

# MEDICO DI MEDICINA GENERALE E PREVENZIONE DELLE INFEZIONI DA *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

GERMANO BETTONCELLI

Medico di Medicina Generale, Responsabile Area Pneumologica, SIMG

## ASPETTI GENERALI

Per il Medico di Medicina Generale (MMG), che si occupa prevalentemente di una popolazione adulta, le infezioni respiratorie costituiscono uno dei più frequenti motivi di consultazione e la prima causa di prescrizione di antibioticoterapia. Le principali infezioni delle vie aeree superiori che vengono trattate in Medicina Generale sono rappresentate dalle otiti medie, faringotonsilliti e sinusiti: in quest'ambito uno dei principali problemi per il MMG consiste nella necessità (e spesso impossibilità) di differenziare le forme virali da quelle batteriche. I batteri prevalentemente responsabili di queste affezioni sono rappresentati da *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* e, in minor misura, *Staphylococcus aureus* e *Klebsiella pneumoniae*. La scelta della condotta terapeutica varia quindi dalla terapia eminentemente sintomatica ad una terapia antibiotica il cui razionale si basa sulle condizioni cliniche del paziente, sulla conoscenza dell'epidemiologia batterica del territorio e sull'esperienza del medico. Ciò malgrado in circa il 40% dei casi si registra in Medicina Generale un utilizzo inappropriato di antibiotici, prescritti per affezioni molto verosimilmente di origine virale<sup>1</sup>.

Le principali patologie infettive delle basse vie aeree sono rappresentate dalle riacutizzazioni di bronchite cronica ostruttiva e dalle polmoniti di comunità. Si tratta di eventi potenzialmente gravi, talora minacciosi per la vita stessa del paziente, rispetto ai quali la prima decisione che il MMG deve affrontare riguarda la scelta se ricoverare o meno il paziente. Anche in questo campo prevale un atteggiamento fondato su un approccio empirico che in larga parte prescinde dall'esecuzione di una radiografia del torace o da indagini microbiologiche per l'isolamento dei germi da cui derivare un'antibioticoterapia mirata. Malgrado questo in Italia i dati di ricovero ospedaliero e di mortalità per polmonite di comunità sono in linea con quelli degli altri paesi europei<sup>2</sup>. Per quanto riguarda invece la BPCO, si assiste ad un aumento preoccupante dei dati di incidenza con stime che la proiettano al 3° posto quale causa di morte entro il 2020. Nella storia naturale della BPCO le riacutizzazioni sono eventi clinici importanti e la loro frequenza aumenta con la gravità dell'ostruzione bronchiale. L'esposizione a frequenti

riacutizzazioni comporta un peggioramento dello stato di salute generale del paziente ed un aumento della mortalità. Proprio per questo motivo nella recente revisione per l'Italia delle linee guida GOLD è stata inserita la raccomandazione alla vaccinazione antinfluenzale (evidenza A) unitamente a quella antipneumococcica<sup>3</sup>.

## L'AGENTE BATTERICO

Lo *Streptococcus pneumoniae* è un agente batterico particolarmente importante per l'apparato respiratorio, responsabile di patologie gravi specialmente nella fascia di età infantile e in quella anziana. Esso tende principalmente a colonizzare il nasofaringe: in seguito il suo destino può essere di venir eliminato dai sistemi di difesa dell'organismo, oppure persistere in modo asintomatico per un tempo indefinito (soggetto portatore sano) o ancora provocare uno stato di malattia. L'induzione di una condizione di malattia avviene attraverso l'estensione del batterio alle mucose adiacenti con un'inflammatione delle stesse che può manifestarsi di solito sotto forma di otite, sinusite o polmonite, inoltre esso può diffondere per via ematica ed interessare aree normalmente sterili, in tal modo determinando eventi particolarmente gravi quali setticemia o meningite.

I sierotipi di pneumococco abitualmente isolati sono circa 90, ma il 90% di tutte le infezioni polmonari è ascrivibile a 23 di questi sierotipi. Ceppi compresi tra questi 23 sierotipi sono inoltre stati isolati nel 96% delle infezioni invasive nell'anziano<sup>16</sup>.

Negli ultimi anni è fortemente cresciuta la preoccupazione relativa alle infezioni da *Streptococcus pneumoniae* a causa dall'aumento della penicillinoresistenza riscontrata in numerosi ceppi, con tassi che in alcune aree geografiche raggiungono il 50% degli isolamenti<sup>4</sup>.

Le infezioni sostenute da *Streptococcus pneumoniae* sono particolarmente rischiose in quei soggetti che per vari motivi presentano condizioni di maggior suscettibilità, in particolare in presenza di una diminuita efficienza del proprio sistema immunitario.

## LA PREVENZIONE VACCINALE

L'importanza del problema delle infezioni sostenute da *Streptococcus pneumoniae* e la disponibilità di vaccini

efficaci, hanno suscitato un forte interesse nei confronti di tutte le iniziative mirate alla prevenzione di queste patologie. Esiste da diversi anni infatti la disponibilità di un vaccino polisaccaridico anti-pneumococcico 23-valente e dal 2001 è disponibile un vaccino coniugato 7-valente. Esistono metanalisi che sottolineano l'utilità della vaccinazione antipneumococcica in particolare nei soggetti anziani <sup>5</sup> e per questo molte importanti agenzie sanitarie dei paesi occidentali stanno studiando le strategie più efficaci per diffondere questo tipo di prevenzione e studiarne gli effetti sulla popolazione. Sebbene non esistano ancora modelli di intervento uniformemente condivisi tra i vari paesi, 21 tra quelli appartenenti all'Unione Europea raccomandano già l'utilizzo del vaccino: in particolare 17 lo raccomandano per i soggetti con più di 65 anni e 20 hanno individuato specifiche categorie di persone particolarmente a rischio cui indirizzarlo <sup>6</sup> (Tab. I).

Nessun paese europeo ha invece programmato strategie di vaccinazione sulla popolazione pediatrica.

In Italia il Piano Nazionale Vaccini 2005-2007 prevede espressamente l'estensione della vaccinazione antipneumococcica alle categorie a rischio e viene raccomandata la contemporanea somministrazione di questo vaccino insieme a quello antinfluenzale <sup>17</sup>. L'Italia, come del resto la Spagna, ha per altro lasciato alle singole amministrazioni regionali l'adozione di specifiche politiche di prevenzione. Nell'ambito dell'Organizzazione della Campagna vaccinale anti-influenzale e anti-pneumococco, in particolare, la Direzione Sanità della Regione Lombardia, richiamandosi al Piano Sanitario Nazionale 2003-2005, ha reso disponibile la possibilità di effettuare la vaccinazione antipneumococcica per i soggetti appartenenti alle categorie elencate nella Tabella II.

### GLI ATTUALI COMPORAMENTI DEI MEDICI

I MMG sono stati in parte coinvolti nella somministrazione diretta del vaccino antipneumococcico ai propri pazienti, in occasione delle campagne per la vacci-

**TABELLA I**  
**Report sull'uso della vaccinazione antipneumococcica in 23 paesi europei, 2003**  
 (da Pebody et al., 2005, mod. - <http://www.eurosurveillance.org/em/v11n09/1109-226.asp>).

	RACCOMANDAZIONI NAZIONALI PER GRUPPI DI RISCHIO	ANNO DI INTRODUZIONE	DOSE BOOSTER RACCOMANDATA	> 65 ANNI	NUMERO DEI GRUPPI DI RISCHIO	GRATUITO O RIMBORSATO
Austria	Sì	2003	na	Sì	9	Sì
Belgio	Sì	1993	na	Sì	11	No
Repubblica Ceca	Sì	-	na	Sì	6	Sì
Cipro	Sì	na	na	Sì	11	Sì
Danimarca	Sì	1980	na	Sì	9	Sì
Inghilterra	Sì	1992	No	Sì	8	Sì
Estonia	Sì	na	na	Sì	9	No
Finlandia	Sì	na	Dopo 3-5 anni	Sì	12	No
Francia	Sì	na	na	No	5	Sì
Germania	Sì	1985	Dopo 6 anni	Sì	7	Sì
Irlanda	Sì	1999	na	Sì	11	Sì
Italia	Sì	1999	na	Sì	-	No
Lettonia	Sì	2001	na	Sì	2	Sì
Lituania	Sì	na	na	Sì	9	No
Lussemburgo	Sì	1992	na	Sì	12	No
Malta	No	-	-	-	-	-
Paesi Bassi	Sì	na	na	No	5	Sì
Norvegia	Sì	na	na	Sì	9	Sì
Portogallo	No	-	-	-	-	-
Repubblica Slovacchia	Sì	1999	Dopo 3-5 anni	na	na	na
Slovenia	Sì	2003	na	Sì	10	Sì
Svezia	Sì	1994	na	No	10	Sì
Svizzera	Sì	2000	Dopo 5 anni	Sì	9	Sì

**TABELLA II**  
**CAMPAGNA VACCINALE ANTI-INFLUENZALE E ANTI-PNEUMOCOCCO - REGIONE LOMBARDA (PSN 2003-05).**  
**SOGGETTI CON INDICAZIONE ALLA VACCINAZIONE.**

•	Adulti immunocompetenti a rischio, di età $\geq$ 64 anni
•	Adulti con malattie polmonari o cardiovascolari acute o croniche
•	Adulti con malattie croniche del fegato (ECA, cirrosi, ecc.)
•	Adulti con insufficienza renale
•	Adulti con diabete mellito
•	Soggetti asplenicici
•	Soggetti trapiantati d'organo
•	Soggetti affetti da linfomi, mielosi
•	Soggetti con infezioni da HIV

nazione antinfluenzale. Tali interventi non sono stati omogenei sul territorio nazionale anche perché spesso la disponibilità di vaccino antipneumococcico da parte delle ASL è stata molto limitata. I dati di consumo forniti da IMS (Tab. III) fanno ritenere che ad oggi la popolazione vaccinata sia sensibilmente inferiore a quella ipotizzabile a fronte delle stime teoriche. Il fatto che in alcune aree il tasso di soggetti vaccinati per l'influenza abbia superato il 70% della popolazione di riferimento, fa per altro comprendere che anche altri tipi di intervento se opportunamente preparati e condotti, potrebbero raggiungere altrettanto ottimi risultati. Accanto al vaccino antipneumococcico sono oggi disponibili farmaci costituiti da lisati batterici che mirano a migliorare le difese immunitarie del paziente.

L'esame della Tabella III pone a confronto i consumi di vaccino antipneumococcico con quelli dei prodotti contenenti lisati batterici. La forte differenza di consumo tra le due categorie sembra mostrare una marcata predilezione da parte dei medici e forse anche dei pazienti per i lisati batterici. Questi prodotti sono prescritti

**TABELLA III**  
**CONFRONTO DATI DI CONSUMO LISATI BATTERICI E VACCINO ANTI-PNEUMOCOCCO, ANNO 2004-05 (PSN 2003-05).**

DESCRIZIONE	UNITÀ	
	2004	2005
Lisati batterici	2.960.135	3.010.234
Vaccino antipneumococcico	365.326	374.381

anche nell'infanzia, in genere con l'intento di contenere le ripetute infezioni dell'apparato respiratorio cui sono esposti quanti frequentano le comunità scolastiche. Va osservato per altro che in questi casi si tratta per lo più di forme virali, complicate spesso dall'elevato numero di soggetti non solo allergopatici ma addirittura asmatici (11% della popolazione pediatrica). Queste forme morbose conferiscono tra l'altro un'immunità di breve durata, per cui non stupisce la comparsa di nuovi episodi a breve distanza dal rientro del bambino nell'asilo nido o nella scuola materna.

I lisati batterici sembrano esercitare un'azione locale attraverso un contatto diretto con il tessuto linfatico presente nella mucosa intestinale (GALT). L'immunizzazione per via orale provoca un'espansione clonale dei linfociti antigene-specifici, sia a livello del tessuto linfoide associato alla mucosa intestinale che nel sangue periferico. Alcuni di questi prodotti vengono ottenuti per lisi chimica dei batteri, altri per lisi meccanica. I batteri da cui si ottengono questi lisati sono: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*.

Molti lavori pubblicati hanno indagato l'efficacia di questi farmaci. Secondo alcuni studi, in soggetti con BPCO, seppur non diminuendo il numero complessivo di riacutizzazioni, essi sarebbero in grado di migliorare la gravità dei sintomi <sup>7</sup> e di ridurre il numero di giornate di ricovero <sup>8,9</sup>. Un altro studio ha riscontrato una diminuzione nell'utilizzo di farmaci antibiotici in soggetti con bronchite cronica <sup>10</sup>. Anche una metanalisi di più trials clinici sembra aver rilevato un effetto positivo di questi farmaci nel trattamento preventivo della bronchite cronica <sup>11</sup>.

A fronte di questi dati apparentemente favorevoli va segnalata la recente presa di posizione dell'Agenzia Francese di Sicurezza per i Farmaci che ha disposto il ritiro dal mercato delle specialità che contengono i cosiddetti vaccini "immunostimolanti" <sup>12</sup>.

Dopo una meticolosa valutazione dei dati sia di efficacia che di tollerabilità, l'Agenzia francese è giunta alla conclusione che il rapporto fra i benefici e i rischi di questo gruppo di farmaci non pare essere favorevole. Gli studi che hanno valutato l'efficacia dei lisati batterici nelle infezioni respiratorie sono stati ritenuti datati e criticabili dal punto di vista metodologico (es. popolazione arruolata non omogenea, criteri di valutazione mal definiti); inoltre, i risultati spesso non sembrano aver raggiunto una vera significatività statistica.

## CONCLUSIONI

La prevenzione delle malattie provocate dallo *Streptococcus pneumoniae* sembra oggi ben garantita dal vaccino antipneumococcico, da utilizzarsi nelle categorie di soggetti maggiormente esposti alle sequele potenzialmente più

gravi dell'infezione. La vaccinazione è relativamente povera di effetti collaterali e può essere fatta direttamente nello studio del medico, soprattutto nel corso delle campagne di vaccinazione antinfluenzale. Peraltro la somministrazione può avvenire anche in qualsiasi momento dell'anno e conferisce un'immunizzazione della durata di circa cinque anni. La mono-somministrazione può essere un elemento che favorisce una maggior compliance al trattamento, rispetto a procedure che richiedono multi-somministrazioni. Nei paesi occidentali molte organizzazioni sanitarie nazionali sono favorevoli alla diffusione di questa pratica e vi sono dati che documentano un favorevole rapporto costo/beneficio<sup>13</sup> e la riduzione del numero di ri-ospedalizzazioni in soggetti con patologie respiratorie ricorrenti<sup>14</sup>. Non si ha notizia di interventi analoghi che prevedano l'utilizzo dei lisati batterici.

Nel controllo delle malattie a maggior impatto sociale e sanitario la Medicina Generale può e deve esercitare un ruolo molto importante; gli interventi di prevenzione rappresentano sotto questo aspetto un elemento cardine. Un'efficace prevenzione nel campo delle malattie infettive comporta tra l'altro una diminuzione dell'utilizzo degli antibiotici e, come è noto, questo ha conseguenze sul problema delle resistenze batteriche<sup>15</sup> oltre che sui costi sanitari.

Gli interventi di prevenzione trovano oggi nel MMG un attore in grado di svolgere un ruolo decisivo. La facilità con cui egli è in grado di raggiungere ampie fasce di popolazione, la crescente disponibilità di un'organizzazione del lavoro più efficiente, dotata di personale di studio e di archivi informatizzati, consente una rapida selezione dei soggetti da raggiungere e la messa in atto di interventi capillari, efficaci e dai costi molto contenuti.

### Bibliografia

- 1 Mazzaglia G, Caputi AP, Rossi A, Bettoncelli G, Stefanini G, Ventriglia G, et al. *Exploring patient and doctor-related variables associated with antibiotic prescribing for respiratory infections in primary care*. Eur J Clin Pharmacol 2003;59:651-7.
- 2 Sessa A, Seminara N, Bettoncelli G, Rossi A. *Lo studio Aquarius: criteri di ospedalizzazione delle polmoniti acquisite in comunità*. SIMG 2004;4:10-4.
- 3 [www.goldcopd.it/guide\\_lines/](http://www.goldcopd.it/guide_lines/).
- 4 Felmingham D, Reinert RR, Hirakata Y, Rodloff A. *Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of Streptococcus pneumoniae from the PROTEKT surveillance study, and comparative in vitro activity of ketolide, telithromycin*. J Antimicrob Chemother 2002;50(Suppl S1):25-37.
- 5 Melegaro A, Edmunds WJ. *The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Part I. Efficacy of PPV in the elderly: a comparison of meta-analyses*. Eur J Epidemiol 2004;19:353-63.
- 6 Pebody R, Leino T, Nohynek H, Hellenbrand W, Salmaso S, Ruutu P. *Pneumococcal vaccination policy in Europe*. Euro Surveill 2005;10:174-8.
- 7 Tramer MR. *Oral purified bacterial extracts in chronic bronchitis and COPD: systematic review*. Chest 2004;126:1645-55.
- 8 Collet JP, Shapiro S, Ernst P, Renzi P, Ducruet T, Robinson A. *Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The PARI-IS Study Steering Committee and Research Group. Prevention of acute respiratory infection by an immunostimulant*. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:1719-24.
- 9 Collet JP, Ducruet T, Haider S, Shapiro S, Robinson A, Renzi PM, et al. *Economic impact of using an immunostimulating agent to prevent severe acute exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Can Respir J 2001;8:27-33.
- 10 Debbas N, Derenne JP. *Preventive effects of an immunostimulating product on recurrent infections of chronic bronchitis in the elderly*. Lung 1990;168:737-740.
- 11 Bergemann R, Brandt A, Zoellner U, Donner CF. *Preventive treatment of chronic bronchitis: a meta-analysis of clinical trials with a bacterial extract (OM-85 BV) and a cost-effectiveness analysis*. Monaldi Arch Chest Dis 1994;49:302-7.
- 12 <http://agmed.sante.gouv.fr/index.htm>.
- 13 Melegaro A, Edmunds WJ. *Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales*. Vaccine 2004;22:4203-14.
- 14 Ansaldi F, Turello V, Lai P, Bastone G, De Luca S, Rosselli R, et al. *Effectiveness of a 23-valent polysaccharide vaccine in preventing pneumonia and non-invasive pneumococcal infection in elderly people: a large-scale retrospective cohort study*. J Int Med Res 2005;33:490-500.
- 15 Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold A, et al.; For Active Bacterial Core Surveillance of the Emerging Infections Program Network. *Effect of Introduction of the Pneumococcal Conjugate Vaccine on Drug-Resistant Streptococcus pneumoniae*. N Engl J Med 2006;354:1455-63.
- 16 D'Ancona F, Salmaso S, Barale A, Boccia D, Lo palco PL, Rizzo C, et al.; Italian PNC-Euro working group. *Incidence of vaccine preventable pneumococcal invasive infections and blood culture practices in Italy*. Vaccine 2005;23:2492-8.
- 17 Ministero della Salute, Circolare n. 2. *Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2006-7*. Roma 18 aprile 2006.