyama S.H., Yoshioka H., Fujita K. et al (1979) Sensitivity of Group A streptococci to antibiotics prevalence of resistance to erythromycin in Japan. *Am. J. Child* 133, 1143-5
13. Miyamoto Y., Takizawa K., Matsushima A. et al. (1978) Stepwise acquisition of multiple drug resistance by beta-hemolytic streptococci and differences in resistance pattern by type. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 13, 399-404.
14. Mazzaglia G., Greco S., Lando C. et al. (1998) Adult acute upper respiratory tract infections in Sicily: pattern of antibiotic drug prescription in primary care. *J. Antimicrob. Chemother.* 41, 256-66.
15. *Mycoplasma pneumoniae* (1991)

- Lancet 337, 651-52.
16. National Committee for Clinical Laboratory Standard (2000) Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility testing. NCCLS Document M7 A5 Vol 20, n° 2.
  17. Neeman R., Keller N., Barzilai A., Koreman Z., Sela S. (1998) Prevalence of internalisation-associated gene prtF1, among persisting group A streptococcus strains isolated from asymptomatic carriers. Lancet 1974-7.
  18. Nicoletti G., Nicolosi V.M. (1993)  
In: Dizionario di batteriologia umana, pag. 271. Mediserve
  19. Pavesio D., Nicoletti G., Ripa S. et al. (1999) Progetto Artemis Italia 1997: aspetti microbiologici e clinici nelle faringotonsilliti acute da *Streptococcus pyogenes* in età pediatrica. GIMMOC 3, (QI), 5-32.
  20. Pavesio D., Nicoletti G., Ripa S. et al. (1999) Progetto Artemis Italia (1998): aspetti microbiologici e clinici nelle faringotonsilliti acute da *Streptococcus pyogenes* in età pediatrica. GIMMOC 3, (QII), 3-41
  21. Quinn R.W. (1982)  
Epidemiology of group A streptococci infections - their changing frequency and severity.  
Yale J. Biol. Med. 55, 265-70.
  22. Quinn R.W. (1989)  
Comprehensive review of morbidity and mortality for rheumatic fever, streptococcal disease and scarlet fever: the decline of rheumatic fever.  
Rev. Infect. Dis. 11, 928-53
  23. Radetsky M. (1993)  
Group A streptococcal infections.  
In: Gellis & Kagan's - Current Pediatric Therapy 14th Ed. - W.B. Saunders Company 557.
  24. Seppala H., Nissinen A., Jarvinen H. et al. (1993)  
Three different phenotypes of erythromycin-resistant *Streptococcus pyogenes* in Finland.  
J. Antimicrob. Chemother. 32, 885-91.
  25. Stingemore N., Francis G.R., Toohey M. et al. (1989)
  26. Sutcliffe J., Tait-Kamradt A., Wondrack L. (1996)  
*Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* resistant to macrolides but sensitive to clindamycin: a common resistance pattern mediated by an efflux system. Antimicrob. Ag. and Chemother. 40 (8), 1817-24.
  27. Terramocci R., Bruno R., Caldera D., Crotti D. e GISPyo (2000) Sorveglianza della sensibilità di *Streptococcus pyogenes* ai macrolidi e alle lincosamidi nella pratica quotidiana con l'impiego di internet. L'internista 8, 239-47.
  28. Varaldo P.E., Debbia E.A., Nicoletti G. et al. (1999)  
Nationwide survey in Italy of treatment of *Streptococcus pyogenes* pharyngitis in children: influence of macrolides resistance on clinical and microbiological outcomes. Clin. Infect. Dis. 29, 869-72.
  29. Zackissson G., Lind L., Roos K. et al. (1988)  
Erythromycin-resistant beta-haemolytic streptococci group A in Goteborg, Sweden.  
Scand. J. Infect. Dis 20, 419-20.

**Roberto Mattina**

Istituto Microbiologia Università di Milano  
Via Pascal 36, 20133 Milano  
tel: +02/50315083; fax: +02/50315068  
E-mail: [roberto.mattina@unimi.it](mailto:roberto.mattina@unimi.it)

<sup>1</sup>Az Ospedali Riuniti, Foggia; <sup>2</sup>LAB2001, Roma; <sup>3</sup>Osp A Gallini, Pontedecimo(GE); <sup>4</sup>Montalto Check up, Montalto di Castro (VT); <sup>5</sup>Ospedale Maggiore Crema; <sup>6</sup>Osp Civico Chivasso; <sup>7</sup>Osp Prov Maggiore Bologna; <sup>8</sup>Az Osped Pordenone; <sup>9</sup>Az USLVT sez 5 Civitacastellana (VT); <sup>10</sup>Lab Caravelli srl Bologna; <sup>11</sup>Policlinico Ponte S. Pietro (BG); <sup>12</sup>Ist Fleming sas Valentano (VT); <sup>13</sup>Osp Civile San Bonifacio (VR); <sup>14</sup>Osp Santa Maria delle Stelle Melzo; <sup>15</sup>Osp Bussolengo Bussolengo (VR); <sup>16</sup>Osp P. Fenaroli Alzano L.do (BG); <sup>17</sup>Osp R. Silvestrini Perugia; <sup>18</sup>Osp Civile San Donà di Piave (VE); <sup>19</sup>Osp Civile L. Bonomo Andria (BA); <sup>20</sup>Osp S. Anna Castelnuovo Monti (RE); <sup>21</sup>Osp Santa Maria delle Grazie Pozzuoli (NA); <sup>22</sup>Spedali Civili Brescia; <sup>23</sup>Osp di Sanremo Sanremo (IM); <sup>24</sup>Clinica Malattie Infettive (NA); <sup>25</sup>Ospedale del Delta Lagosanto (FE); <sup>26</sup>Dip. Medic. Sperim. e Scienze Biochimiche Perugia; <sup>27</sup>Casa di Cura Villa Rosa Viterbo; <sup>28</sup>Az Ospedaliere Cremona; <sup>29</sup>Osp Amedeo di Savoia Torino; <sup>30</sup>Ospedale Civile Brescia; <sup>31</sup>Policlinico San Matteo Pavia; <sup>32</sup>Osp di Asiago Asiago(VI); <sup>33</sup>Osp di Udine Udine; <sup>34</sup>Ospedale Civile Tarquinia(VT); <sup>35</sup>Idi Villa Paola Capranica(VT); <sup>36</sup>LAM Laboratorio Analisi Voghera PV; <sup>37</sup>Ospedale degli Infermi Rivoli (TO); <sup>38</sup>Osp Prov S. Giuseppe Empoli (FI); <sup>39</sup>Osp S. Leonardo Castellammare di Stabia (NA); <sup>40</sup>Presidio Osp di Ovada (AL); <sup>41</sup>USL7 Colle Valdelsa (SI); <sup>42</sup>Istituto Gaslini Genova; <sup>43</sup>Osp Civile ASL I Alto Molise Agnone (IS); <sup>44</sup>Presidio Osp G di Cristina Palermo; <sup>45</sup>Ospedale Civile Palermo; <sup>46</sup>Ist Igiene Univ Sassari Sassari; <sup>47</sup>Università di Catania Catania; <sup>48</sup>Centro Diagnostico S. Ciro Portici (NA); <sup>49</sup>Osp Civile Cantù Abbiategrasso (MI); <sup>50</sup>Check up Cerignola (FG); <sup>51</sup>Casa di Cura Salus Battipaglia (SA); <sup>52</sup>Dr Ricci & C Cosenza (CS); <sup>53</sup>Casa di Cura Poliambulatorio Brescia; <sup>54</sup>Osp S. Orsola FBF Brescia; <sup>55</sup>Ospedale Infermi Rimini; <sup>56</sup>Ospedale Businco Cagliari; <sup>57</sup>Ass alla Nostra Famiglia Bosisio Parini (LC); <sup>58</sup>Az Osp Monteluce Perugia; <sup>59</sup>Chimica Clin. Microbiologia Chieri (TO); <sup>60</sup>Arcispedale S. Maria Nuova Reggio Emilia; <sup>61</sup>Osp Civile Acquapendente (VT); <sup>62</sup>Spedali Riuniti Az. 3 Pistoia; <sup>63</sup>Arcispedale S. Anna Ferrara; <sup>64</sup>Ospedale del Circolo Cantù (CO); <sup>65</sup>ASL2 Osp Campo di Marte Lucca; <sup>66</sup>Istituti Clin Perfezionamento Milano; <sup>67</sup>Az Ospedaliere Padova; <sup>68</sup>Osped. G. Mazzini Teramo; <sup>69</sup>Osp. Evangelico Internaz Genova; <sup>70</sup>Osp Montefiascone Montefiascone (VT); <sup>71</sup>Lab. Analisi Salus Ladispoli (RM); <sup>72</sup>Presidio Ospedaliero Gallarate (VA); <sup>73</sup>Ospedale Valduce Como.