



**Mondello (Palermo)**



**Modica – Il Castello**

**CAP e HCAP nell'adulto e nell'anziano**

**Antonio Davì**

**U.O.C. Malattie Infettive Modica  
Ragusa 26 settembre 2015**

# INVECCHIAMENTO DELLA POPOLAZIONE





# IL PAZIENTE FRAGILE

## **DEFINIZIONE**

*Si tratta di un fenomeno sindromico che coinvolge molti sistemi ed esita in una perdita parziale o totale delle capacità dell'organismo di tendere all'omeostasi. Tale condizione è determinata dalla concomitanza di diversi fattori: biologici, psicologici e socioambientali che agendo in modo sinergico si amplificano e si perpetuano vicendevolmente.*

*Pur non essendo una condizione esclusiva della popolazione anziana, il fenomeno è prevalentemente osservabile nella fascia degli ultra settantacinquenni dove la cronicità, la comorbilità, la compromissione funzionale, la polifarmacoterapia e le problematiche di tipo socio-sanitario, giocano un ruolo determinante.*

*Disabilità e fragilità spesso coesistono: la disabilità indica la perdita della funzione, la fragilità indica una situazione di instabilità nella quale è insito il rischio di perdita della funzione per l'elevata suscettibilità ad eventi stressanti.*

*Premessa indispensabile per un'interpretazione globale della condizione di paziente fragile finalizzata ad un intervento mirato è un assessment accurato e approfondito che tenga conto di tutti i vari domini dell'individuo.*

**Da "I vecchi, la città e la medicina" (Trabucchi M - Il Mulino 2005)**

# PAZIENTE FRAGILE

- MALATTIA DI BASE
- COMORBILITA'
- POLIFARMACOTERAPIA
- INTERAZIONI
- TOSSICITA'
- COMPLIANCE
- PROBLEMATICHE SOCIO SANITARIE
- .....



# Fattori correlati ad aumentata suscettibilità alle infezioni nell'anziano

- Sistema immunitario “meno competente”
- Ridotta risposta alle vaccinazioni
- Maggiore frequenza di malnutrizione e di stati carenziali
- Presentazione clinica atipica delle infezioni
- Sindrome da immobilizzazione
- Presenza di comorbilità predisponenti e aggravanti
- Presenza di fragilità (*frailty*)
- Cronico stimolo all'attivazione “proinfiammatoria” del sistema immunitario (*inflammaging*) da parte di comorbilità e fragilità biologica
- Accentuata disponibilità e/o impiego di ricovero e/o istituzionalizzazione dell'anziano nel sistema delle cure disponibili nell'Azienda Sanitaria (ospedale per acuti, post-acuzie, *hospice*, RSA, struttura di lungodegenza, casa di riposo convenzionata ecc.); di conseguenza:
  - accentuata esposizione alle infezioni, per maggior numero di ospedalizzazioni/istituzionalizzazioni e aumento delle multiresistenze
  - maggiore frequenza di tossicità da antibiotici, multiresistenze e interazioni tra farmaci

Legenda: RSA = Residenza Sanitaria Assistenziale.

Fonte: modificata da Gavazzi G, et al. Lancet Infect Dis. 2002 Nov;2(11):659-66.

# Conseguenze cliniche della fragilità

- Elevata suscettibilità a sviluppare malattie acute che si esprimono con quadri clinici atipici (confusione mentale, incontinenza urinaria, instabilità posturale e cadute ecc.)
- Ridotta capacità motoria, fino all'immobilità, per grave astenia e adinamia non completamente giustificate dalle singole patologie presenti
- Fluttuazioni rapide dello stato di salute, con spiccata tendenza a sviluppare complicanze (scompenso a cascata)
- Elevato rischio iatrogeno e di eventi avversi
- Lenta capacità di recupero, comunque quasi sempre parziale
- *Failure to thrive*, spesso associata ad aumentata incidenza di infezioni, depressione dell'immunità cellulo-mediata, fratture di femore, ulcere da pressione, aumentata mortalità post-chirurgica
- Frequente richiesta di intervento medico, ripetute ospedalizzazioni, necessità di continuità assistenziale
- Alto rischio di morte

# Fattori di rischio in vari tipi di infezione nell'anziano fragile

Tipo di infezione	Fattori di rischio
Infezione urinaria	<ul style="list-style-type: none"><li>• Carenza di estrogeni (donna)</li><li>• Ipertrofia prostatica</li><li>• Farmaci che provocano ritenzione urinaria, tra cui antidepressivi triciclici e antipertensivi)</li><li>• Catetere a dimora</li></ul>
Infezione respiratoria, polmonite	<ul style="list-style-type: none"><li>• Riduzione della capacità vitale</li><li>• Riflesso della tosse inefficace</li><li>• Disturbi della deglutizione</li><li>• Cattivo stato dentario</li><li>• Trattamento con sedativi, antiacidi, inibitori della pompa protonica</li><li>• Tracheostomia</li></ul>
Infezioni della cute e dei tessuti molli	<ul style="list-style-type: none"><li>• Fragilità cutanea</li><li>• Ridotta mobilità</li><li>• Diabete</li><li>• Ulcere</li><li>• Piaghe da decubito</li><li>• Cadute ripetute</li><li>• Insufficienza vascolare</li></ul>
Infezioni del tratto digestivo	<ul style="list-style-type: none"><li>• Riduzione della secrezione gastrica</li><li>• Riduzione della secrezione locale di IgA</li></ul>
Tubercolosi, herpes zoster	<ul style="list-style-type: none"><li>• Riduzione dell'immunità cellulare</li></ul>
Infezioni varie	<ul style="list-style-type: none"><li>• Malnutrizione proteico-calorica</li><li>• Deficit minerali (in particolare di zinco) e carenze vitaminiche</li><li>• Steroidi</li><li>• Colonizzazione da germi multiresistenti</li></ul>
Germi multiresistenti, stato di colonizzazione cronica	<ul style="list-style-type: none"><li>• Antibiotici a largo spettro</li><li>• Lesioni della pelle e delle mucose</li></ul>

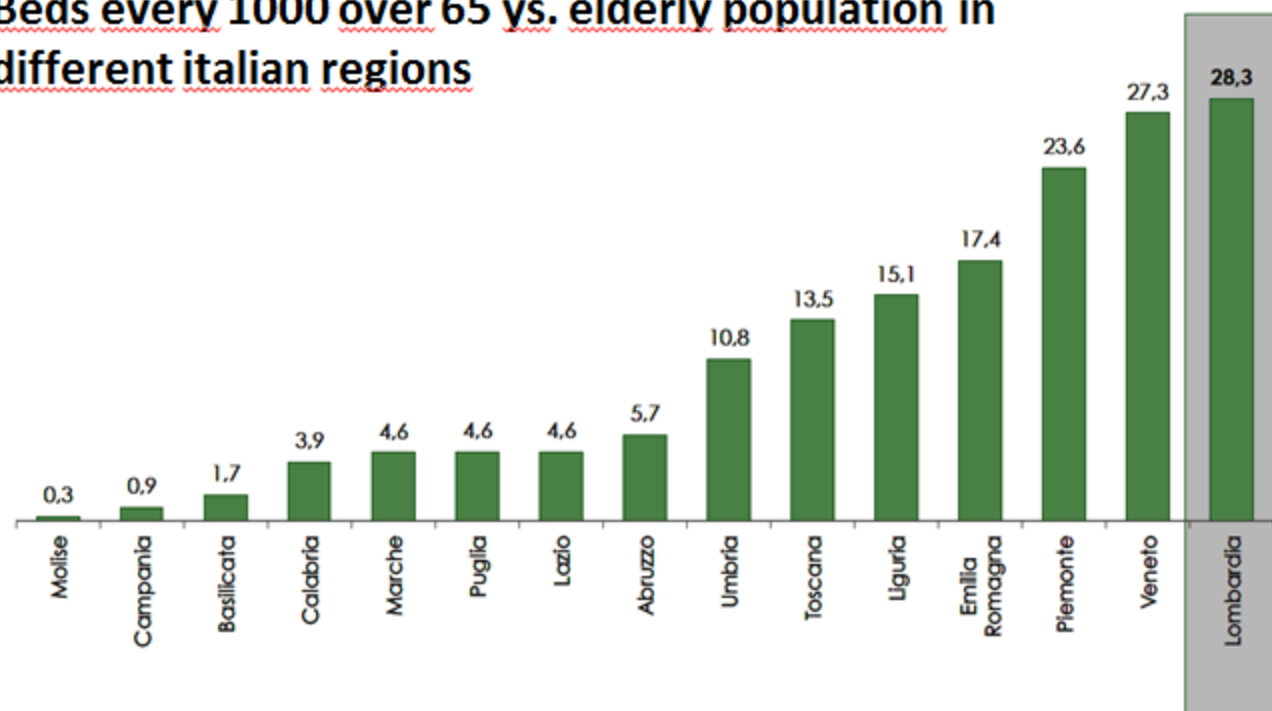
Legenda: Ig = immunoglobuline.

Fonte: modificata da Droz M, et al. Controllo e prevenzione delle infezioni negli stabilimenti di lunga degenza, Swiss-NOSO 1999;6:4.



# LTCFs in Italy, 2013

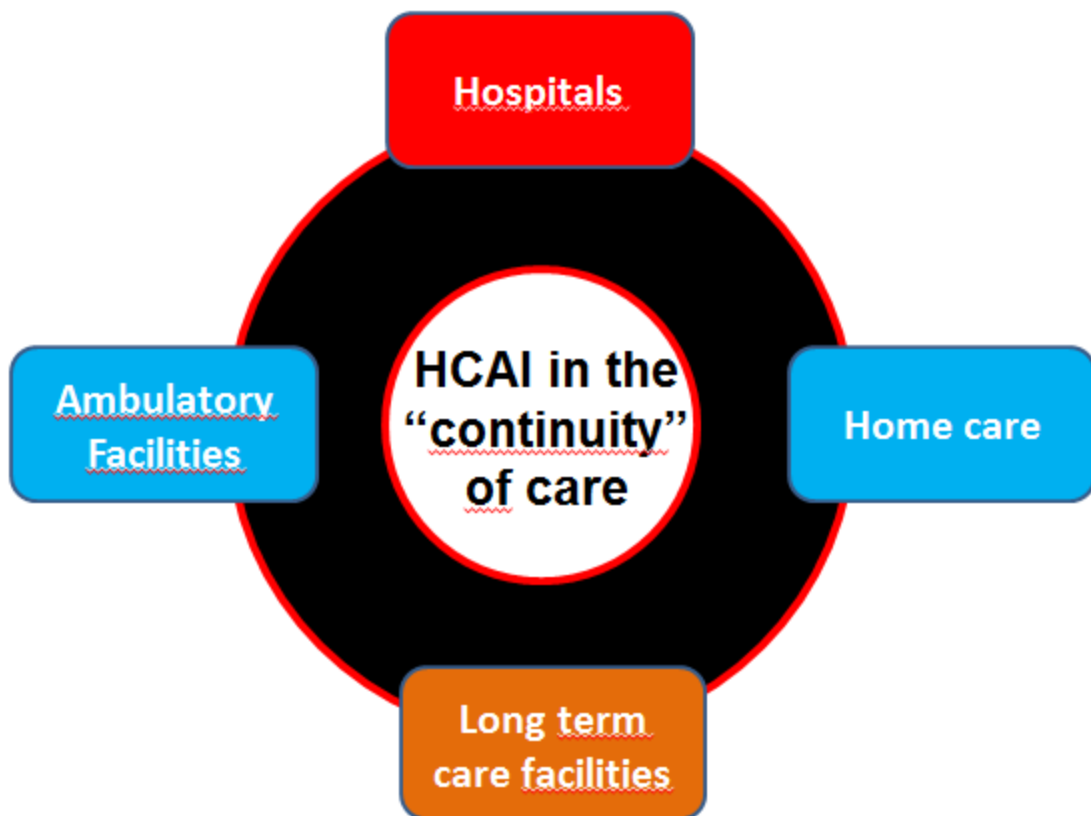
Beds every 1000 over 65 ys. elderly population in different italian regions



# The population and “continuity of care”



# Healthcare has moved beyond hospitals towards the continuity of care



We are **sharing** in the **"continuity of care"** the same patients, microbes, visitors, and often the same staff





**HALT projects:** point prevalence survey from **May to September 2010** in 722 LTCFs across 28 European countries (**HALT 1**) and from **April to May 2013** in 1181 LTCFs in 19 European countries (**HALT 2**)

## Most frequently reported types of Healthcare-Associated Infections in European Long-Term Care Facilities Project (HALT)

Type of infection	(%) HALT 1 2010	(%) HALT 2013	(%) HALT 2 2013 - ITALY
<u>Respiratory tract infections</u>	33.6	31.2 ↓	38 ↑
<u>Urinary tract infections</u>	22.3	31.2 ↑	29 ↓
<u>Skin and soft tissue infections</u>	21.4	22.8 ↑	16 ↓
<u>Eye, ear, nose and mouth infections</u>	8.0	5.9 ↓	5 ↓
<u>Gastro-intestinal infections</u>	4.6	5.1 ↑	5 ↓
<u>Others</u>	10.1	3.8 ↓	7 ↑

# Antibiotic Resistance in Italian LTCFs, April 2013

<i>Escherichia coli</i>	46% III gen.cephalosporin 8% carbapenem
<i>Proteus mirabilis</i>	61% III gen.cephalosporin 13% carbapenem
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	41% III gen.cephalosporin 23% carbapenem
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	38% carbapenem
<i>Enterococcus faecalis</i>	40% glycopeptide
<i>Staphylococcus aureus</i>	80% MRSA

LTCFs participants  
to the study



Point prevalence survey of  
healthcare-associated infections and  
antimicrobial use in European  
long-term care facilities

April-May 2013

# Magnitude of Antimicrobial Use

- Antibiotics are the second most commonly used class of drugs in the United States
- More than 8.5 billion dollars are spent on anti-infectives annually
  - 200-300 million antimicrobials prescribed annually
  - 53% for outpatient use
- 30-50% of all hospitalized patients receive antibiotics
- Studies estimate up to **50%** of antibiotic use is either unnecessary or inappropriate across all type of health care settings

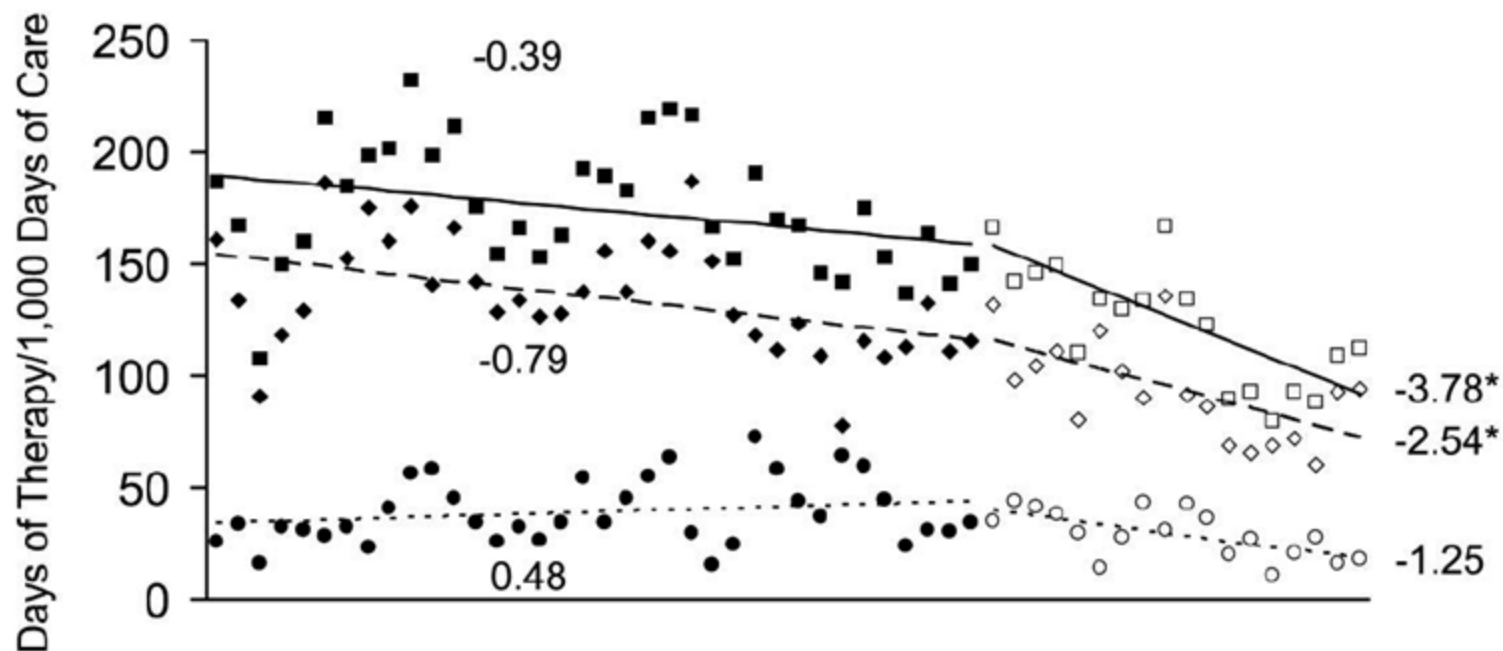


# Effective Antimicrobial Stewardship in a Long-Term Care Facility through an Infectious Disease Consultation Service: Keeping a LID on Antibiotic Use

*Infect Control Hosp Epidemiol* 2012;33(12):1185-1192

Robin L. P. Jump, MD, PhD;<sup>1,2,3</sup> Danielle M. Olds, RN, PhD;<sup>4</sup> Nasim Seifi, MS;<sup>1</sup> Georgios Kypriotakis, MS;<sup>1,3</sup>  
Lucy A. Jury, RN, CNP;<sup>1</sup> Emily P. Peron, PharmD;<sup>5</sup> Amy A. Hirsch, PharmD;<sup>3,6</sup> Paul E. Drawz, MD;<sup>2,3</sup>  
Brook Watts, MD;<sup>2,3</sup> Robert A. Bonomo, MD;<sup>1,2,3,7,8</sup> Curtis J. Donskey, MD<sup>1,2,3,7</sup>

Observed rates of antibiotic use before and after initiation of the long-term care facility (LTCF) infectious diseases consultation service (LID), shown as filled and open symbols



**Implementation of an LTCF - ID service led to a significant reduction in total antimicrobial use.**

# Antimicrobial Stewardship Programs

## ASPs are designed

- to optimize antimicrobial therapy,

- 1-to improve patients' outcomes,

- 2-ensure cost-effective therapy and

- 3-reduce adverse effects associated with antimicrobial use, including antimicrobial resistance

## Antimicrobial Stewardship Programs

**A variety of studies have demonstrated that systematic means to optimize antimicrobial use result in:**

- improved patient safety,**
- increased probability of minimizing antimicrobial resistance,**
- fewer instances of unnecessary antimicrobial use,**
- and**
- as a side effect of these, they reduce cost .**



# Fattori di rischio per infezione micotica

- ✓ *Lungodegenza*
- ✓ *Diabete Mellito in trt insulinico*
- ✓ *Antibioticoterapia prolungata ad ampio spettro*
- ✓ *CVC, catetere vescicale, drenaggi*
- ✓ *Nutrizione parenterale*
- ✓ *Colonizzazione multifocale*
- ✓ *Sepsi*
- ✓ *Chirurgia Addominale, anche se esplorativa*

# Isolamento di *Candida* dalle secrezioni respiratorie

“... La crescita di *Candida* da secrezioni respiratorie indica raramente candidiasi invasiva e non deve essere trattata con terapia antifungina (A-III)

La diagnosi di polmonite da *Candida* richiede la conferma istopatologica”<sup>1</sup>

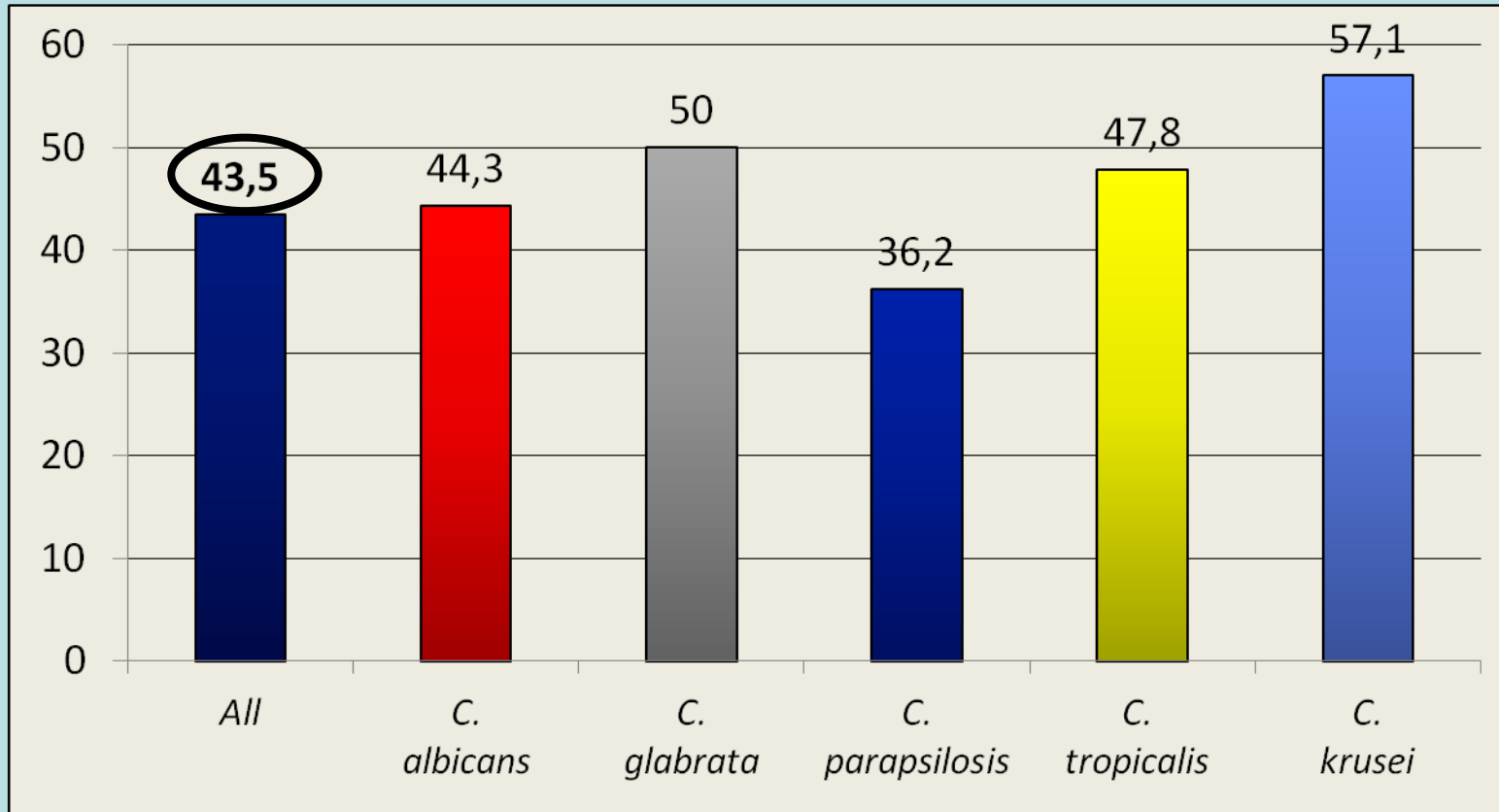
“... L'isolamento della *Candida* nelle secrezioni delle vie respiratorie deve essere interpretato come un'ulteriore sede di colonizzazione...”<sup>2</sup>

**Non necessaria terapia antimicotica**

# Mortality for Candidaemia

Bassetti M. e Al. *PLoS ONE* 2011 ; 6 ( 9 ) : e24198

Italy; 324 cases of candidaemia

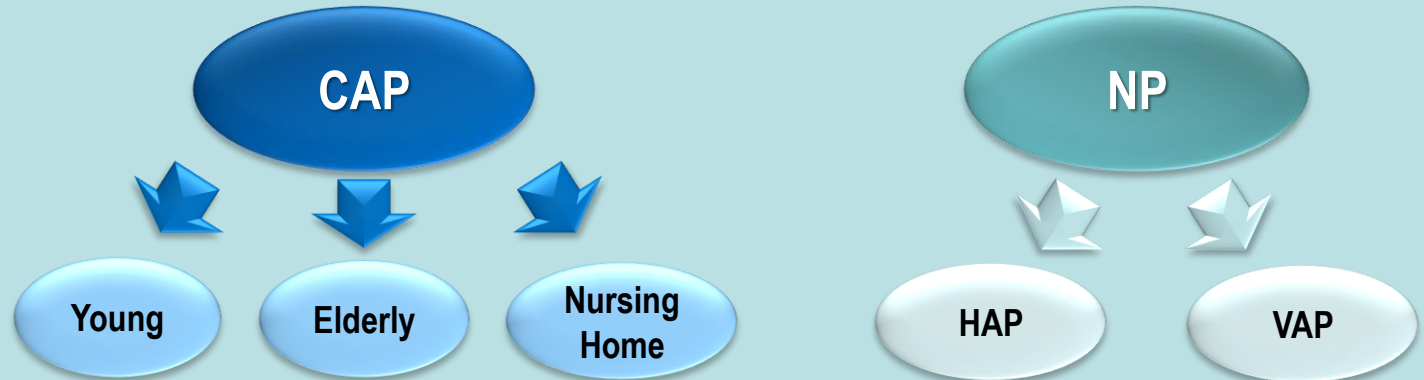


# CLASSIFICAZIONE DELLA POLMONITE

- **CAP:** Polmonite acquisita in comunità ovvero in ambito extraospedaliero
- **HAP:** Polmonite che insorge tipicamente 48ore dopo l'ingresso in ospedale
- **HCAP:** Infezione presente al momento dell'ingresso in ospedale in paziente con almeno uno dei seguenti fattori di rischio:
  - Ospedalizzazione per almeno 2 giorni nei 90 giorni precedenti l'attuale infezione
  - Residenza in casa di cura o strutture di lungodegenza
  - Terapia endovena(antibiotici,chemioterapia, ecc.) nei 30 giorni precedenti l'attuale infezione , trattamento per decubiti negli ultimi 30 giorni
  - Emodialisi cronica

# Evolution of pneumonia classification

**1990s**



**2003-2005**

Select pneumonia patients from traditional community settings were recognized as presenting with pathogen profiles similar to nosocomial infections

**Today**





## Distribuzione dei ricoveri dei residenti per categoria ICD-9 – anno 2009

Grandi Categorie ICD IX - CM	Agrigento		Caltanissetta		Catania		Enna		Messina		Palermo		Ragusa		Siracusa		Trapani		Regione Sicilia	
	Tot. Ricoveri	%	Tot. Ricoveri	%	Tot. Ricoveri	%	Tot. Ricoveri	%	Tot. Ricoveri	%	Tot. Ricoveri	%	Tot. Ricoveri	%	Tot. Ricoveri	%	Tot. Ricoveri	%	Tot. Ricoveri	%
MALATTIE DEL SISTEMA CIRCOLATORIO	9800	16,3	7021	16,7	21830	14,7	4474	16,9	16344	18,2	22711	14,9	6817	16,2	9061	16,6	9505	17,2	107563	16,0
COMPLICANZE DELLA GRAVIDANZA, DEL PARTO E DEL PUERPERIO	5357	8,9	3988	9,5	14875	10,0	2282	8,6	6348	7,1	15693	10,3	3773	9,0	4654	8,5	5144	9,3	62114	9,2
MALATTIE DELL'APPARATO DIGERENTE	5478	9,1	4155	9,9	13816	9,3	2464	9,3	8129	9,1	12822	8,4	4146	9,8	4755	8,7	4929	8,9	60694	9,0
CAUSE ESTERNE DEI TRAUMATISMI ED AVVELENAMENTI	4484	7,5	3240	7,7	11750	7,9	1712	6,5	6952	7,7	11836	7,7	3656	8,7	4146	7,6	4633	8,4	52409	7,8
MALATTIE DELL'APPARATO RESPIRATORIO	4853	8,1	3004	7,1	10214	6,9	2121	8,0	7007	7,8	12717	8,3	3424	8,1	4583	8,4	4246	7,7	52169	7,8
MALATTIE DELL'APPARATO GENITO-URINARIO	3877	6,5	2513	6,0	10462	7,1	2116	8,0	6484	7,2	8557	5,6	2698	6,4	4288	7,8	3448	6,3	44443	6,6
TUMORI MALIGNI	3753	6,2	2882	6,8	9134	6,2	1462	5,5	6265	7,0	9620	6,3	2538	6,0	3506	6,4	3481	6,3	42497	6,3
STATI MORBOSI MALDERNITI	4067	6,8	2194	5,2	7853	5,3	1155	4,4	3660	4,1	6212	4,1	2387	5,7	2250	4,1	2558	4,6	32336	4,8
MALATTIE OSTEOMUSCOLARI E DEL CONNETTIVO	2265	3,8	1739	4,1	6255	4,2	1109	4,2	5331	5,9	5394	3,5	1680	4,0	2670	4,9	1968	3,6	28411	4,2
MALATTIE ENDOCRINE, METABOLICHE, IMMUNITARIE	2022	3,4	1243	3,0	5120	3,5	987	3,7	2896	3,2	5131	3,4	1153	2,7	1795	3,3	1832	3,3	22179	3,3
MALATTIE DEL SISTEMA NERVOSO	2225	3,7	1615	3,8	4825	3,3	1279	4,8	2155	2,4	3743	2,4	1629	3,9	1784	3,3	1757	3,2	21012	3,1
DISTURBI PSICHICI	1441	2,4	1121	2,7	4028	2,7	658	2,5	1777	2,0	5591	3,7	869	2,1	1975	3,6	1578	2,9	19038	2,8
TUMORI BENIGNI, IN SITU, INCERTI	1194	2,0	886	2,1	3723	2,5	731	2,8	2285	2,5	3003	2,0	837	2,0	1103	2,0	976	1,8	14738	2,2
MALATTIE INFETTIVE E PARASSITARIE	991	1,6	691	1,6	2013	1,4	457	1,7	1170	1,3	3017	2,0	448	1,1	732	1,3	793	1,4	10312	1,5
MALATTIE DEL SANGUE E ORGANI EMOPOIETICI	673	1,1	587	1,4	1157	0,8	254	1,0	986	1,1	1517	1,0	453	1,1	463	0,8	546	1,0	6636	1,0
MALFORMAZIONI CONGENITE E CAUSE PERINATALI	516	0,9	368	0,9	1366	0,9	215	0,8	1158	1,3	1495	1,0	349	0,8	556	1,0	483	0,9	6506	1,0
MALATTIE DELLA PELLE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO	465	0,8	379	0,9	1314	0,9	291	1,1	902	1,0	1213	0,8	351	0,8	312	0,6	505	0,9	5732	0,9
TUTTE LE CAUSE	60071	100	42118	100	148391	100	26538	100	89712	100	152886	100	42122	100	54687	100	55133	100	671660	100

Dimissioni Ricoveri Ordinari solo diagnosi principale - elaborazione DASOE su base dati SDO 2009

## Mortalità per grandi gruppi di cause. Sicilia 2004-2010

UOMINI				Donne			
Grandi Categorie ICD IX	Numero medio annuale di decessi	Mortalità proporzionale %	Anni di vita persi a 75 anni	Grandi Categorie ICD IX	Numero medio annuale di decessi	Mortalità proporzionale %	Anni di vita persi a 75 anni
MALATTIE DEL SISTEMA CIRCOLATORIO	62911	38,7	188675,0	MALATTIE DEL SISTEMA CIRCOLATORIO	76508	47,0	89346,5
TUMORI MALIGNI	47496	29,2	269286,5	TUMORI MALIGNI	34423	21,2	218650,5
MALATTIE DELL'APPARATO RESPIRATORIO	12128	7,5	26888,0	MALATTIE ENDOCRINE, METOBOLICHE, IMMUNITARIE	10638	6,5	24933,0
MALATTIE ENDOCRINE, METOBOLICHE, IMMUNITARIE	7878	4,8	33134,0	MALATTIE DELL'APPARATO RESPIRATORIO	7439	4,6	13039,5
CAUSE ESTERNE DEI TRAUMATISMI ED AVVELENAMENTI	7261	4,5	152231,0	STATI MORBOSI MALDEFINITI	6533	4,0	11882,0
MALATTIE DELL'APPARATO DIGERENTE	6788	4,2	44491,0	MALATTIE DELL'APPARATO DIGERENTE	6179	3,8	18652,5
STATI MORBOSI MALDEFINITI	4442	2,7	27646,0	MALATTIE DEL SISTEMA NERVOSO	4783	2,9	18431,0
MALATTIE DEL SISTEMA NERVOSO	4011	2,5	23573,0	CAUSE ESTERNE DEI TRAUMATISMI ED AVVELENAMENTI	4683	2,9	31292,5
MALATTIE DELL'APPARATO GENITO-URINARIO	3777	2,3	8740,0	MALATTIE DELL'APPARATO GENITO-URINARIO	3980	2,4	7251,5
DISTURBI PSICHICI	2163	1,3	6597,0	DISTURBI PSICHICI	3498	2,1	3657,5
MALFORMAZIONI CONGENITE E CAUSE PERINATALI	1105	0,7	66656,5	TUMORI BENIGNI, IN SITU, INCERTI	1044	0,6	6247,0
TUMORI BENIGNI, IN SITU, INCERTI	1087	0,7	6507,0	MALFORMAZIONI CONGENITE E CAUSE PERINATALI	924	0,6	57267,5
MALATTIE DEL SANGUE E ORGANI EMOPOIETICI	601	0,4	3367,0	MALATTIE DEL SANGUE E ORGANI EMOPOIETICI	789	0,5	3497,0
MALATTIE INFETTIVE E PARASSITARIE	577	0,4	5625,5	MALATTIE OSTEOMUSCOLARI E DEL CONNETTIVO	608	0,4	2772,5
MALATTIE OSTEOMUSCOLARI E DEL CONNETTIVO	218	0,1	1172,5	MALATTIE INFETTIVE E PARASSITARIE	562	0,3	3859,5
MALATTIE DELLA PELLE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO	94	0,1	435,0	MALATTIE DELLA PELLE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO	143	0,1	537,5
COMPLICANZE DELLA GRAVIDANZA, DEL PARTO E DEL PUERPERIO	1	0	75,0	COMPLICANZE DELLA GRAVIDANZA, DEL PARTO E DEL PUERPERIO	19	0	1007,5
TUTTE LE CAUSE	162538	100	865100,0	TUTTE LE CAUSE	162753	100	512325,0

Elaborazione DASOE su base dati ReNCaM (aa 2004-2010).

La distribuzione per numero assoluto e grandi categorie ICD IX mostra come la prima causa di morte in Sicilia siano le malattie del sistema circolatorio, che sostiene insieme alla seconda, i tumori maligni, più dei 2/3 dei decessi avvenuti nell'anno in esame.

La terza causa negli uomini è rappresentata dalle malattie respiratorie e nelle donne dal raggruppamento delle malattie metaboliche ed endocrine (per la quasi totalità sostenuta dal diabete).

**Mortalità per broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)**

La mortalità per malattie respiratorie risulta in eccesso a livello regionale. In particolare per BPCO si registrano oltre 1.400 decessi annui nel periodo 2004-2010, con un marcato interessamento del genere maschile localizzato prevalentemente nella parte centrale dell'isola.

I rapporti standardizzati di mortalità evidenziano valori significativamente in eccesso in entrambi i sessi rispetto al riferimento regionale nella provincia di Enna.

Tra le sole donne, invece, si evidenziano valori statisticamente significativi nella provincia di Palermo, mentre tra gli uomini nelle province di Agrigento e Caltanissetta.

**Mortalità per BPCO nelle Aziende Sanitarie territoriali della Sicilia (aa 2004-2010).**

AZIENDA SANITARIA	Uomini 2004-2010						Donne 2004-2010					
	Numero medio annuale di decessi	Tasso grezzo x 100.000	Tasso standardizzato x 100.000	SMR	Limite inferiore	Limite superiore	Numero medio annuale di decessi	Tasso grezzo x 100.000	Tasso standardizzato x 100.000	SMR	Limite inferiore	Limite superiore
ASP Agrigento	107	49,3	29,1	108,3	100,7	116,3	41	17,6	7,7	96,3	85,5	108,2
ASP Caltanissetta	74	56,4	35,5	135,6	124,2	147,7	26	18,2	9,0	108,1	92,9	125,0
ASP Catania	178	34,2	24,7	92,2	87,2	97,5	88	15,7	8,0	97,9	90,4	106,0
ASP Enna	61	71,4	39,9	149,0	135,2	163,8	22	24,3	10,4	128,3	109,0	150,1
ASP Messina	132	42,1	24,1	89,5	83,8	95,4	69	20,5	7,8	94,8	86,5	103,6
ASP Palermo	235	39,1	26,9	99,5	94,8	104,4	121	18,8	8,8	108,9	101,7	116,5
ASP Ragusa	54	35,7	22,4	83,0	74,9	91,8	23	14,6	6,3	81,2	69,2	94,8
ASP Siracusa	73	37,3	25,5	94,2	86,2	102,7	33	16,2	7,4	95,5	83,6	108,6
ASP Trapani	97	45,9	27,2	99,5	92,2	107,3	42	18,8	7,3	94,0	83,5	105,3
SICILIA	1.011	41,6	26,9				466	17,9	8,0			

Elaborazione DASOE su base dati ReNCaM (aa 2004-2010).

# Pneumonia etiology

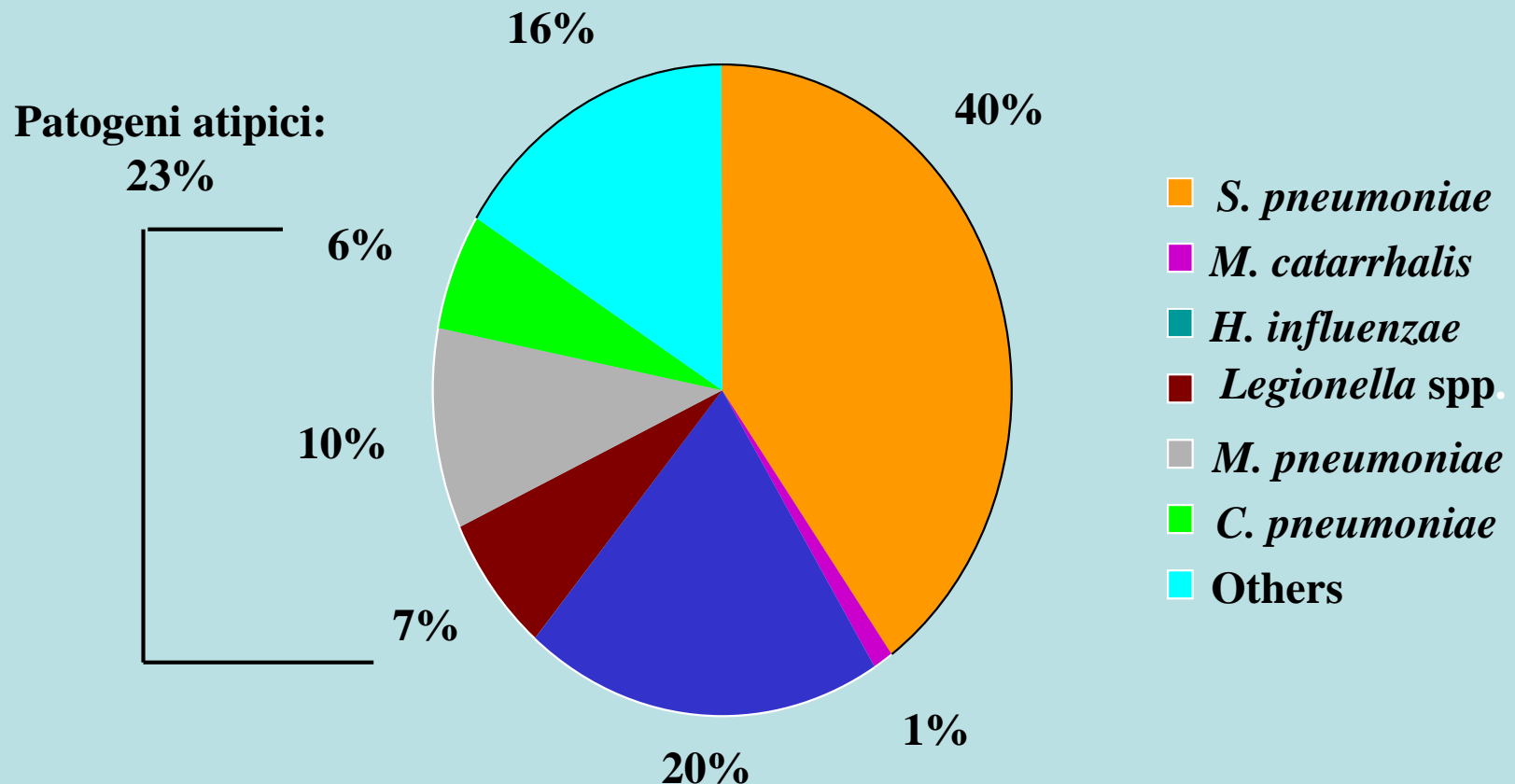
**Table 1** Etiological agents most frequently responsible for pneumonia

Community-acquired pneumonia	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>Legionella</i> spp.
Healthcare-associated pneumonia	MRSA, <i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>anaerobic bacteria</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Legionella</i> spp.
Hospital-acquired pneumonia	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>ESBL-producing</i> <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Acinetobacter</i> <i>species</i> , <i>KPC-producing Klebsiella</i> <i>pneumoniae</i> , MRSA

*MRSA* methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *ESBL* extended-spectrum  $\beta$ -lactamases, *KPC K. pneumoniae* carbapenemases

# Patogeni coinvolti nella CAP

*S. pneumoniae* è la principale causa riconosciuta di infezioni batteriche respiratorie



Reimer and Carroll: Clin Infect Dis 26:742-748, 1998.

Marrie: Infect Dis Clin North Am 12:723-740, 1998.

Bartlett et al: Clin Infect Dis 26:811-838, 1998



# POLMONITI ATIPICHE

Infezioni delle basse vie respiratorie dovute a specifici patogeni:

- *Chlamydia pneumoniae*,
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Legionella species*
- *Chlamydia psittaci* (psittacosis), *Francisella tularensis* (tularemia), *Coxiella burnetii* (Febbre Q)
- Non includono le polmoniti virali

Nonzoonotiche

Zoonotiche

➤ Causano il 14% delle CAP

<b>M. pneumoniae as the sole agent</b>	— 22.8 percent
<b>C. Pneumoniae</b>	— 10.7 percent
<b>Legionella spp</b>	— 0.7 percent
<b>M. pneumoniae plus C. pneumoniae</b>	— 3.4 percent
<b>not be identified</b>	--- 48.3 percent

➤ Raramente provocano VAP (polmoniti associate a ventilazione meccanica), NAP (polmoniti nosocomiali)



# POLMONITI ATIPICHE

- Caratteristica delle polmoniti atipiche è la presenza di un coinvolgimento sistemico extrapolmonare
- Le CAP da *Mycoplasma* e *Clamidia* costituiscono la maggioranza delle CAP dei giovani adulti a livello ambulatoriale
- La legionella è causa di forme severe di CAP
- L'importanza di tali CAP non sta nell'incidenza quanto negli aspetti clinici e di pubblica salute
- Non sono suscettibili ai beta-lattamici perché non hanno parete cellulare, sono intracellulari o paracellulari
- Sono suscettibili a macrolidi, ketolidi, chinolonici e tetracicline
- Sono implicati nella genesi della Sclerosi multipla, patologie coronariche (CP), riacutizzazioni dell'asma e faringite non essudativa (CP;MP)

# M. pneumoniae e C. pneumoniae

	M. pneumoniae	C. pneumoniae
Decorso clinico	Infezione acuta, Esordio sfumato e progressivo; febbricola, malessere, cefalea, astenia. Segni di interessamento delle alte vie respiratorie, poi tosse insistente (secca, poi lievemente produttiva) e febbre elevata, continuo-remittente	Tipicamente cronica Picco in giovani adulti, reinfezione negli anziani Interessamento delle prime vie aeree (rinite, sinusite, laringite, tosse secca e spesso febbre) che si risolve spontaneamente Dopo 2-3 settimane comparsa di polmonite con febbre e tosse stizzosa non produttiva
Coinvolgimento extrapolmonare	Otite, miringite bollosa, Faringite lieve non essudativa. Sintomi gastroenterici, diarrea Segni cutanei: eritema multiforme	Laringite
Esame obiettivo	Rantoli fini, localizzati alle basi, in assenza di consolidamento parenchimale	Rochi e rantoli diffusi
RX	Addensamenti per lo più unilaterali, localizzati alle basi o con andamento ilo fugale a limiti sfumati. Aspetto “a vetro smerigliato” Dissociazione clinico-radiologica	Area subsegmentaria di addensamento spesso a forma di imbuto o cono o Interessamento interstiziale dei lobi inferiori
Lab	-- ↑/ Nml WBC -- crioglobuline (>1:64), 75% IgM qualsiasi titolo	IgG > 1: 512 o IgM > 1:16 suggestivi Usu. no leucocitosi

# Chlamydia Pneumoniae:

Comparison with Findings of Mycoplasma Pneumoniae and Streptococcus Pneumoniae at

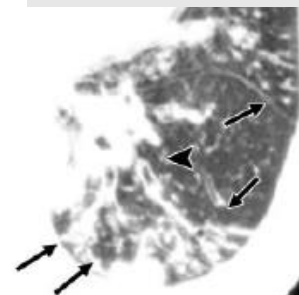
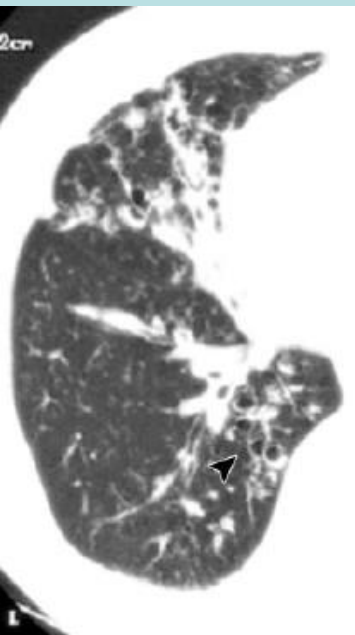
Section CT<sup>1</sup>



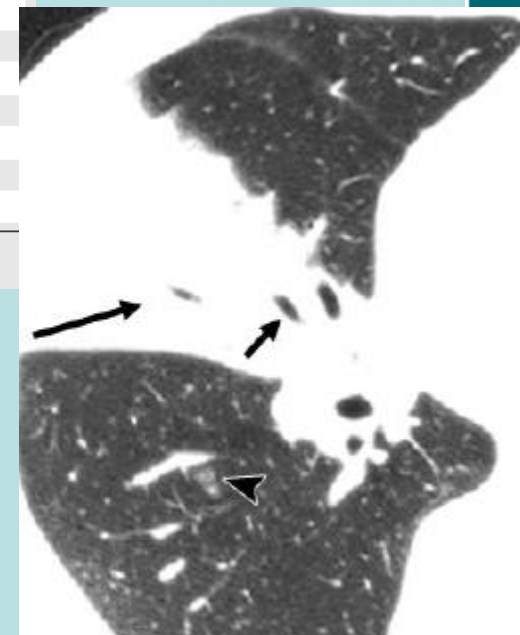
**Thin-Section CT Findings for Each Type of Pneumonia**

Findings	<i>C pneumoniae</i> (n = 24)	<i>M pneumoniae</i> (n = 30)	<i>S pneumoniae</i> (n = 41)
<b>Age (y)</b>			
Average	70	33	60
Range	19-90	16-67	19-91
Consolidation	20 (83)	23 (77)	37 (90)
GGO	13 (54)	22 (73)	15 (36)
<b>Nodules</b>			
Peribronchovascular	5 (21)	10 (33)	10 (24)
Centrilobular	9 (38)	10 (33)	13 (32)
Other	4 (17)	1 (3)	0 (0)
Bronchovascular bundle thickening	17 (71)	27 (90)	17 (41)
Reticular or linear opacity	15 (62)	9 (30)	16 (39)
Airway dilatation	9 (38)	3 (10)	6 (15)
Pleural effusion	6 (25)	6 (20)	8 (20)
Lymphadenopathy	8 (33)	18 (60)	15 (36)
Pulmonary emphysema	11 (46)	3 (10)	13 (32)
Bilateral lung involvement	12 (50)	12 (40)	21 (51)

Note.—Numbers in parentheses are percentages.



Clamidia



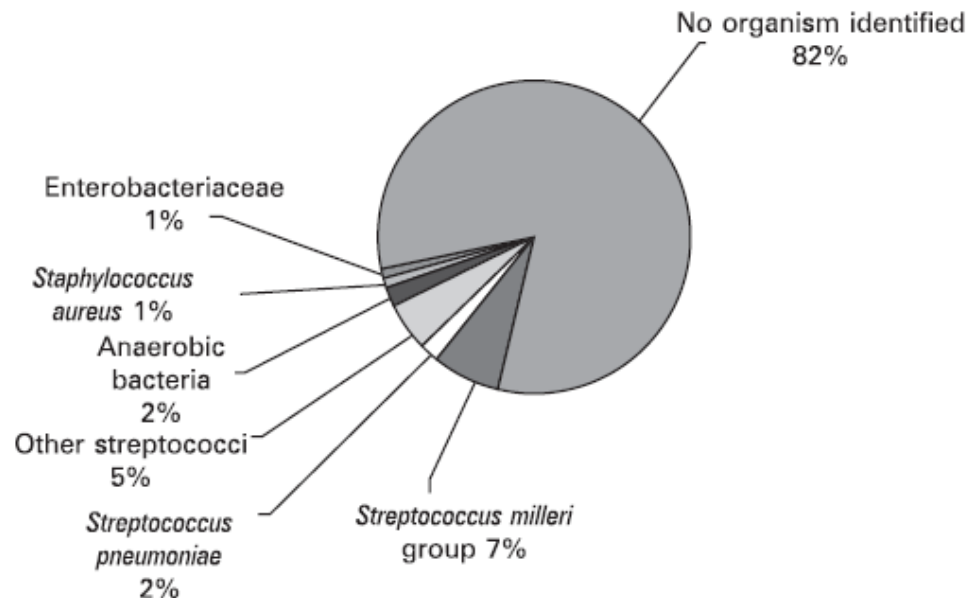
Streptococco

# Polmoniti nel soggetto immunocompromesso: problematiche

- I segni e sintomi clinici e manifestazioni radiologiche sono scarsi e/o aspecifici per la ridotta risposta infiammatoria (tachipnea, ipossiemia, escreato scarso od assente, febbre, manifestazioni extrapolmonari)
- L'eziologia è polimicrobica e gli agenti eziologici hanno multiresistenza per le terapie antibiotiche reiterate e profilattiche
- Gli infiltrati polmonari nei pazienti con immunodepressione possono essere causati da cause non infettive (emorragia, edema polmonare, tossicità da farmaci, embolia polmonare, progressione della malattia neoplastica, proteinosi alveolare secondaria, GVHD, PTLD malattia linfoproliferativa post-trapianto, BOOP e IPS (sindrome polmonare idiopatica), malattia polmonare veno occlusiva nei pazienti dopo trapianto del midollo)

# VERSAMENTO PARAPNEUMONICO

- 40% dei pazienti con polmonite sviluppa versamento pleurico
- in più del 70% dei casi non si isola un microrganismo responsabile (perché in corso la terapia antibiotica e perché la presenza dei batteri non è necessaria a sostenere l'infiammazione)



Categoria	Quantità		pH		Esame batteriologico	Rischio	Toracentesi	Drenaggio
1	minimo, versamento libero(<10mm)	e	pH non noto	e	Colorazione Gram e colture non conosciute	Veramente basso	No	No
2	Versamento da piccolo a moderato (>10mm e <1/2 emitorace)	e	pH>7,20	e	Colorazione Gram e colture negative	Basso	Si	No
3	Abbondante, versamento libero(>1/2 emitorace), o loculato o ispessimento pleurico	o	pH<7,20	o	Colorazione Gram e colture positive	Moderato	Si	Si
4	empiema				Pus	Alta	Si	Si

# Polmoniti difficili

- Notevole problematicità
- Evoluzione difforme dalle aspettative
- Linee guida non sempre adeguate

impongono specifici e complessi provvedimenti

l'esecuzione di una TAC del torace, preferibilmente con la metodica dell'alta risoluzione è raccomandabile

- Nei casi complessi sul piano radiologico o clinico
- In presenza di segni di complicanze
- Nelle forme più problematiche sotto il profilo diagnostico
- Se i trattamenti correttamente impostati non hanno sortito effetto

▶ CT scanning currently has no routine role in the investigation of CAP. [II]

**BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009**



# Polmoniti difficili

-Notevole problematicità  
-Evoluzione difforme dalle aspettative  
-Linee guida non sempre adeguate

-Notevole problematicità  
-Evoluzione difforme dalle aspettative  
-Linee guida non sempre adeguate

impongono specifici e complessi provvedimenti

## Scelte diagnostico Terapeutiche

- Ricorso a tecniche diagnostiche terapeutiche invasive
- Frequente ricorso a schemi empirici a 3 farmaci (Betalattamici + Antistafilococcici + Chinolonici):
  - Forme estese, ascessualizzate, insuccessi di precedenti terapie
- Frequenti variazioni di terapia (impiego di 4 o 5 farmaci nel ciclo terapeutico):
  - Mancata risposta, risposta parziale o lenta risoluzione, effetti indesiderati di antibiotici in trattamenti prolungati (Aminoglicosidi)
- Necessità di ricorrere in empirico ad antibiotici particolari (Glicopeptidi, Carbapenemici, Aminoglicosidi)

**BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009**

# IL PARADOSSO DELL'ANTIBIOTICO TERAPIA NEL NUOVO MILLENNIO

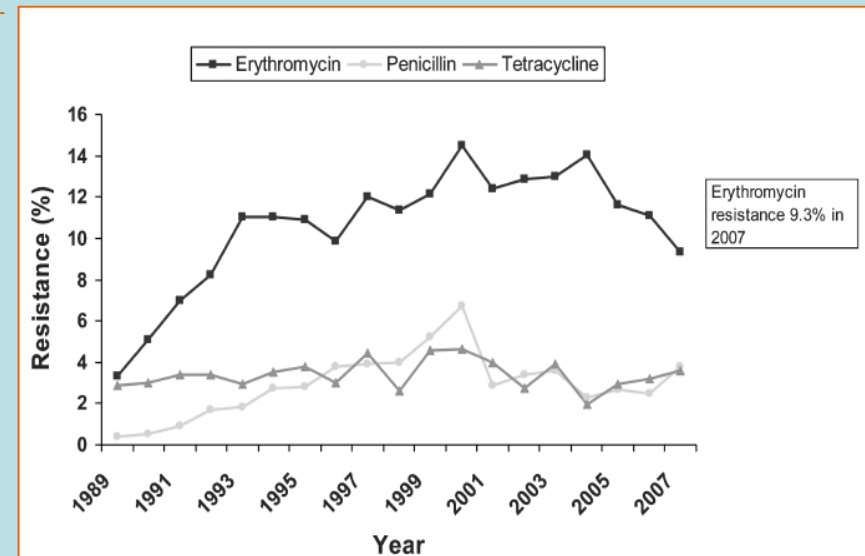
## EMERGENZA ANTIBIOTICO-RESISTENZA SVILUPPATA DAI PIÙ COMUNI PATOGENI

- 25% delle polmoniti CAP da streptococco pneumoniae sono multiresistenti (penniciliina, macrolidi e chinolonici)
- Stafilococco MRSA
- Pseudomonas multiresistente
- Klebsiella multiresistente
- Acinetobacter Baumani multiresistente

## RIDUZIONE DELLA DISPONIBILITÀ DI NUOVI ANTIBIOTICI

Il successo della terapia antibiotica è strettamente legato a:

- Gestione corretta del caso
- Trattamento precoce
- Trattamento appropriato



# Stafilococco Aureus Meticillino Resistente (MRSA)

- Prototipo delle infezioni nosocomiali multiresistenti, nei centri per la dialisi.
- Causa di infezioni cutanee
- Patogeno emergente delle polmoniti acquisite in comunità

## Polmoniti nosocomiali NAP-MRSA

Prevalenza 0-50%  
Anziani  
Mortalità 50%

Multiresistente Cr SCCmecI-III  
(Beta lattamici, fluorochinoloni, tetracicline,  
macrolidi, lincosamide e aminoglicosidi)  
Suscettibilità intermedia (VISA) o piena  
resistenza alla vancomicina (VRSA)

Sepsi, neutropenia, emottisi

## Polmoniti acquisite in comunità CA-MRSA

Prevalenza 1-10%  
Bambini e adulti sani (25±20)  
Mortalità 8,9% nei pts ospedalizzati

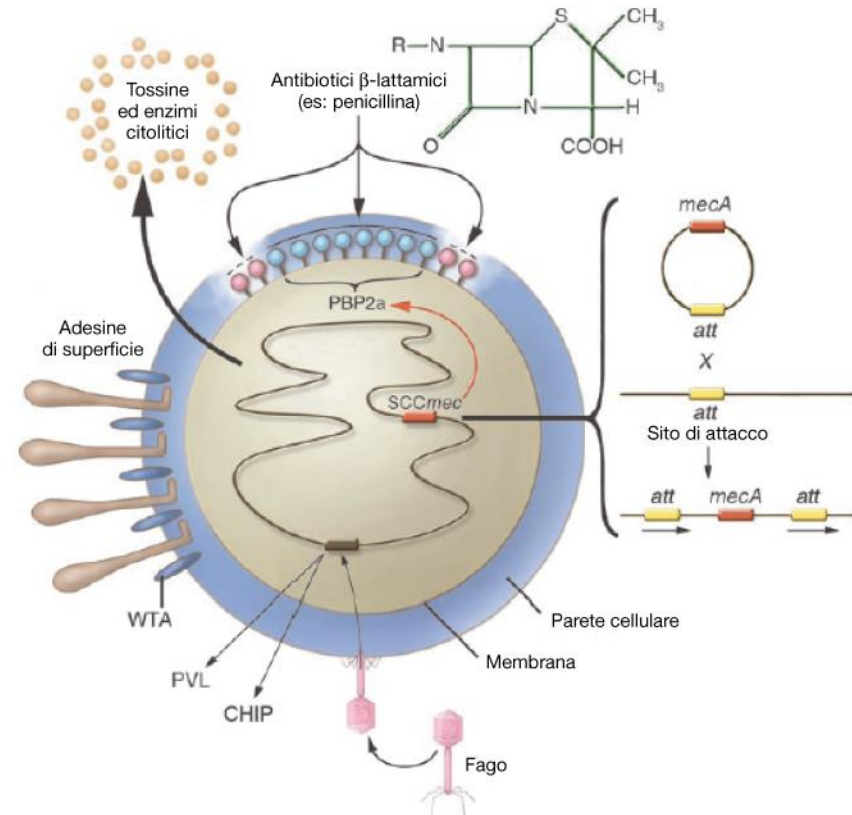
Multiresistente (Cr SCCmec IV-V) sensibile  
alla clindamicina,  
trimetropin/sulfametossazolo, rifampicina  
**Tossina leucocidina** Panton-Valentin (PLV)  
(lisi dei leucociti e necrosi delle cellule  
epiteliali)

Polmonite necrotizzante, Infiltrati multipli  
escavati empiema, insufficienza respiratoria,  
ascessi, shock  
Può associarsi o meno a sindrome  
influenzale

**Il trattamento indicato:** vancomicina+rifampicina, linezolid  
+rifampicina, clindamicina+rifampicina

# FISIOLOGIA E MECCANISMI DI RESISTENZA DI *S. AUREUS*

- *S. aureus* è un patogeno perfettamente adattato all'organismo umano, in grado di elaborare diversi fattori di virulenza e di tossine
- La resistenza alla meticillina è apparsa per la prima volta nel 1961, attribuita all'eredità del gene *mecA* localizzato su un elemento genetico mobile chiamato "staphylococcal cassette chromosome *mec*" (SCC*mec*)
- L'analisi genetica indica che *mecA* è stato trasferito allo *S. aureus* più di 20 volte, dando luogo a cinque linee principali
- Il trasferimento del gene *mecA* nei ceppi di *S. aureus* già ben adattati alla sopravvivenza nelle strutture ospedaliere e nelle comunità ha dato origine a due categorie principali di MRSA:
  - MRSA nosocomiale
  - MRSA acquisito in comunità



WTA=wall teichoic acid (acido teicoico di parete)  
PVL=Panton-Valentine leukocidin (leucocidina di Panton-Valentine)  
CHIP= chemotaxis inhibitory protein (proteina inibitrice della chemiotassi)

# SETTING DI RISCONTRO DI MRSA

## MRSA nosocomiale

- **Resistente a più farmaci, quali:**
  - clindamicina
  - gentamicina
  - fluorochinoloni
- **In genere PVL-negativo**
- **Associato a infezioni nosocomiali gravi**

## MRSA acquisito in comunità

- **In genere è resistente soltanto a:**
  - penicillina, oxacillina
  - eritromicina, fluorochinoloni
- **In genere PVL-positivo;**  
**possono essere presenti altri fattori di virulenza e tossine**
- **Associato a infezioni polmonari necrotizzanti e infezioni cutanee**

PVL = leucocidina di Pantone-Valentine



# Condizioni Epidemiologiche e/o fattori di rischio relativi a specifici patogeni nelle polmoniti acquisite in comunità (I)

Condizione	Patogeni incontrati più comunemente
Alcolismo	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , anaerobi orali, <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
BPCO e/o fumatori	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Legionella spp.</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>Moraxella cararrhalis</i> , <i>Chlamydophila pneumoniae</i>
Aspirazione	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Legionella spp.</i> Bacilli Gram-negativi <i>Haemophilus influenzae</i>
Ascesso polmonare	CA-MRSA, anaerobi orali, polmonite endemica fungina, <i>M. tuberculosis</i> , micobatteria atipici
Esposizione a pipistrelli o escrementi di uccelli	<i>Histoplasma capsulatum</i>
Esposizione agli uccelli	<i>Chlamydophila psittaci</i> (se di pollame: influenza aviaria)



## Condizioni Epidemiologiche e/o fattori di rischio relativi a specifici patogeni nelle polmoniti acquisite in comunità (II)

Condizione	Patogeni incontrati più comunemente
Esposizione ai conigli	<i>Francisella tularensis</i>
Esposizione agli animali da fattoria o gatti partorienti	<i>Coxiella burnetti</i> (febbre Q)
Infezione da HIV (precoce)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. tuberculosis</i>
Infezione da HIV (tardiva)	I patogeni indicati per l'infezione precoce più <i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Aspergillus</i> , micobatteri atipici (specialmente <i>Mycobacterium kansasii</i> ), <i>P. aeruginosa</i> , <i>H. influenzae</i>
Hotel o nave da crociera o escrementi di uccelli	<i>Legionella spp.</i>
Viaggi o residenza nel sud ovest degli USA	<i>Coccidioides spp.</i> , <i>Hantavirus</i>
Viaggi o residenza nel sud est ed est asiatico	<i>Burkholderia pseudomallei</i> , influenza aviaria, SARS

## Condizioni Epidemiologiche e/o fattori di rischio relativi a specifici patogeni nelle polmoniti acquisite in comunità (III)

Condizione	Patogeni incontrati più comunemente
Influenza attiva in comunità	Influenza, <i>S. pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>H. influenzae</i>
Tosse > di 2 settimane con “urlo della pertosse” o Vomito post-tosse	<i>Bordetella pertussis</i>
Sofferenza strutturale ai polmoni (bronchiectasie)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>S. aureus</i>
Uso di farmaci per iniezione	<i>S. aureus</i> , anaerobi, <i>M. tuberculosis</i> , <i>S. pneumoniae</i>
Ostruzione endobronchiale	Anaerobi, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i>
In un contesto di bioterrorismo	<i>Bacillus anthracis</i> (antrace), <i>Yersinia pestis</i> (peste), <i>Francisella tularensis</i> (tularemia)

NOTA. CA-MRSA, *Staphylococcus aureus* acquisito in comunità meticillino resistente;  
BPCO: Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva  
SARS, Severe Acute Respiratory Syndrome.

[Infect Dis Clin North Am.](#) 2013 Mar;27(1):205-10. doi: 10.1016/j.idc.2012.11.010.

## **What is the association of cardiovascular events with clinical failure in patients with community-acquired pneumonia?**

[Peyrani P](#)<sup>1</sup>, [Ramirez J](#).

### **Author information**

•<sup>1</sup>Division of Infectious Diseases, University of Louisville, Louisville, KY 40202, USA.

p0peyr01@louisville.edu

### **Abstract**

Cardiovascular disease is the leading cause of morbidity and mortality in the United States. Several investigators recently reported an increased risk of cardiovascular events (CVEs) in hospitalized patients with community-acquired pneumonia (CAP). CVEs may be the primary determinant of clinical failure in hospitalized patients with CAP. Future research may be necessary to identify patients at risk of CVEs during or after an episode of CAP. In these patients, therapeutics beyond antibiotics (eg, heparin or aspirin) may be indicated during and after hospitalization.

# Sepsi

## Definition of BACTERIAL SEPSIS

Suspected or Proven  
Bacterial Infection

+

Sistemic Inflammatory Response  
Syndrome (SIRS)

## Definition of SEVERE SEPSIS

Sepsis

+

At Least One Dysfunctional  
Organ System

## Definition of SIRS

At least 2 of the Following:

- Temperature > 38°C or < 36°C
- Pulse > 90 b/min
- Respirations > 20 Breaths/min
- WBC >12.000/mm<sup>3</sup> or <4.000/mm<sup>3</sup>  
or >10% band forms

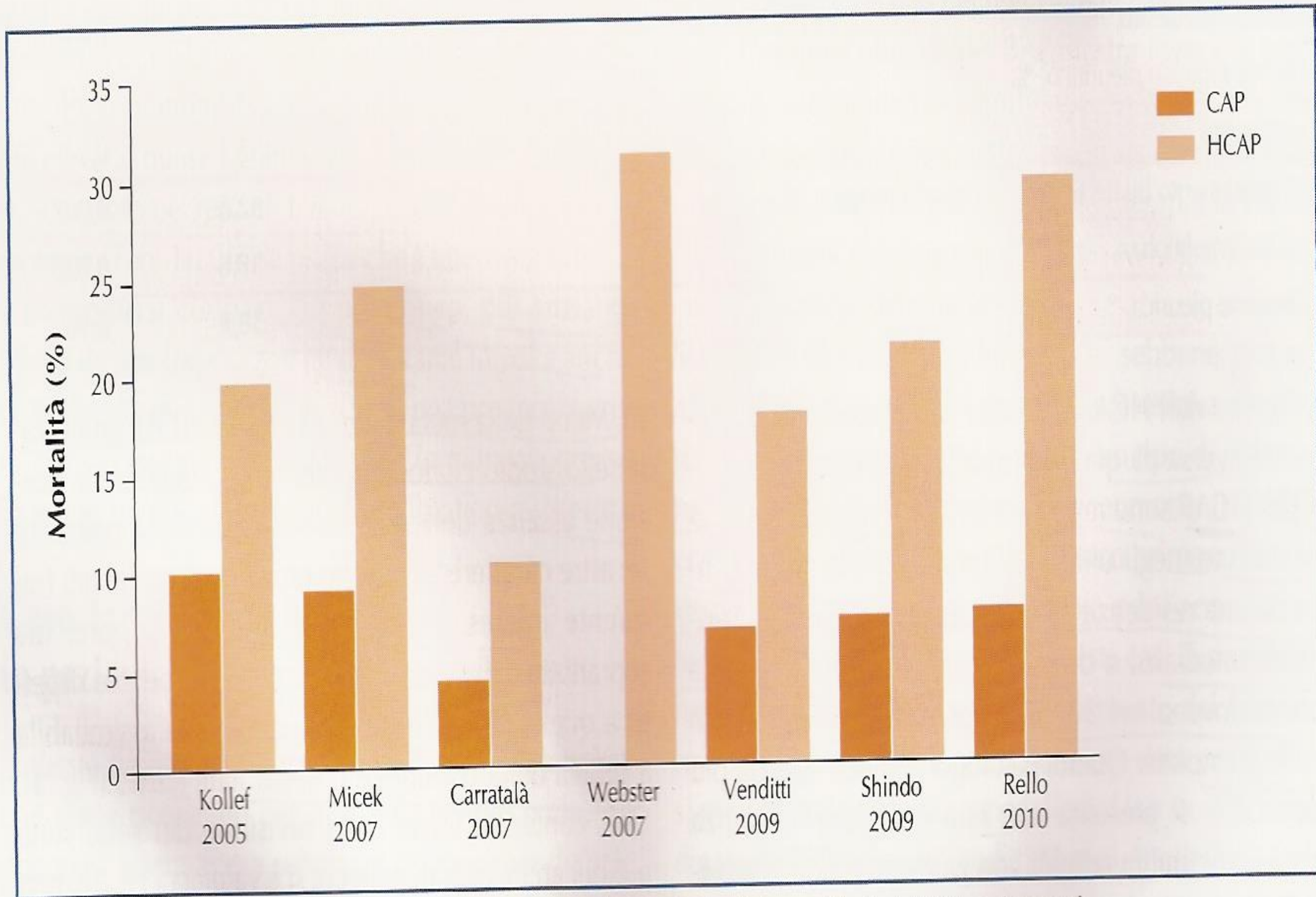
## Definition of SEPTIC SHOCK

Severe Sepsis

+

Hypotension  
(*despite adequate fluid therapy*)





**Figura 3.** Mortalità dovuta a CAP e HCAP in diversi studi (Mod. da: Falcone M et al 2010, *submitted*)

**Tabella 1.** Confronto tra pazienti con polmonite ricoverati in reparti differenti (Mod. da: Magni G et al *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 2009; 24:227-233)

	<b>Totale</b>	<b>Pneumologia</b>	<b>Malattie infettive</b>	<b>Medicina interna</b>
N. SDO	22.611	10.642	5.610	6.359
Età media (anni)	65,1	64,2	59,4	71,7
Deviazione standard	19,0	18,5	20,3	16,7
Degenza media (giorni)	10,3	10,5	9,9	10,5
Deviazione standard	6,8	6,6	7,0	6,8
N. medio di diagnosi per paziente	3,0	2,8	2,9	3,3
N. medio di procedure per paziente	2,1	2,6	1,7	1,5
Patologie cardiovascolari, %	32,2	30,5	25,3	41,2
Diabete, %	9,0	8,9	6,7	11,4
Decesso, %	5,2	3,8	3,6	9,0

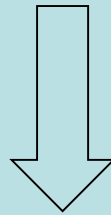


**Tabella 3.** Frequenza dei patogeni batterici associati a CAP, HCAP, HAP e VAP (Mod. da: Kollef M et al *Chest* 2005; 128:3854-3862)

Patogeni batterici	CAP (n=2.221)	HCAP (n=988)	HAP (n=835)	VAP (n=499)
Patogeni Gram-positivi, %				
<i>S. aureus</i>				
<i>S. aureus</i> (tutti)	25,5	46,7	47,1	42,5
MSSA (tutti)	17,2	21,1	26,2	28,5
Solo MSSA	12,0	14,3	19,3	19,0
MRSA (tutti)	8,9	26,5	22,9	14,6
Solo MRSA	6,2	18,3	16,8	11,8
Tutti i MRSA come percentuale di tutti i <i>S. aureus</i>	34,8	56,8	48,6	34,4
Non gruppo <i>Streptococcus</i>				
<i>S. pneumoniae</i>	16,6	5,5	3,1	5,8
Altri Gram-positivi	7,1	7,7	8,1	8,6
Patogeni Gram-negativi, %				
<i>Pseudomonas</i> spp.	17,1	25,3	18,4	21,2
<i>Haemophilus</i> spp.	16,6	5,8	5,6	12,2
<i>Klebsiella</i> spp.	9,5	7,6	7,1	8,4
<i>Escherichia</i> spp.	4,8	5,2	4,7	6,4
<i>Enterobacter</i> spp.	2,9	3,5	4,3	5,6
<i>Acinetobacter</i> spp.	1,6	2,6	2,0	3,0
Altri Gram-negativi	4,1	9,5	3,7	6,2



HEALTHCARE- RELATED INFECTIONS  
E  
RESISTENZA ANTIMICROBICA



AUMENTO DI MORBILITA' MORTALITA' E DEI  
COSTI

**Infezioni Difficili** per

Germi Difficili

Paziente Complesso

(renale, epatico, diabete, cardiaco etc.

Fisiopatologia "particolare")

# DEFICIT IMMUNITARI e INFEZIONI MICOTICHE

Patologia di base	Principale meccanismo immunitario	Infezione micotica
▲ <b>DIABETE MELLITO</b>	Immunità cellulo-mediata ●Alterata chemiotassi di neutrofili e monociti ●Deficit fagocitico	<b>LIEVITI ASPERGILLUS</b>
▲ <b>INSUFFICIENZA RENALE CRONICA</b>	Immunità cellulo-mediata ●Alterata chemiotassi di neutrofili e monociti ●Deficit fagocitico	<b>LIEVITI</b>
▲ <b>SINDROME NEFROSICA</b>	Immunità umorale ●Perdita di IgG (urine e catabolismo) Immunità legata al complemento ●Perdita di fattori del complemento	<b>LIEVITI</b>
▲ <b>EPATOPATIA</b>	Immunità cellulo-mediata ●Alterata chemiotassi di neutrofili e monociti ●Deficit fagocitico	<b>LIEVITI</b>
▲ <b>EPATITI AUTOIMMUNI</b>	Immunità umorale ●Attivazione linf T → attivazione linf B e produzione auto Ab	<b>LIEVITI</b>
▲ <b>CIRROSI</b>	Immunità cellulo-mediata ●Riduzione dei linfociti T CD4	<b>ASPERGILLUS</b>
▲ <b>BPCO</b>	Immunità cellulo-mediata ●Alterata chemiotassi di neutrofili e monociti ●Deficit fagocitico	<b>ASPERGILLUS</b>
▲ <b>TUMORI SOLIDI IN FASE AVANZATA</b>	Immunità cellulo-mediata e umorale ●Fattori predisponenti: chemioterapici e steroidi, TNP, malnutrizione, antibiotici	<b>LIEVITI</b>

# Diagnosi di Polmonite

- Clinica : tosse, dolore toracico, febbre e leucocitosi
- Radiografia del torace
- Colture dell'espettorato
- La presentazione clinica non è diagnostica di una eziologia!
- Emocoltura e/o coltura dell'espettorato positivi solo nel 30% - 40%
- Test immunologici e sierologici

# Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit

BIOMARKER	BACTERIEMIA	CANDIDEMIA	p VALUE
NUMBER	16	17	
PCT	12.9 (2.6-81.2)	0.71 (0.5-1.1)	0.001
SOFA (SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT)	8 (7-13)	5 (3-8)	0.01
WBC	14.3 (10.6-16.4)	11.6 (8.4-15.7)	0.336
T °C	38 (37- 38.4)	37.8 (37-38,3)	0.493

# DIAGNOSI DELLE POLMONITI (HAP, VAP E HCAP)

## ● Strategia clinica

La presenza al radiogramma del torace di infiltrati polmonari nuovi o progressivi più almeno due dei tre parametri clinici seguenti:

- temperatura corporea superiore a 38 °C
- leucocitosi o leucopenia
- secrezioni bronchiali purulente

rappresenta la combinazione di criteri più accurata per l'inizio della terapia antibiotica empirica.

## ● Strategia microbiologica

Aspirato endotracheale: soglia di positività =  $10^6$  cfu/ml

Lavaggio broncoalveolare (BAL): soglia di positività =  $10^4$  o  $10^5$  cfu/ml

Spazzolamento protetto: soglia di positività =  $10^3$  cfu/ml

# Diagnosi di Polmonite HAP/HCAP

**S**intomi extrapolmonari: Brividi, nausea, vomito, sensorio alterato, diarrea, delirio, peggioramento di uno stato confusionale, cadute a terra

Conta leucocitaria nei limiti della norma  
Febbre assente per anergia

**IDSA** raccomanda:

Presenza di segni clinici all'esame obiettivo

Ridotta saturazione di ossigeno alla pulsossimetria per pz. con  
frequenza respiratoria >25rpm

Radiografia del torace

- RX Torace alterato
  - Nuove, progressive, o persistenti per > 24 ore
  - Più probabile se :
    - Cavitazione progressiva
    - Broncogramma aereo
    - Infiltrato vicino un empiema
- Evidenza di infezione ( $\geq 2$  dei seguenti)
  - Espettorato purulento
  - Temperatura  $< 36\text{ C}^\circ$  o  $> 38\text{ C}^\circ$
  - Leucociti  $< 5000$  o  $\geq 10000$
- Emocolture
  - Specifiche, ma non sensibili





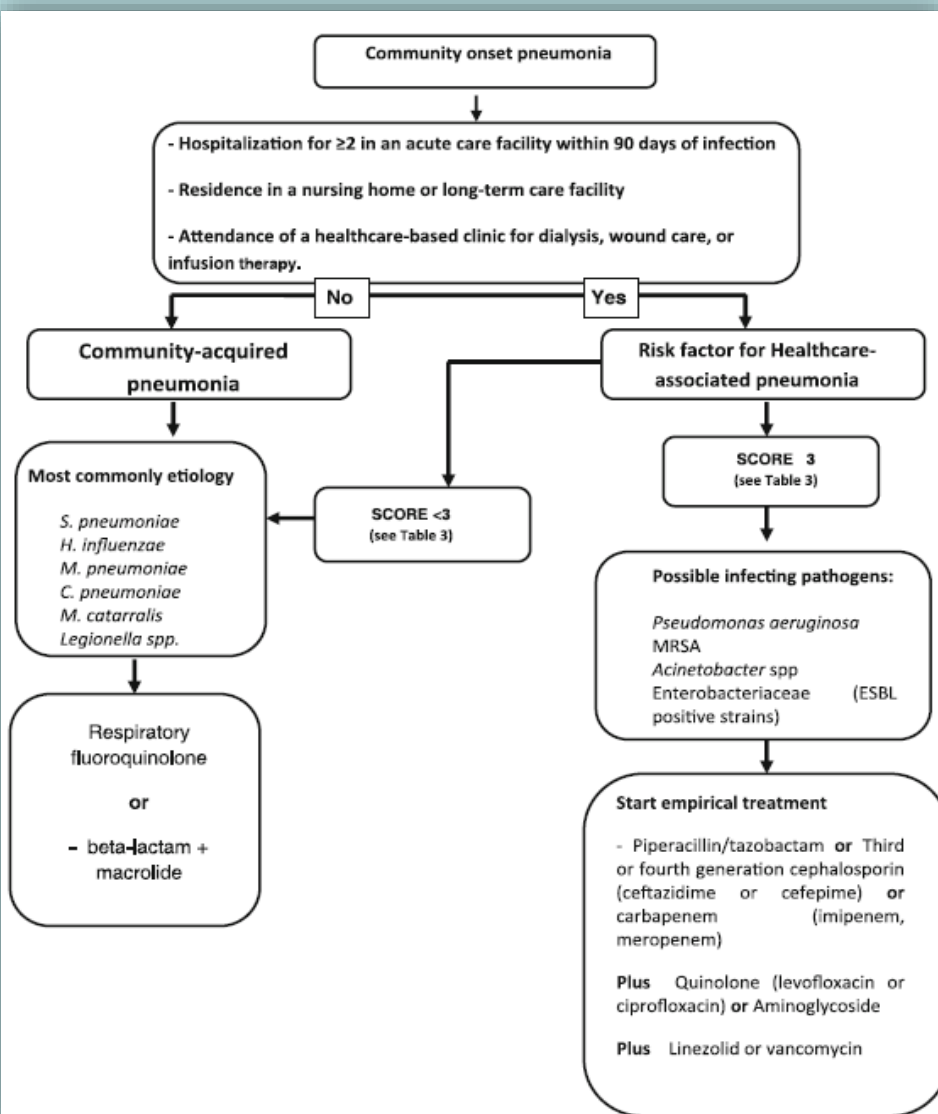
- Clinica : tosse, dolore toracico, febbre e leucocitosi
- Radiografia del torace
- Colture dell'espettorato
- La presentazione clinica non è diagnostica di una eziologia!
- Emocoltura e/o coltura dell'espettorato positivi solo nel 30% - 40%
- Test immunologici e sierologici

# ***RACCOMANDAZIONI E PRINCIPI CHIAVE DELLE LINEE GUIDA***

## **Diagnosi**

- **Raccogliere un campione delle basse vie respiratorie (LRT) per l'analisi microbiologica (mediante broncoscopia o altra metodica) da tutti i pazienti prima di iniziare la terapia antibiotica**
- **Non dilazionare l'inizio della terapia nei pazienti in condizioni critiche**
- **Utilizzare dati colturali "semiquantitativi" o quantitativi" nella gestione dei pazienti con HAP**
- **Colture quantitative aumentano la specificità della diagnosi di HAP senza conseguenze deleterie**

# Stratificazione del rischio per patogeni MDR



**Table 3** Scoring system used by Aliberti et al. to evaluate the presence of MDR pathogens in patients with pneumonia from the community who are hospitalized

Variable	Score
No risk factors for MDR pathogen (including comorbidities)	0
≥1 of the following: cerebrovascular disease, diabetes, COPD, antimicrobial therapy in preceding 90 days, immunosuppression, home wound care, home infusion therapy (including antibiotics)	0.5
Residence in a nursing home or extended-care facility	3
Hospitalization for ≥2 days in the preceding 90 days	4
Chronic renal failure	5

*MDR* multi-drug resistant, *COPD* chronic obstructive pulmonary disease

Community onset pneumonia

- Hospitalization for  $\geq 2$  in an acute care facility within 90 days of infection
- Residence in a nursing home or long-term care facility
- Attendance of a healthcare-based clinic for dialysis, wound care, or infusion therapy.

No

Yes

Community-acquired pneumonia

Risk factor for Healthcare-associated pneumonia

Most commonly etiology

*S. pneumoniae*  
*H. influenzae*  
*M. pneumoniae*  
*C. pneumoniae*  
*M. catarrhalis*  
*Legionella spp.*

Respiratory fluoroquinolone

or

- beta-lactam + macrolide

SCORE  $< 3$   
(see Table 3)

SCORE 3  
(see Table 3)

Possible infecting pathogens:

*Pseudomonas aeruginosa*  
MRSA  
*Acinetobacter spp*  
Enterobacteriaceae (ESBL positive strains)

Start empirical treatment

- Piperacillin/tazobactam or Third or fourth generation cephalosporin (ceftazidime or cefepime) or carbapenem (imipenem, meropenem)

**Plus** Quinolone (levofloxacin or ciprofloxacin) or Aminoglycoside

**Plus** Linezolid or vancomycin

# Empirical Therapy algorithm

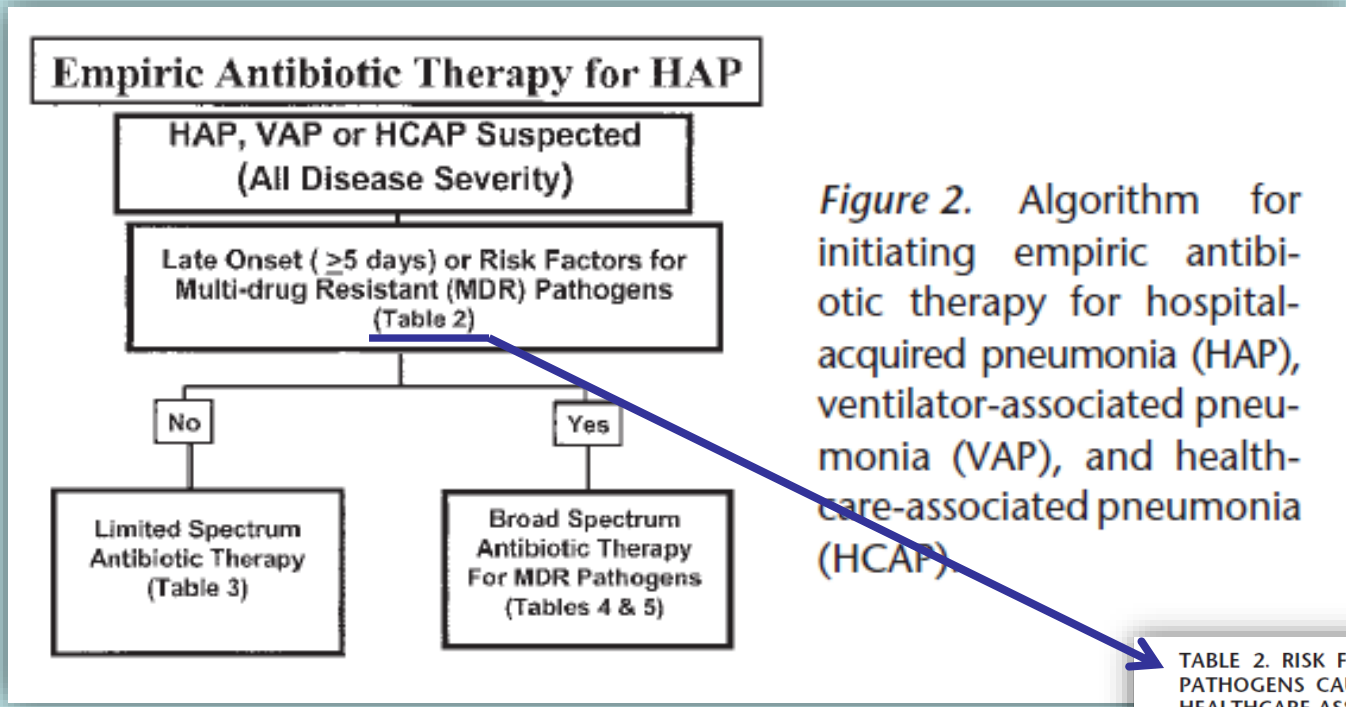


Figure 2. Algorithm for initiating empiric antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia (HAP), ventilator-associated pneumonia (VAP), and health-care-associated pneumonia (HCAP)

**Delays in the administration of appropriate therapy have been associated with excess hospital mortality from HAP.**

TABLE 2. RISK FACTORS FOR MULTIDRUG-RESISTANT PATHOGENS CAUSING HOSPITAL-ACQUIRED PNEUMONIA, HEALTHCARE-ASSOCIATED PNEUMONIA, AND VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA

- Antimicrobial therapy in preceding 90 d
- Current hospitalization of 5 d or more
- High frequency of antibiotic resistance in the community or in the specific hospital unit
- Presence of risk factors for HCAP:
  - Hospitalization for 2 d or more in the preceding 90 d
  - Residence in a nursing home or extended care facility
  - Home infusion therapy (including antibiotics)
  - Chronic dialysis within 30 d
  - Home wound care
  - Family member with multidrug-resistant pathogen
- Immunosuppressive disease and/or therapy

# VALUTAZIONE DEI NON-RESPONDERS

## Microrganismo

### non correttamente identificato

- Patogeno farmaco-resistente (batteri, micobatteri, virus, funghi)
- Terapia antimicrobica inadeguata

## Diagnosi errata

- Atelectasia
- Embolia polmonare
- Sindrome da distress respiratorio dell'adulto
- Emorragia polmonare
- Patologia di base
- Neoplasia

## Complicanze

- Enfisema o ascesso polmonare
- Colite da *Clostridium difficile*
  - Infezione occulta
  - Febbre da farmaco



# Tempo e durata della terapia della Polmonite

Rx dopo un minimo di 5 giorni; il paziente dovrebbe essere afebrile per 48-72 h, e non dovrebbe avere segni di instabilità clinica, prima di sospendere la terapia.

## **Criteri di stabilità clinica per paz.ospedalizzati affetti da CAP O HCAP**

- Temperatura < 37,8 ° C,
- FC <100 batt/ min
- Frequenza respiratoria < 24 atti / min,
- Pressione arteriosa sistolica > 90 mmHg,
- SpO<sub>2</sub>> 90% o pO<sub>2</sub>> 60 mmHg in aria ambiente,
- capacità di mantenere l'assunzione orale,
- normale stato mentale

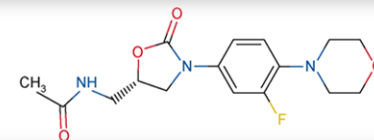
# Dosaggio degli Antibiotici

Dosaggio del trattamento antibiotico e.v. empirico iniziale per HAP, VAP e HCAP in pazienti con patologia ad inizio tardivo o fattori di rischio per MDRP (1)

Antibiotico	Dosaggio*
<b>Cefalosporine antipseudomonas</b>	
Cefepime	1-2 g ogni 8-12 ore
Ceftazidime	2 g ogni 8 ore
<b>Carbapenemici</b>	
Imipenem	500 mg ogni 6 ore o 1 g ogni 8 ore
Meropenem	1 g ogni 8 ore
<b><math>\beta</math>-lattamici/inibitori <math>\beta</math>-lattamasi</b>	
Piperacillina-tazobactam	4,5 g ogni 6 ore
<b>Aminoglicosidi</b>	
Gentamicina	7 mg/Kg/die**
Tobramicina	7 mg/Kg/die**
Amikacina	20 mg/Kg/die**
<b>Chinoloni antipseudomonas</b>	
Levofloxacin	750 mg die
Ciprofloxacina	400 mg ogni 8 ore
Vancomicina	15 mg/Kg ogni 12 ore ***
Linezolid	600 mg ogni 12 ore

# CARATTERISTICHE DI LINEZOLID

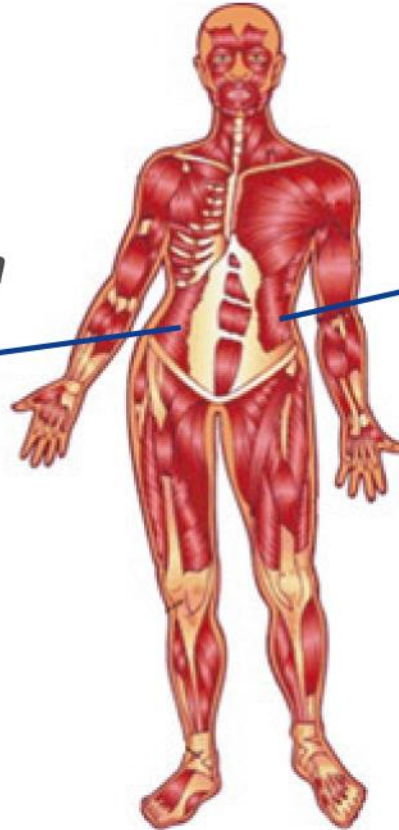
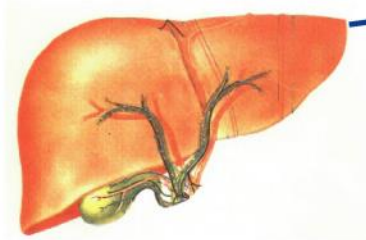
- Linezolid has activity against most clinically important Gram-positive pathogens
- Resistance remains uncommon
  - ZAAPS 2011: linezolid sensitivity of >99.8% with low linezolid resistance rates <1%.
- Available in oral and intravenous formulations
  - Oral formulation has 100% bioavailability, allowing an earlier discharge.
- Indications: NP, CAP and cSSTI
- Good Penetration Into Lung and Skin Tissue



# **METABOLISMO ED ELIMINAZIONE DI LINEZOLID**

***Metabolismo epatico  
via ossidazione non enzimatica***

***Non è metabolizzato dal sistema  
del citocromo-P450***



***Eliminazione renale 80-85%***  
***- 30-35% prodotto non modificato***  
***- 50% metaboliti***

*Non è necessaria alcuna modifica della dose nei pazienti con insufficienza epatica lieve-moderata*

*Non è necessaria alcuna modifica della dose nei pazienti con insufficienza renale*

Peppard WJ, et al. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006

Clemett D, et al. *Drugs* 2000

Bassetti M, et al. Monografia Linezolid. *Farmaci* 2007

# Description, Microbiology, and Pharmacology

	VANCOMYCIN	TEICOPLANIN
<b>Drug Class</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tricyclic glycopeptide (from <i>Amycolatopsis orientalis</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Glycopeptide (from <i>Actinoplanes teichomyceticus</i>)</li> </ul>
<b>MOA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inhibits cell-wall biosynthesis (also alters bacterial membrane permeability and RNA synthesis)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disrupts cell-wall biosynthesis of gram-positive bacteria</li> </ul>
<b>Cross-resistance</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No cross-resistance with other classes of antibiotics</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Some cross-resistance with vancomycin</li> <li>No cross-resistance with other classes of antibiotics</li> </ul>
<b>Activity (spectrum)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Activity against Diphtheroids, Enterococci, Staphylococci (including <i>S. aureus</i> and MRSA), viridans group Streptococci</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>S. aureus</i> (MRSA or MSSA), CoNS Streptococci, Enterococci, Listeria monocytogenes, micrococci, gram-positive anaerobes (including <i>C. difficile</i>) and peptococci</li> </ul>
<b>PK Features</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>t_{1/2}</math> = 4-6 hours; in anephric patients, 7.5 days</li> <li>Kd = 0.3-0.43 L/kg</li> <li>Protein binding ~55%</li> <li>No apparent metabolism</li> <li>75% excreted in urine (first 24 hours)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>t_{1/2}</math> = 150 hours</li> <li>Vd = 0.94-1.4 L/kg</li> <li>Protein binding ~ 90-95%</li> <li>No metabolites identified</li> <li>Excreted mainly in urine</li> </ul>

Sterile vancomycin hydrochloride [package insert]. Hospira, Inc; 2004.

Teicoplanin [summary of product characteristics]. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/27319/SPC/>

# **PENETRAZIONE TISSUTALE DI LINEZOLID (ESPRESSA COME PERCENTUALE DI CONCENTRAZIONE NEI TESSUTI RISPETTO AL SIERO) VERSUS GLICOPEPTIDI, TIGECICLINA E DAPTOMICINA**

<b>Tessuto</b>	<b>Vancomicina</b>	<b>Teicoplanina</b>	<b>Linezolid</b>	<b>Tigeciclina</b>	<b>Daptomicina</b>
Osso	7-13%	50-60%	60%	35-195%	NS
SNC	0-18%	10%	70%	41%	6%
ELF*	18%	30%	450%	51,4%	2%
Muscolo	30%	40%	94%	NS	NS
Fluido dialisi peritoneale	20%	40%	61%	50%	35,1%
Liquido della bolla cutanea	NS	77%	100%	74%	68,4%

\*ELF = Fluido di rivestimento epiteliale

NS = non studiato

Bassetti M, et al. Monografia Linezolid. *Farmaci* 2007  
 Sun HK, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2005  
 Scheetz MH, et al. *Ann Pharmacother* 2006  
 Conte JE, et al. *Int J Antimicrob Agents* 2005  
 Rodvold KA, et al. *J Antimicrob Chemother* 2006  
 Stenbergen JN, et al. *J Antimicrob Chemother* 2005  
 Wise R, et al. *J Hosp Infect* 1986



# DEFINIZIONE DI BPCO

- **La BPCO, malattia frequente, prevenibile e trattabile, è caratterizzata da una limitazione persistente al flusso aereo, che è in genere evolutiva e si associa ad una aumentata risposta infiammatoria cronica agli inquinanti inalatori a carico delle vie aeree e dei polmoni**
- **Riacutizzazioni dei sintomi e comorbidità croniche contribuiscono alla gravità complessiva nel singolo paziente**

# SINTOMI di BPCO

**I sintomi tipici della BPCO sono la dispnea ingravescente, la tosse e l'espettorato e possono variare di giorno in giorno**

***Dispnea:* evolutiva, persistente, e di solito peggiora sotto sforzo**

***Tosse cronica:* può essere intermittente e può essere non produttiva**

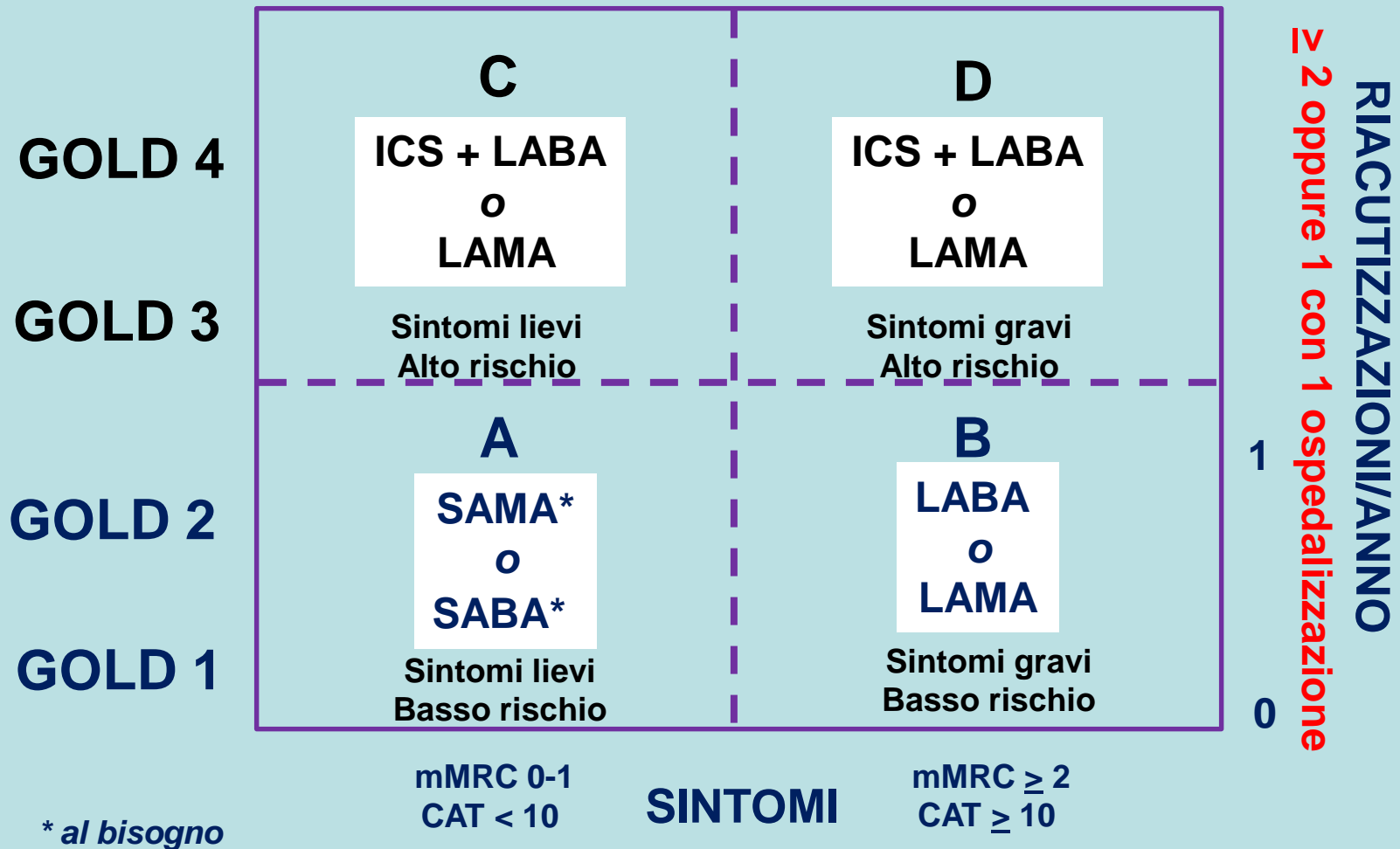
***Espettorato cronico:* in genere i pazienti con BPCO espettorano catarro insieme con la tosse**

# Valutazione di gravità della BPCO: scopi

**Determinare la gravità della malattia, il suo impatto sullo stato di salute del paziente, e il rischio di eventi futuri (es. Riacutizzazioni) per guidare la scelta del trattamento. Considerare le seguenti caratteristiche della malattia singolarmente:**

- **gravità dei sintomi in atto**
- **severità dell'alterazione spirometrica**
- **frequenza delle riacutizzazioni**
- **presenza di comorbidità**

# Trattamento farmacologico secondo le raccomandazioni GOLD 2015



# STUDIO PATHOS



PATHOS è uno studio **retrospettivo, osservazionale**, basato sulla popolazione svedese.



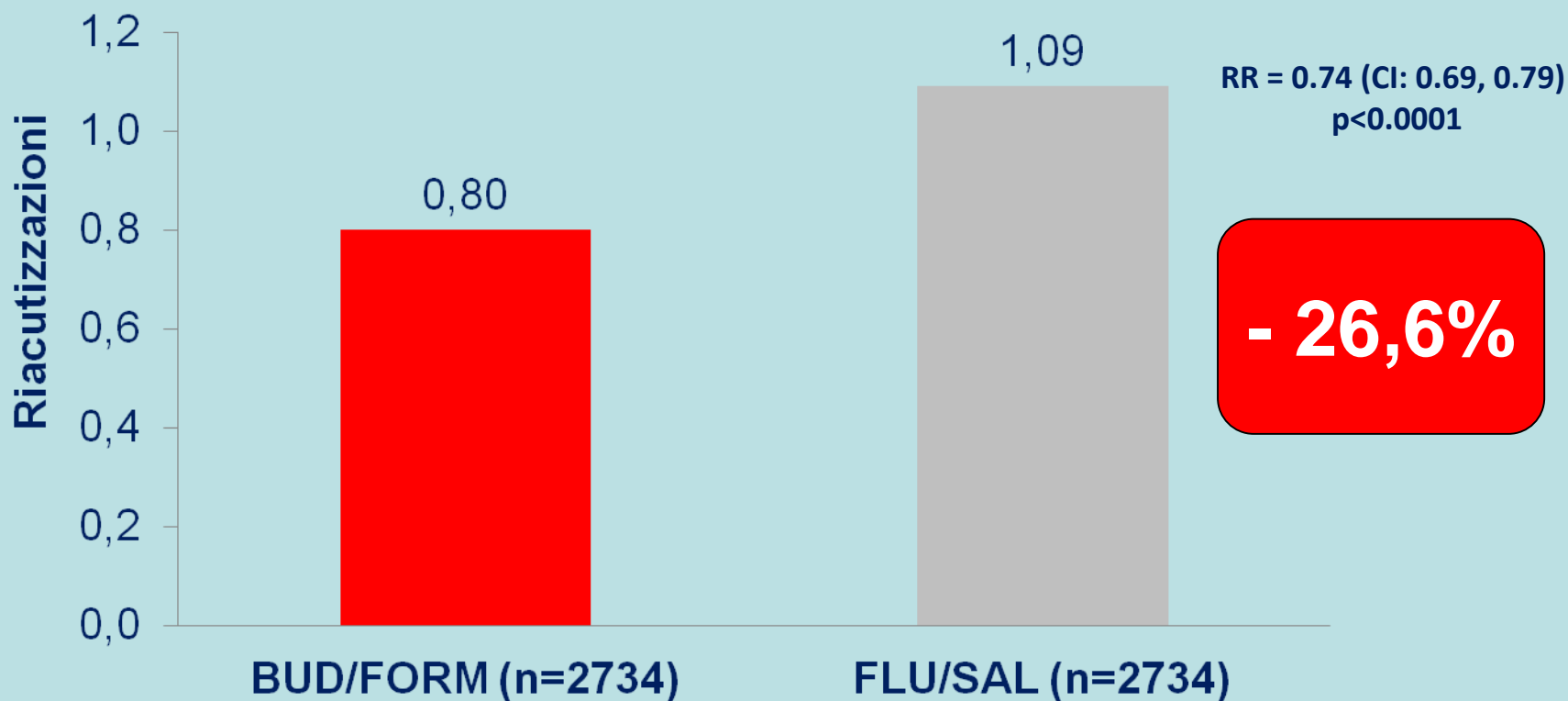
I dati provenienti dai **database dei medici della medicina generale** sono stati aggregati con quelli raccolti dei **registri obbligatori svedesi**



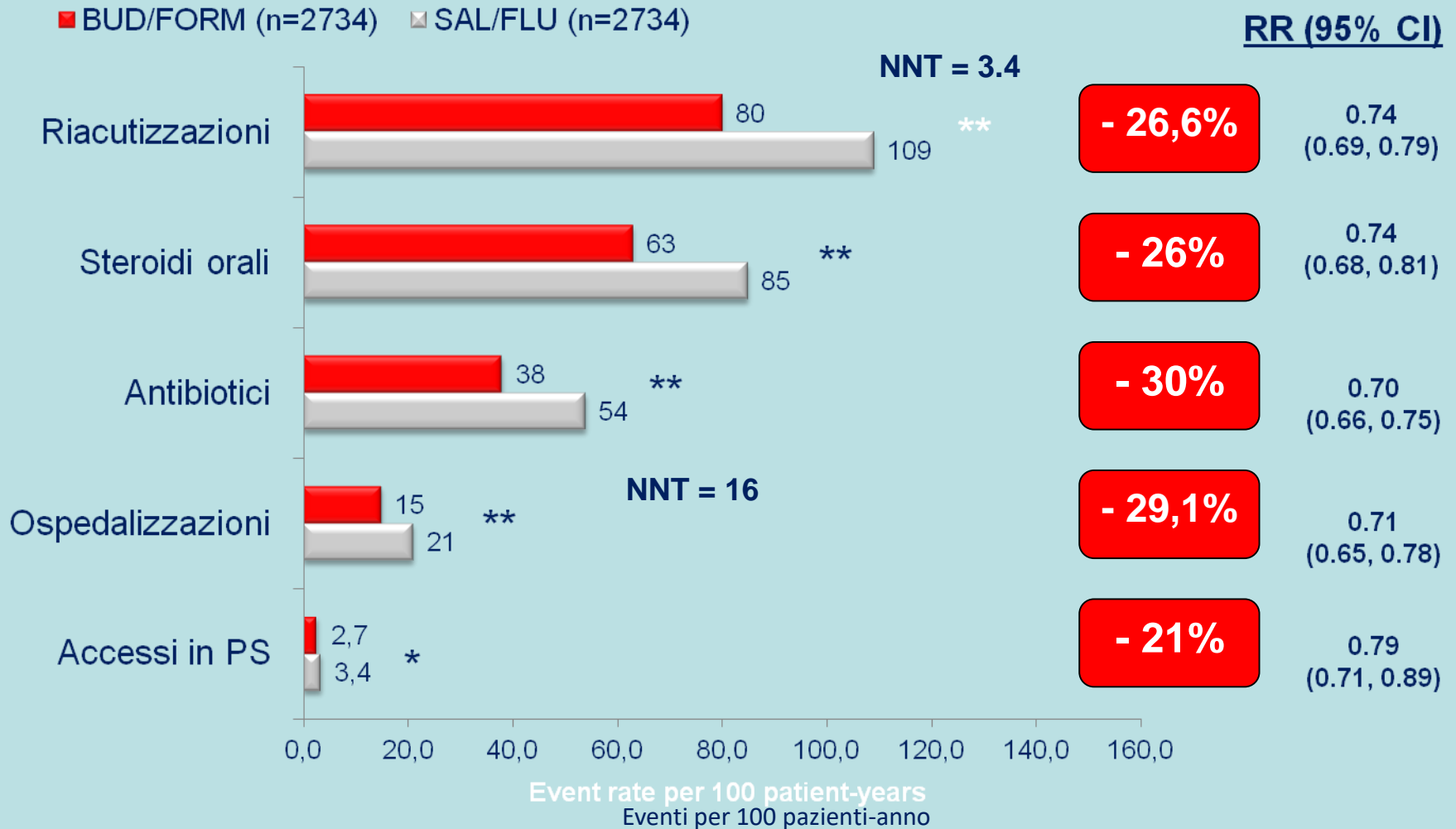
L'analisi dei dati è stata eseguita dal **dipartimento di statistica dell'Università di Uppsala**

# PATHOS : incidenza riacutizzazioni

- L'incidenza di riacutizzazioni nei pazienti trattati con budesonide/formoterolo è **inferiore del 26.6%** rispetto ai pazienti trattati con fluticasone/salmeterolo
- Il number needed to treat con BUD/FORM vs. FLU/SAL per prevenire una riacutizzazione è 3.4



# PATHOS : riacutizzazioni

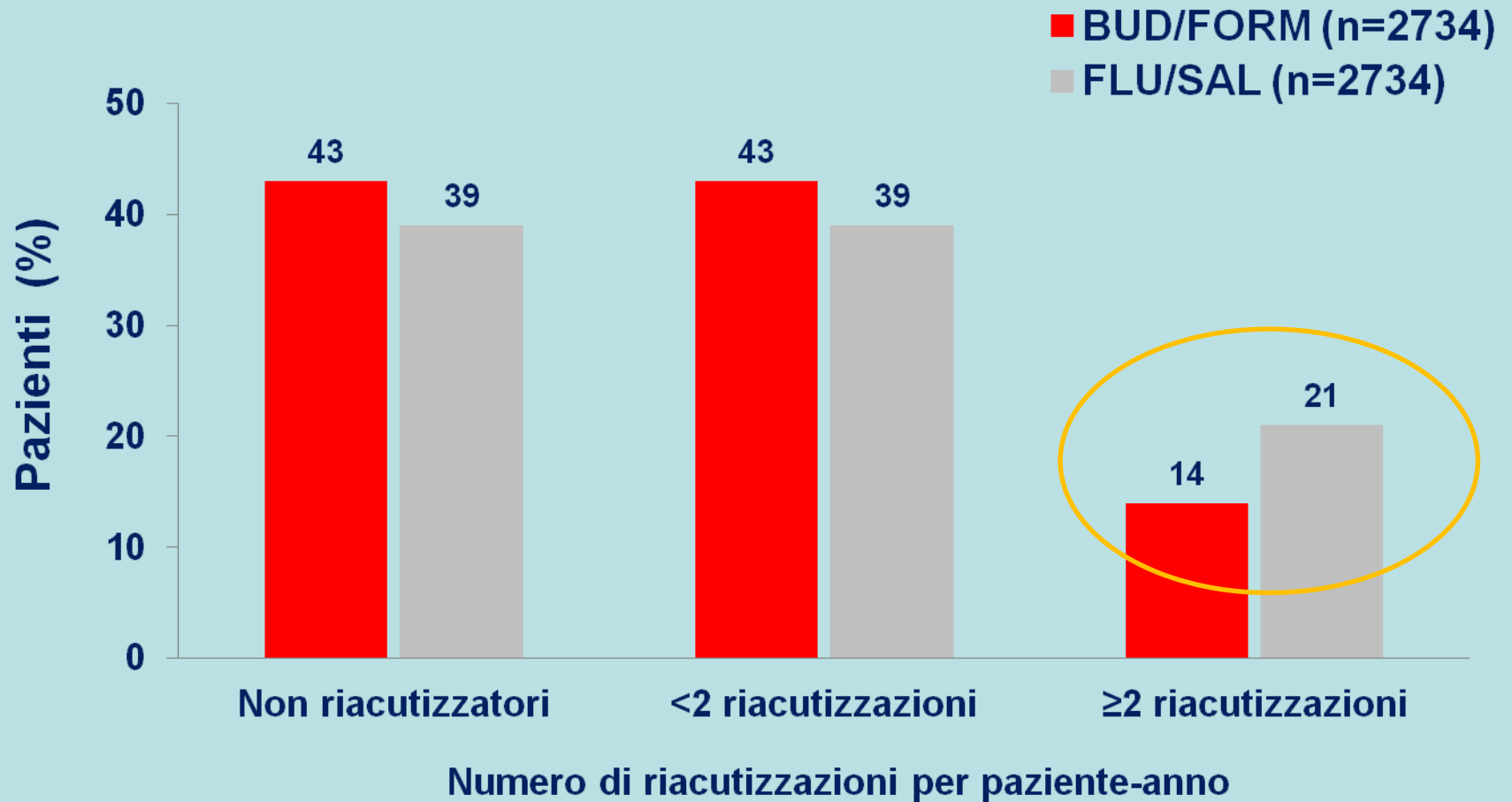


\*\*p<0.0001

\*p=0.0003



# PATHOS : frequenti riacutizzatori



## IDSA : Linee guida per il trattamento empirico dell' *Outpatient CAP*

- Soggetto sano, nessun uso di antibiotici negli ultimi 3 mesi :
  - macrolide
  - doxiciclina
- Comorbidità, soppressione immunitaria, uso di antibiotici negli ultimi 3 mesi :
  - chinolonici
  - Beta-lattamici più macrolide
- Se un'alta incidenza di pneumococco macrolide-resistente, sostituire con chinolonici

# IDSA : Linee guida per il trattamento empirico dell' *Inpatient* CAP

## Non-ICU

Beta-lattamici (amp / sulb, ceftriaxone)

Fluorochinolone

## ICU

Beta-lattamici o macrolidi o Fluorochinolone

# Epidemic diffusion of KPC carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Italy: results of the first countrywide survey, 15 May to 30 June 2011

**T Giani<sup>1</sup>, B Pini<sup>2</sup>, F Arena<sup>1</sup>, V Conte<sup>1</sup>, S Bracco<sup>2</sup>, R Migliavacca<sup>3</sup>, the AMCLI-CRE Survey Participants<sup>4</sup>, A Pantosti<sup>5</sup>, L Pagani<sup>3</sup>, F Luzzaro<sup>2</sup>, G M Rossolini (gianmaria.rossolini@unisi.it)<sup>4,6,7</sup>**

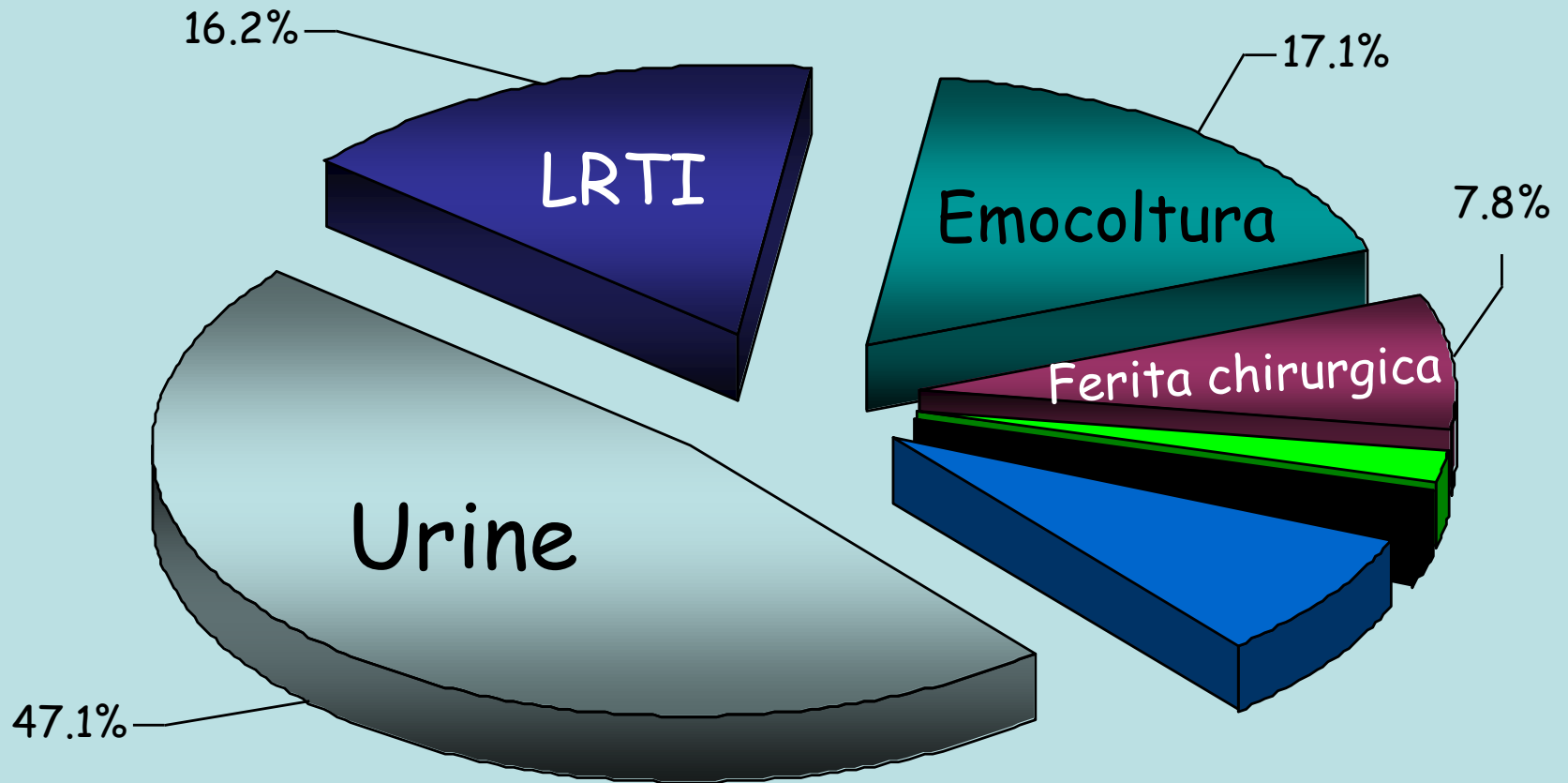
1. Department of Medical Biotechnologies, University of Siena, Siena, Italy
2. Microbiology and Virology Unit, A. Manzoni Hospital, Lecco, Italy
3. Department of Clinical Surgical Diagnostic and Pediatric Sciences, Section of Microbiology, University of Pavia, Pavia, Italy
4. The AMCLI-CRE Survey Participants are listed at the end of this article
5. Department of Infectious, Parasitic and Immune-Mediated Diseases, Italian National Health Institute, Rome, Italy
6. Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence, Italy
7. Clinical Microbiology and Virology Unit, Department of Laboratory Medicine, Careggi University Hospital, Florence, Italy

---

**Citation style for this article:**

Giani T, Pini B, Arena F, Conte V, Bracco S, Migliavacca R, the AMCLI-CRE Survey Participants, Pantosti A, Pagani L, Luzzaro F, Rossolini GM. Epidemic diffusion of KPC carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Italy: results of the first countrywide survey, 15 May to 30 June 2011. *Euro Surveill.* 2013;18(22):pii=20489. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20489>

# *Klebsiella pneumoniae* KPC



■ Urine ■ LRTI ■ Blood culture ■ Surgical wound ■ CVC ■ Pus ■ Other

Italian survey 2011

Figure 3.9. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of invasive isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2013

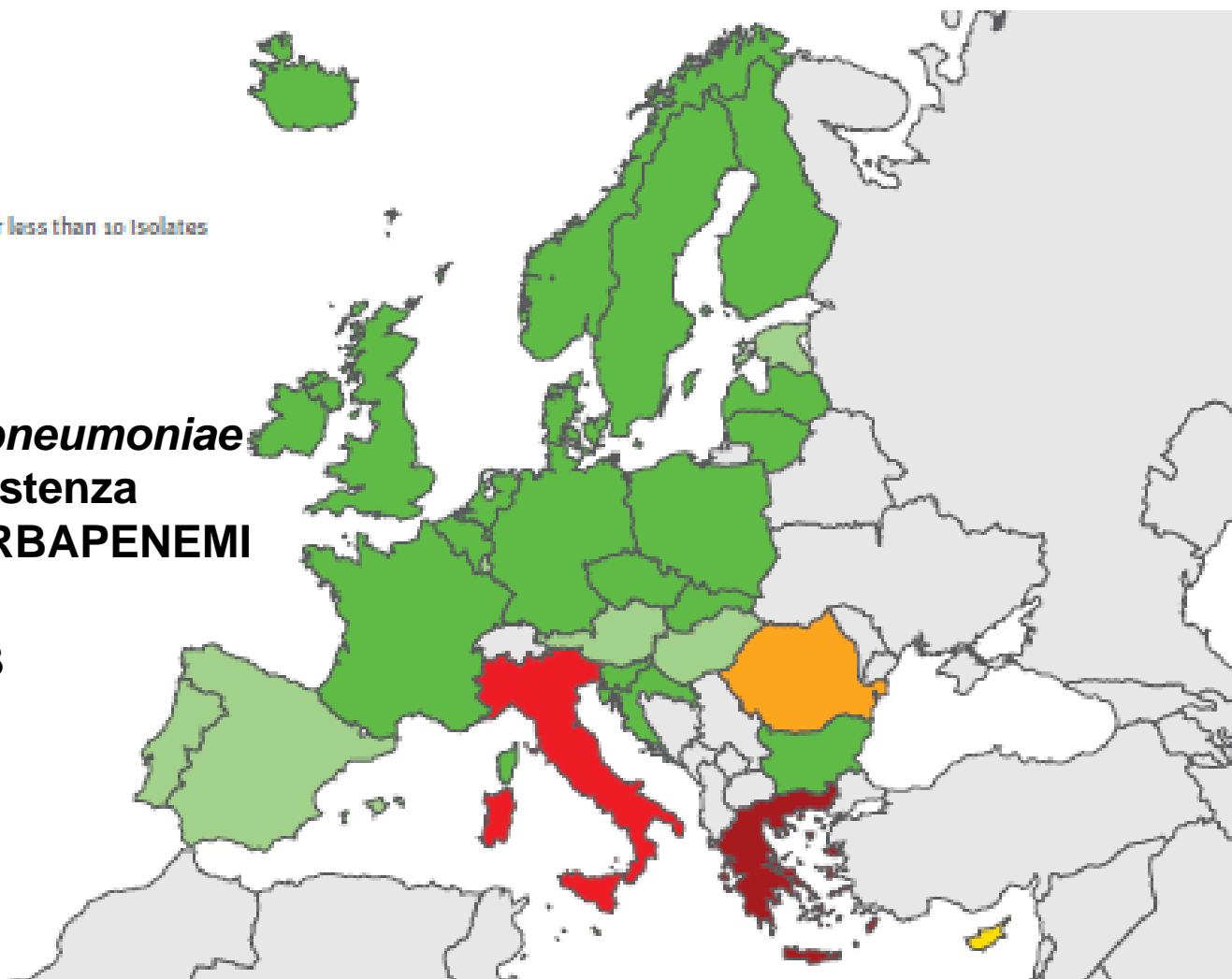
- < 1%
- 1% to < 5%
- 5% to < 10%
- 10% to < 25%
- 25% to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included

***K. pneumoniae***  
**resistenza**  
**CARBAPENEMI**

2013

Non-visible countries

- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta



# RICERCA KPC

- Tampone rettale per pazienti a rischio
  - Terapie intensive
  - Trapiantati e prossimi al trapianto
  - Candidati all'espianto
  - Immunodepressi
  - Nuovi ingressi
    - Provenienti da altri ospedali
    - Provenienti da case di cura o lungodegenza

TEMPO DI RISPOSTA: 24 ore



Figure 3.2. *Escherichia coli*. Percentage (%) of Invasive Isolates with resistance to third-generation cephalosporins, by country, EU/EEA countries, 2013



CEFALOSPORINE

Non-visible countries  
 ■ Liechtenstein  
 ■ Luxembourg  
 ■ Malta

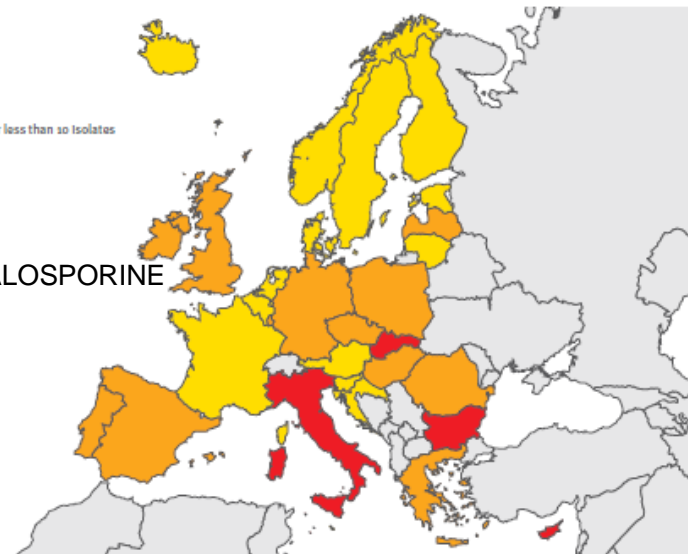


Figure 3.1. *Escherichia coli*. Percentage (%) of Invasive Isolates with resistance to fluoroquinolones, by country, EU/EEA countries, 2013



FLUORCHINOLONI

Non-visible countries  
 ■ Liechtenstein  
 ■ Luxembourg  
 ■ Malta

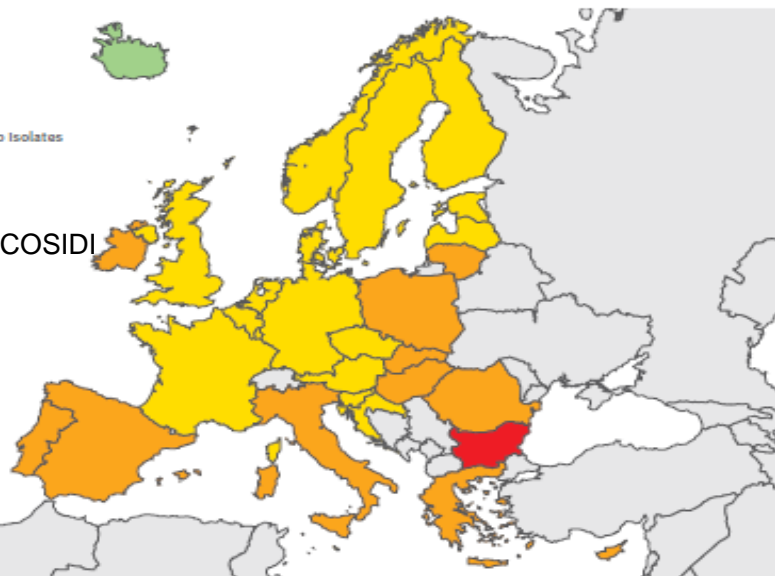


Figure 3.3. *Escherichia coli*. Percentage (%) of Invasive Isolates with resistance to aminoglycosides, by country, EU/EEA countries, 2013



AMINOGLICOSIDI

Non-visible countries  
 ■ Liechtenstein  
 ■ Luxembourg  
 ■ Malta

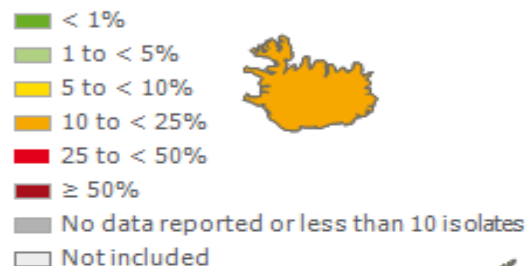


ECDC 2013

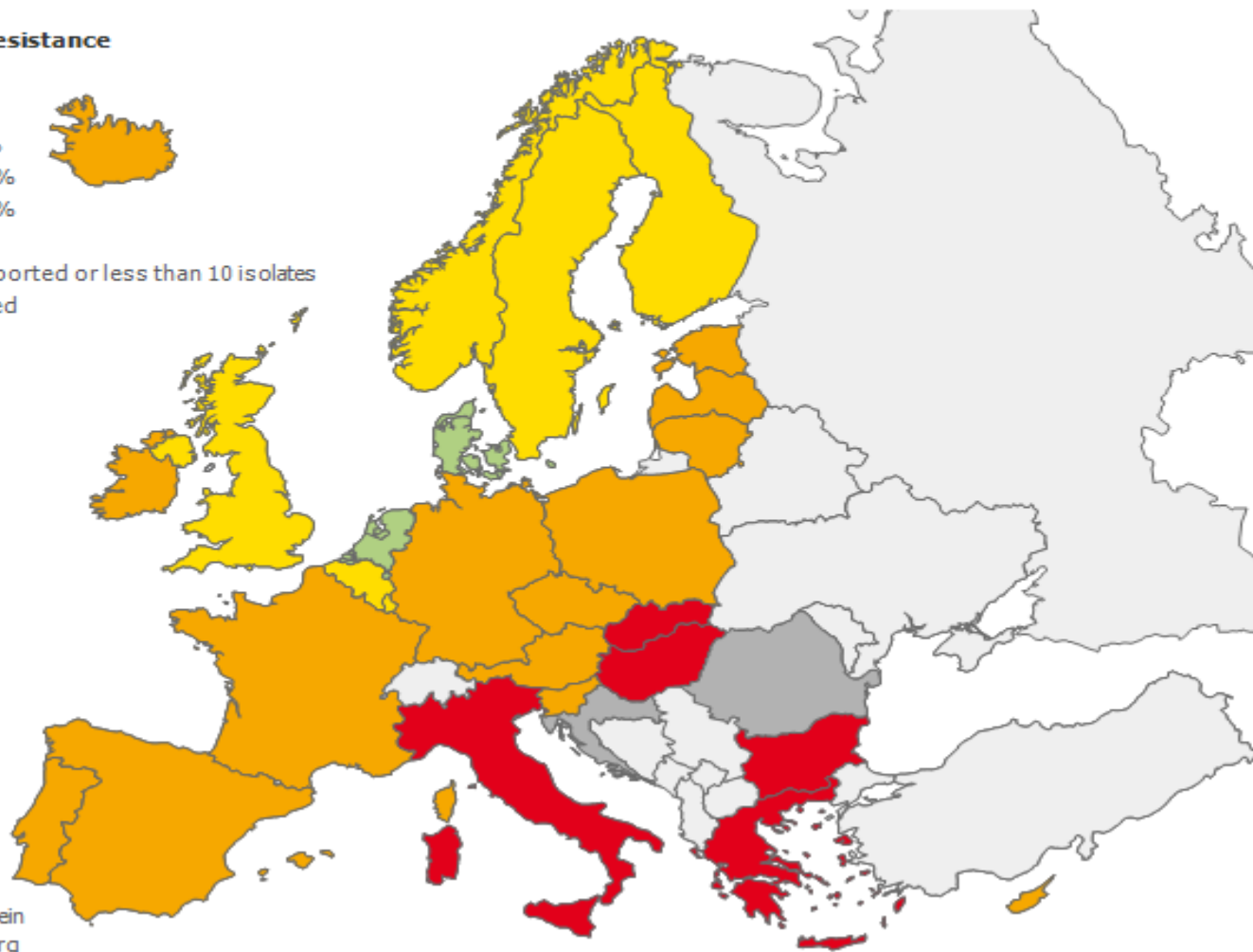
*E. coli*

## Proportion of Carbapenems Resistant (R) *Pseudomonas aeruginosa* Isolates in Participating Countries in 2012

### Percentage resistance

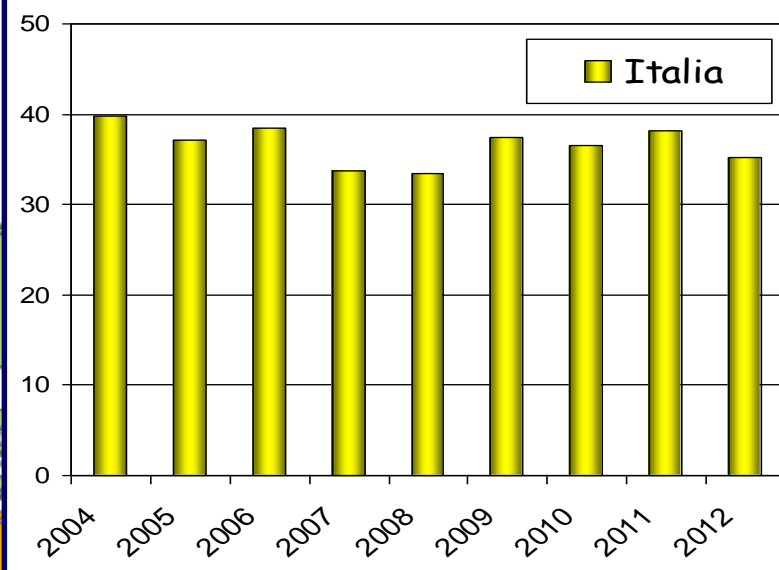


- Liechtenstein
- Luxembourg
- Malta



# Staphylococcus aureus: resistenza alla meticillina

- < 1%
- 1% to < 5%
- 5% to < 10%
- 10% to < 25%
- 25% to < 50%
- ≥ 50%
- No data reported or less than 10 isolates
- Not included



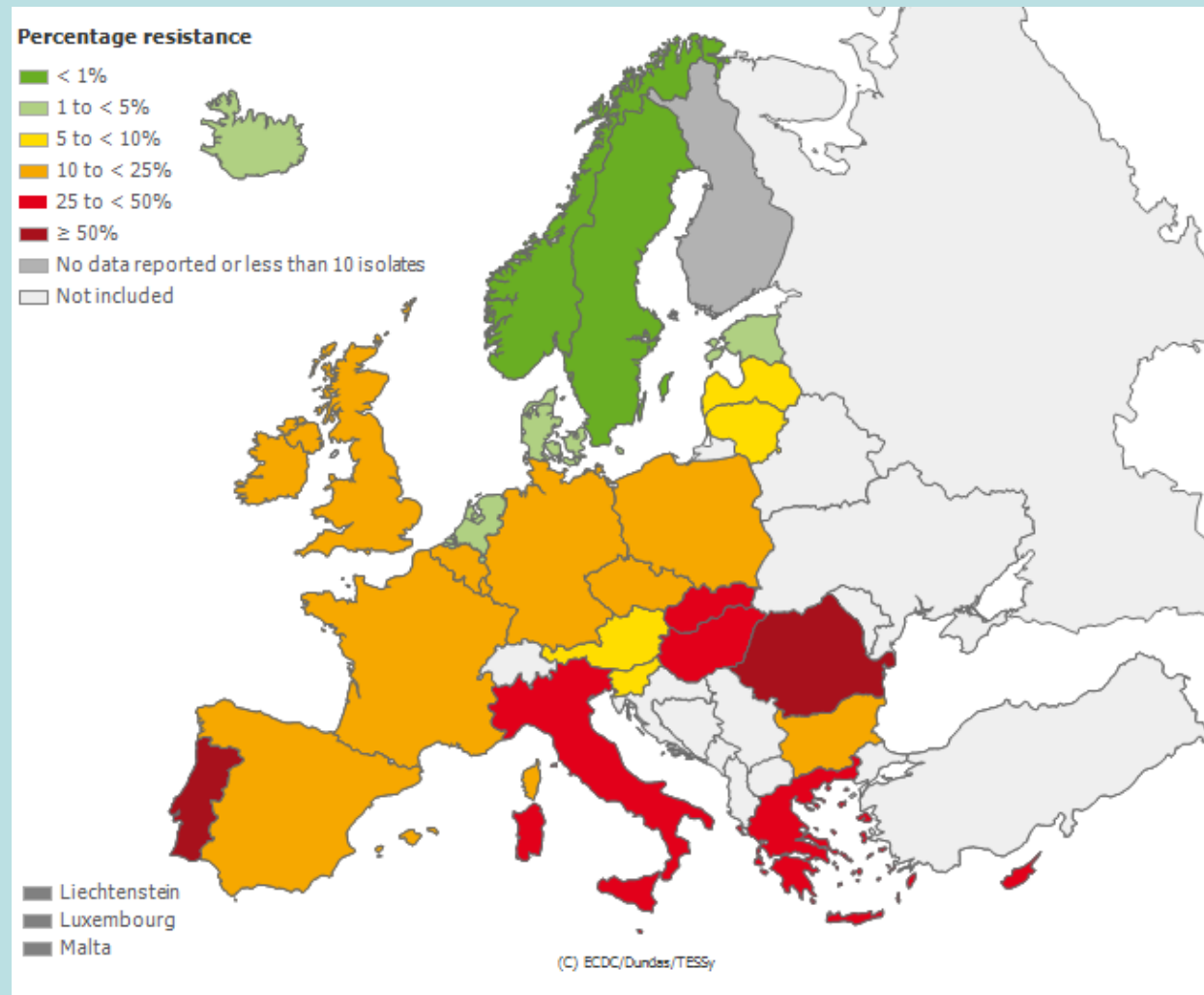
Italia: 35.2%

Figura 3.43

EARS-NET  
2012

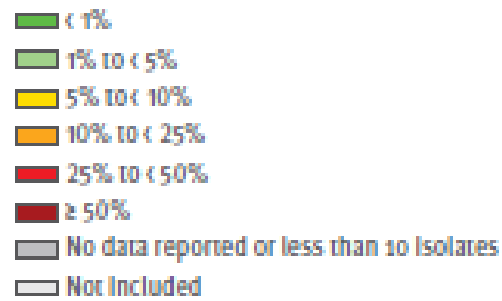


# Proportion of Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolates in participating countries in 2012

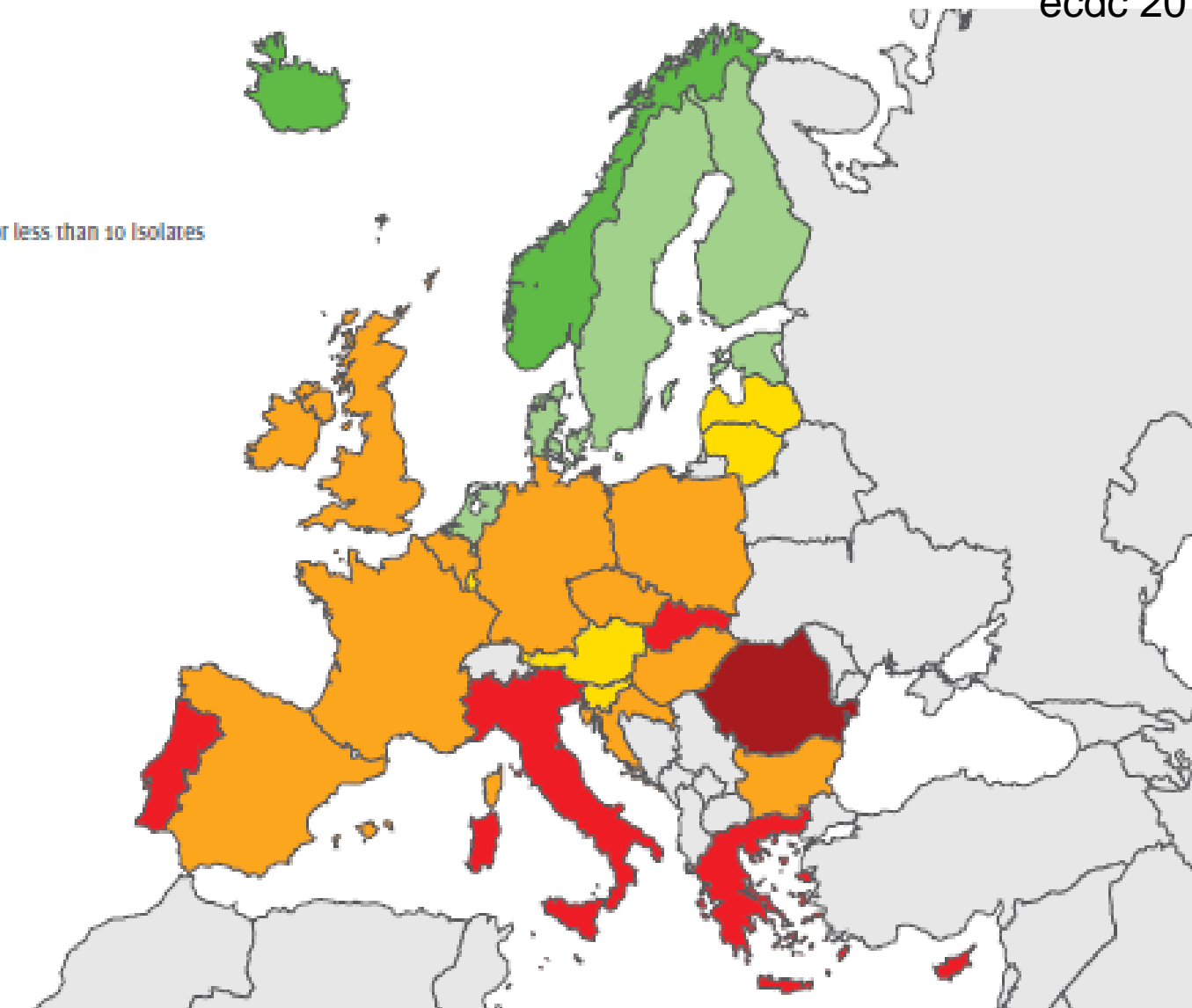
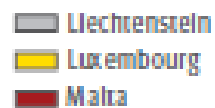


**Figure 3.23.** *Staphylococcus aureus*. Percentage (%) of invasive isolates resistant to meticillin (MRSA), by country, EU/EEA countries, 2013

ecdc 2013



**Non-visible countries**



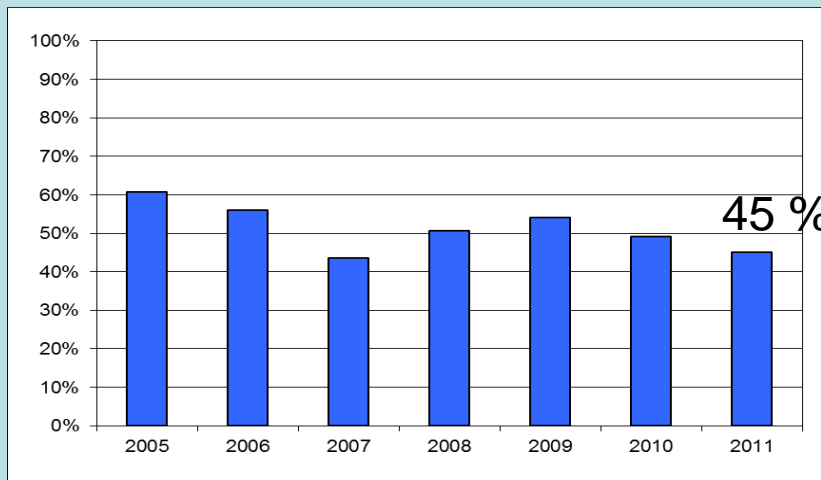
# Hospital Mortality Rates in Critically Ill Patients With *S. aureus*

- Mortality rate (MRSA vs MSSA)
  - ICU: 29.1% vs 20.5% ( $P<.01$ )
  - Hospital: 36.4% vs 27.0% ( $P<.01$ )
    - Adjusted OR 1.46 ( $P=.03$ )
- MRSA infections
  - Common in patients with underlying conditions
    - Cancer
    - Chronic renal failure
  - Concomitant with other infections
    - *Pseudomonas* spp.
    - *Enterococcus*
    - *Acinetobacter* spp.
    - *Candida* spp.

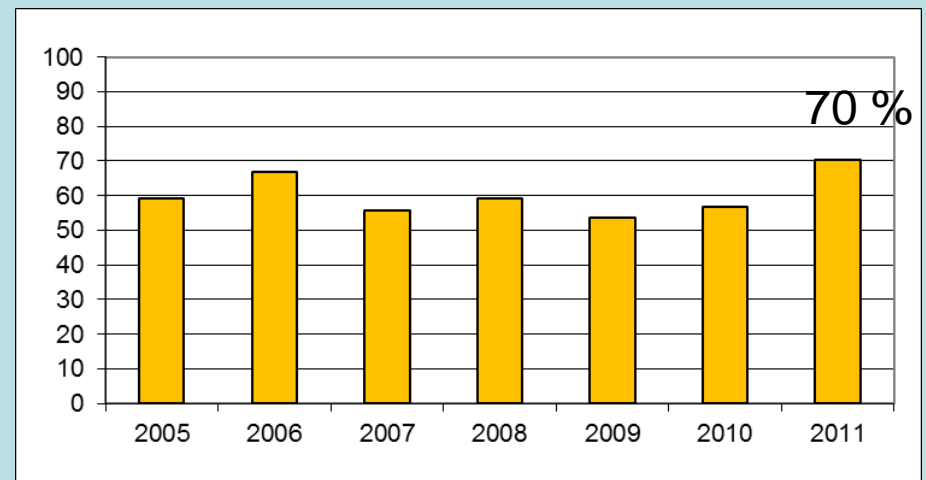
**MRSA is independently associated with higher hospital mortality rates amongst critically ill patients with *S. aureus* infections**

# Frequenza dei ceppi di S. aureus meticillino-resistente in Terapia Intensiva vs Geriatria

Terapia Intensiva

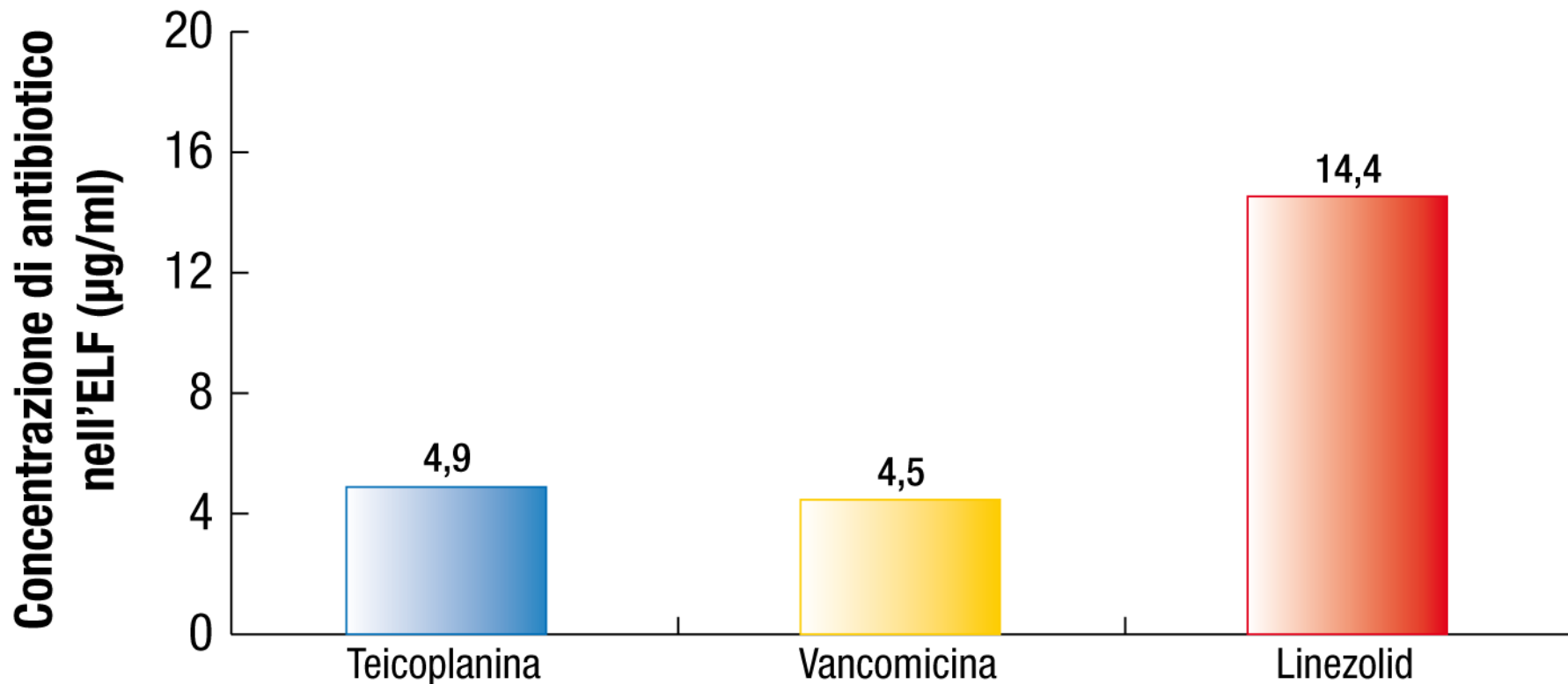


Geriatriche

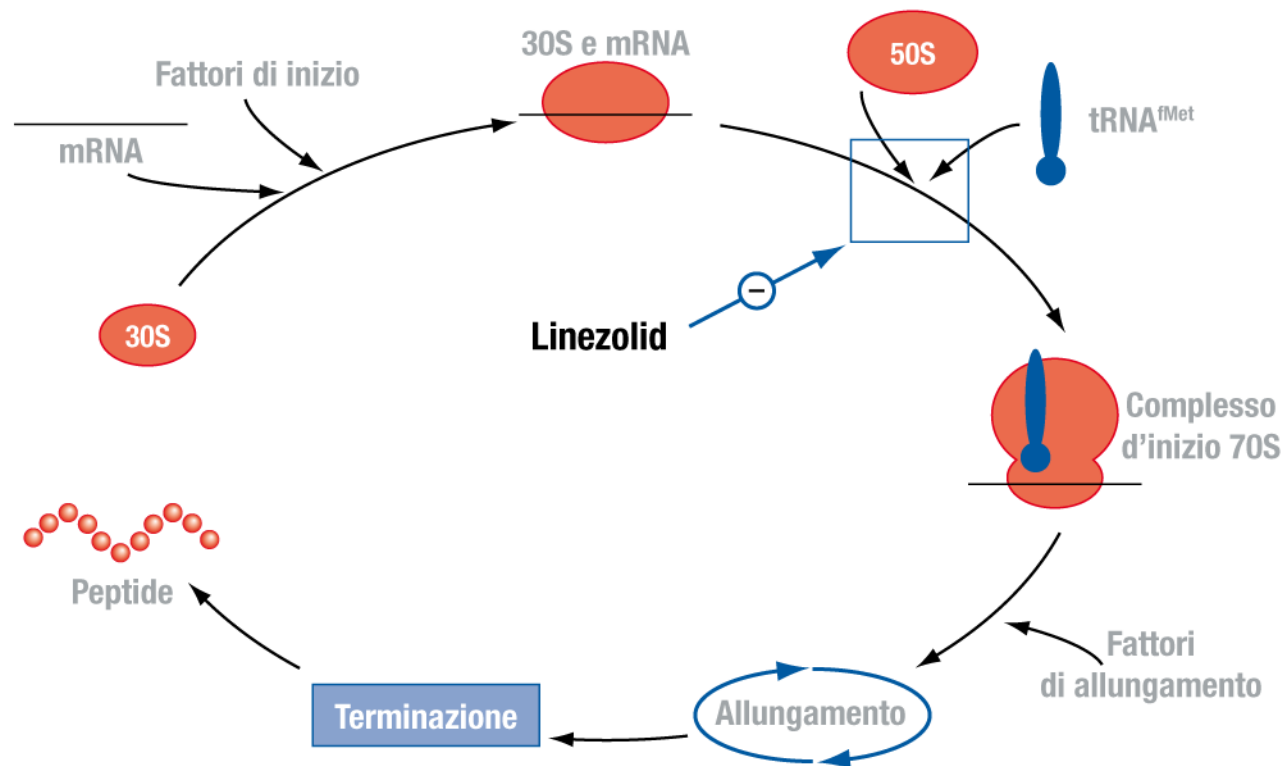




# CONCENTRAZIONI RAGGIUNTE NELL'ELF IN PAZIENTI CON VAP

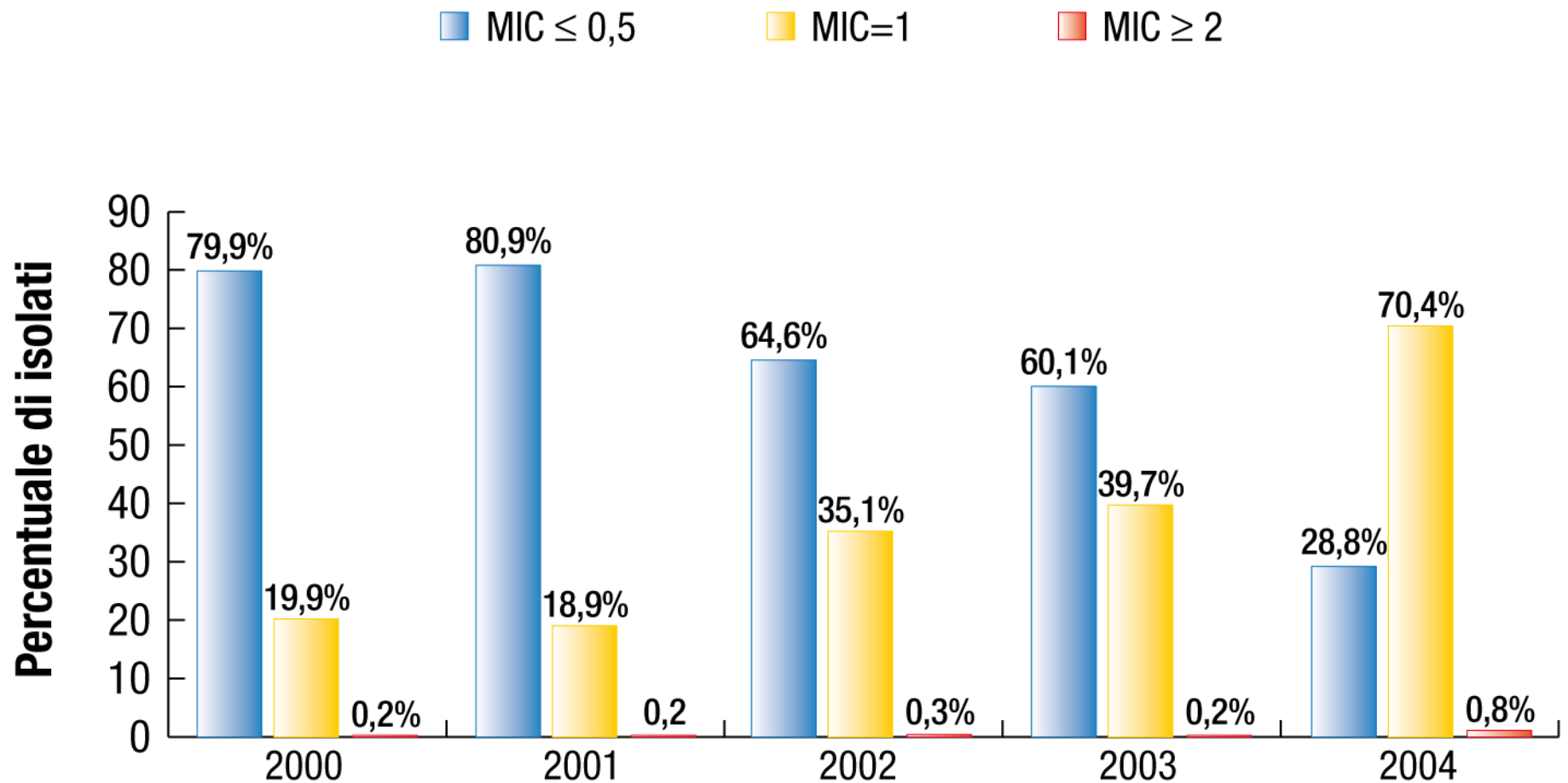


# LINEZOLID: MECCANISMO D'AZIONE SULLA SINTESI PROTEICA UNICO NEL SUO GENERE



- Unico inibitore della fase di inizio del processo di sintesi proteica batterica
- Il particolare sito di azione impedisce la resistenza crociata con altri agenti antifettivi che inibiscono l'allungamento delle proteine batteriche
- Inibendo la sintesi della proteina batterica, linezolid riduce la produzione di fattori di virulenza e di tossine, effetti osservati *in vitro* a 0,125-0,25 volte la MIC per *S. aureus* e *Streptococcus pyogenes*

# MIC PER LA VANCOMICINA IN AUMENTO



# MIC per vancomicina e % di eradicazione

TABLE 2. Vancomycin MIC versus eradication rates

Vancomycin MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	No. of isolates	Median DTE <sup>a</sup>	Median duration of vancomycin therapy (days)	Eradication rate by EOT <sup>b</sup>	Median reduction in $\log_{10}$ CFU/ml
0.5	13	6.0	13.0	10/13 (77)	3.06
1.0	7	9.5	17.0	5/7 (71)	3.09
2.0	14	>15.0 <sup>c</sup>	18.5	3/14 (21)	2.75

<sup>a</sup> DTE, day to eradication.

<sup>b</sup> EOT, end of treatment. The eradication rate data represent the number of patients from the organism was eradicated/total number of patients in the group (percent).

<sup>c</sup> The median time to eradication is greater than 15 days, as only 21% of patients showed clearance of bacteremia.

# Vancomycin MICs and outcome in MRSA pneumonia

- 158 ICU patients with MRSA HAP, VAP and HCAP
- All-cause mortality at 28 days was 32.3 %
- 72.8% of MRSA isolates from patients had vancomycin MICs  $\geq 1.5$  mg/L
- **Increased vancomycin MICs associated with increased risk of 28-day mortality**
  - Risk of increased mortality emerges within susceptible ranges
  - Vancomycin therapy in MRSA pneumonia with isolates MICs between 1 and 2 should be undertaken with caution.

# Recommended trough serum concentrations for vancomycin and dosage adjustment

- To improve penetration
- To increase the probability of optimal PD target
- To improve clinical outcomes of complicated infections



**15-20 µg/ml  
>400 AUC/MIC**

**MRSA MIC ≤ 1mg/ml**



**> 400 AUC/MIC**

**MRSA MIC ≥ 2 mg/ml**



**Alternative therapies  
should be considered**



# Teicoplanin vs MRSA infections

- Teicoplanin should always be initiated using a loading dose.
- However, even with a loading dose, 2–3 days are required to reach a therapeutic plasma level of 20 mg/L, making it less suitable for treating acute severe infection.
- Teicoplanin has a limited role for severe MRSA infections, namely when there is particular concern over nephrotoxicity.

# STEP-DOWN THERAPY E SWITCH THERAPY

Riduce la durata della degenza con conseguente riduzione dei costi e del carico di lavoro per il personale medico-infermieristico

Varie analisi farmacoeconomiche suggeriscono un vantaggio delle step-down therapy anche in relazione ai costi indiretti (preparazione, somministrazione ecc.) che secondo alcuni studi corrispondono al 113% del farmaco somministrato



ELSEVIER

## Capitolo 5

# Semplificazione della terapia antibiotica in ospedale e a domicilio (step-down therapy)

### *Step-down therapy in the hospital setting and in the outpatient*

Marco Falcone<sup>a</sup>, Federico Pea<sup>b</sup>, Francesco Menichetti<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Policlinico Umberto I, "Sapienza" Università di Roma

<sup>b</sup> Istituto di Farmacologia Clinica e Tossicologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Santa Maria della Misericordia di Udine

<sup>c</sup> UOC di Malattie Infettive, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

#### KEY WORDS

Fluoroquinolones;  
Glycopeptides;  
Linezolid;  
Oral bioavailability;  
Step-down therapy;  
Voriconazole.

**Abstract** Switching from intravenous to oral therapy as soon as patients are clinically stable can reduce the length of hospitalization and lower associated costs. While intravenous medications may be more bioavailable and have greater effects, some oral drugs produce serum levels comparable to those of the parenteral form. One of the most common uses of intravenous-to-oral switch therapy is in the treatment of community-acquired pneumonia, as well as of osteoarticular infections, prosthetic-device associated infections and others. Aim of this brief article is to review the feasibility and clinical applications of step-down therapy in patients with infectious syndromes admitted in medical wards.

## KEY WORDS

Fluoroquinolones;  
Glycopeptides;  
Linezolid;  
Oral bioavailability;  
Step-down therapy;  
Voriconazole.

**Abstract** Switching from intravenous to oral therapy as soon as patients are clinically stable can reduce the length of hospitalization and lower associated costs. While intravenous medications may be more bioavailable and have greater effects, some oral drugs produce serum levels comparable to those of the parenteral form. One of the most common uses of intravenous-to-oral switch therapy is in the treatment of community-acquired pneumonia, as well as of osteoarticular infections, prosthetic-device associated infections and others. Aim of this brief article is to review the feasibility and clinical applications of step-down therapy in patients with infectious syndromes admitted in medical wards.

I pazienti con sindrome infettiva che necessitano di ricovero e coloro che acquisiscono l'infezione in ambito nosocomiale presentano di solito un alto livello di criticità delle condizioni cliniche. In tale situazione, è universalmente raccomandato l'inizio precoce della terapia antibiotica per via endovenosa, modalità di somministrazione che consente di ottenere un'elevata e rapida biodisponibilità del farmaco. Tuttavia, una volta stabilizzato il quadro clinico, una terapia endovenosa prolungata grava sui costi assistenziali, in ragione della necessità di ricovero ospedaliero, del prolungamento della durata della degenza e dell'aumento del numero di eventi avversi correlati alla terapia stessa.

Il concetto di "step-down therapy" precoce è di sempre più crescente interesse, e con tale termine s'intende il passaggio sequenziale dalla somministrazione per via endovenosa a quella per via orale della stessa mole-

cola o di una molecola appartenente alla stessa classe farmacologica. Questo concetto deve essere necessariamente differenziato da quello di "switch therapy", con il quale si è soliti indicare un cambio della molecola antibiotica nel passaggio dalla somministrazione per via endovenosa a quella per via orale [1].

La step-down therapy non solo ha il vantaggio di ridurre il numero di eventi avversi secondari alla somministrazione di farmaci per via endovenosa (flebiti, batteriemie, endocarditi ecc.), ma minimizza la durata della degenza con conseguente riduzione dei costi e del carico di lavoro per il personale medico-infermieristico [2, 3]. Varie analisi farmacoeconomiche hanno suggerito un vantaggio della step-down therapy, non solo in rapporto al costo diretto dell'antibiotico in formulazione endovenosa (in media più elevato rispetto a quello dell'antibiotico in formulazione orale), ma anche in rela-



**Tabella 4** Possibili esempi di step-down therapy a seconda della specifica patologia

Tipo di infezione	Patogeno target	Terapia iniziale per via endovenosa	Terapia sequenziale per via orale
Polmonite acquisita in comunità (CAP)	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>Legionella spp</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Azitromicina o claritromicina</li> <li>• Beta-lattamico ± inibitore delle beta-lattamasi</li> <li>• Levofloxacina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Azitromicina o claritromicina</li> <li>• Amoxicillina/ac. clavulanico</li> <li>• Levofloxacina o moxifloxacina</li> </ul>
Infezioni della cute e dei tessuti molli	<i>S. aureus</i> meticillino-resistente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vancomicina o teicoplanina</li> <li>• Linezolid</li> <li>• Daptomicina</li> <li>• Tigeciclina trimetoprim/sulfametoxazolo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linezolid</li> <li>• Doxyciclina o minociclina</li> <li>• Trimetoprim/sulfametoxazolo</li> <li>• Fluorochinolone</li> </ul>
Candidemia	<i>Candida albicans</i> e <i>Candida non-albicans</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Echinocandina (anidulafungina o micafungina o caspofungina)</li> <li>• Amfotericina B complessi lipidici</li> <li>• Fluconazolo</li> <li>• Voriconazolo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluconazolo</li> <li>• Voriconazolo</li> </ul>
Aspergillosi invasiva	<i>Aspergillus spp</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Voriconazolo</li> <li>• Amfotericina B liposomiale</li> <li>• Caspofungina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Voriconazolo</li> </ul>



**Tabella 2** Situazioni cliniche particolari in presenza delle quali non è applicabile una step-down therapy

---

Infezioni profonde che necessitano  
di almeno 2 settimane di terapia endovenosa

---

- Ascessi epatici
- Osteomieliti, artriti specifiche
- Empiema
- Polmonite cavitaria

---

Infezioni ad alto rischio che necessitano  
di una terapia endovenosa prolungata

---

- Batteriemia da *S. aureus*
- Infezioni necrotizzanti della cute e dei tessuti molli
- Infezioni severe in pazienti neutropenici
- Infezioni di protesi
- Meningiti/encefaliti
- Ascessi intracranici
- Mediastiniti
- Endocarditi non suscettibili di intervento chirurgico
- Empiema-ascesso drenato in maniera inadeguata
- Esacerbazione di fibrosi cistica/bronchiectasie



# TRATTAMENTO INIZIALE IN BASE ALLA RISPOSTA CLINICA DEL PAZIENTE

**HAP, VAP,  
o HCAP  
sospette**

Prelevare un campione LRT per esame colturale (quantitativo o semiquantitativo) e microscopico

A meno che il sospetto clinico per polmonite non sia basso e l'esame microscopico del campione LRT negativo, iniziare una terapia empirica antibiotica utilizzando algoritmi e dati di microbiologia locale

Giorni 2 e 3 – controllare le colture e valutare la risposta clinica: temperatura, leucociti, radiografia toracica, ossigenazione, espettorato purulento, variazioni emodinamiche e funzionalità d'organo

**Miglioramento clinico a 48 - 72 ore**

**NO**

**SÌ**

**Colture –**

Cercare altri patogeni, complicanze, altre diagnosi o altri siti di infezione

**Colture +**

Aggiustare la terapia antibiotica; ricercare altri patogeni, complicanze, altre diagnosi o altri siti di infezione

**Colture –**

Prendere in considerazione la cessazione della terapia antibiotica

**Colture +**

Ridurre gli antibiotici, se possibile. Trattare i pazienti selezionati per 7 - 8 giorni e ripetere le valutazioni

# ***RACCOMANDAZIONI E PRINCIPI CHIAVE DELLE LINEE GUIDA***

## **Trattamento**

- **Terapia antibiotica precoce e appropriata**
- **Regimi empirici ad ampio spettro per i patogeni sospetti**
- **Esame colturale negativo delle basse vie respiratorie (LRT) come criterio di interruzione della terapia**
- **Considerare la *de-escalation therapy* antibiotica in base ai risultati delle colture LRT e della risposta clinica del paziente**
- **Utilizzare una terapia antibatterica di breve durata (7-8 giorni) nel caso di pazienti con HAP, VAP o HCAP non complicate che:**
  - hanno assunto inizialmente una terapia appropriata
  - hanno una buona risposta clinica
  - non mostrano evidenze di infezione con bacilli Gram-negativi

# TERAPIA EMPIRICA DELLE POLMONITI DA ASPIRAZIONE

## POTENZIALI PATOGENI

anaerobi

Cocchi Gram-positivi

Streptococcus milleri

Klebsiella pneumoniae

## TERAPIA

Amoxicillina/Clavulanato e.v.

Ampicillina/Sulbactam

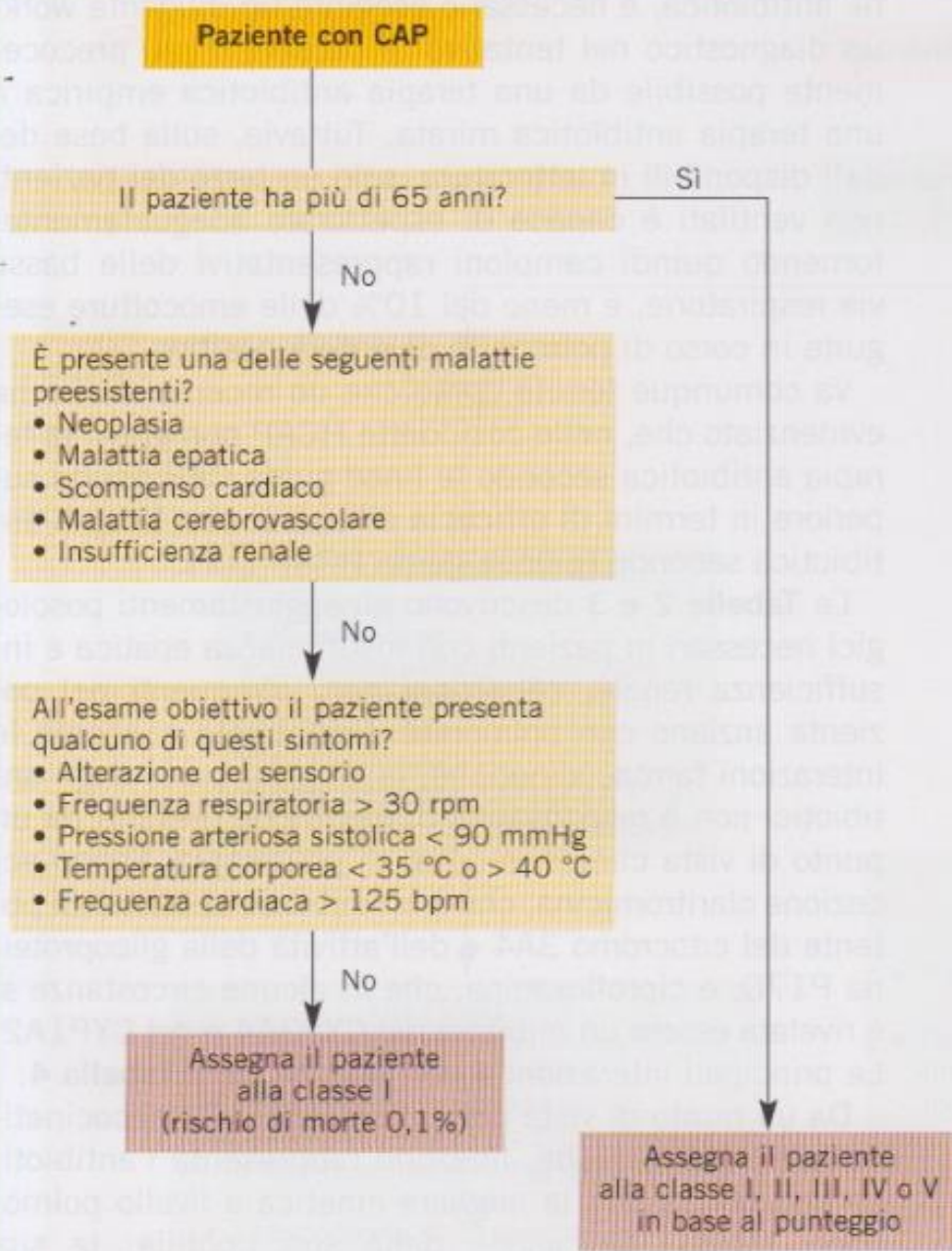
Levofloxacina e.v.

più

Clindamicina/Metronidazolo

Imipenem/Meropenem

Piperacillina/Tazobactam



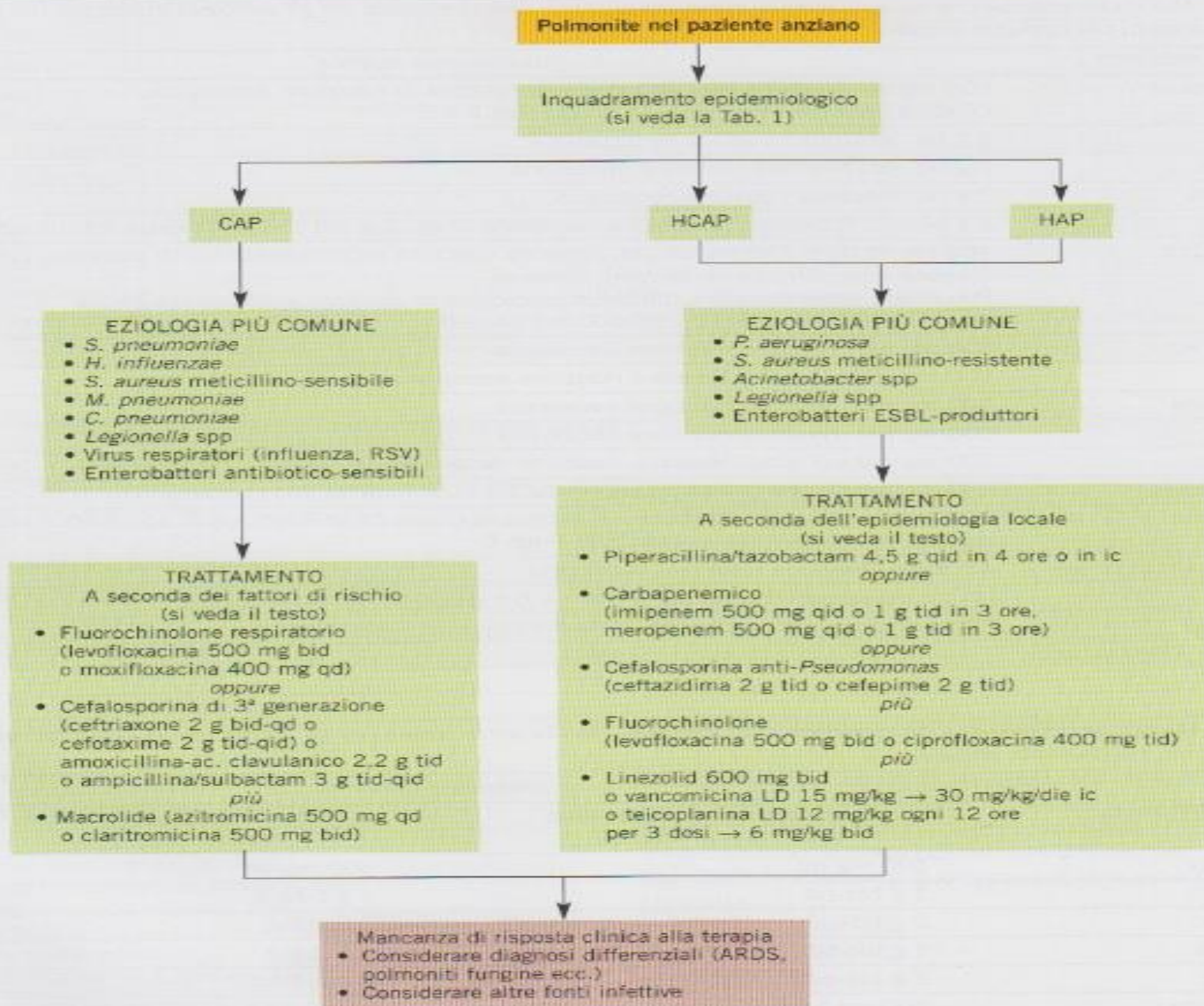
Caratteristiche	Punti
<b>Dati demografici</b>	
• Età	
Uomini	(anni)
Donne	(anni - 10)
• Residenza in casa di riposo	+ 30
• Neoplasia	+ 20
• Malattia epatica	+ 10
• Scopenso cardiaco	+ 10
• Insufficienza renale	+ 10
<b>Esame obiettivo</b>	
• Alterazione del sensorio	+ 20
• Frequenza respiratoria > 30 rpm	+ 20
• Pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg	+ 20
• Temperatura corporea < 35 °C o > 40°C	+ 15
• Frequenza cardiaca > 125 bpm	+ 10
<b>Segni laboratoristici o radiologici</b>	
• pH arterioso < 7,35	+ 30
• Azotemia > 30 mmol/L	+ 20
• Sodiemia < 130 mmol/L	+ 20
• Glicemia > 250 mg/dl	+ 10
• Ematocrito < 30%	+ 10
• Pressione parziale di ossigeno < 60 mmHg o saturazione di ossigeno < 90%	+ 10
• Versamento pleurico	+ 10

Stratificazione del rischio di morte			
Rischio	Classe di rischio	Punti	Mortalità
Basso	II	≤ 70	0,6%
Basso	III	71-90	0,9%
Moderato	IV	91-130	9,3%
Alto	V	> 130	27%

Fonte: modificata da Fine MJ, et al. N Engl J Med. 1997 Jan 23;336(4):243-50.

**Figura 1** Algoritmo per la valutazione prognostica di un paziente con CAP e Pneumonia Severity Index (PSI)





Legenda: ARDS = sindrome da distress respiratorio dell'adulto; LD = dose di carico; RSV = virus respiratorio sinciziale.

**Figura 2** Iter diagnostico e terapeutico della polmonite



**Tabella 2** Modifiche posologiche da apportare in presenza di insufficienza epatica per gli antibiotici utilizzati nel trattamento delle polmoniti nel paziente anziano

Antibiotico	Insufficienza epatica
Azitromicina	500 mg qd. Nessuna specifica raccomandazione di riduzione posologica. Cinetica immodificata in classe Child Pugh A e B
Cefepime	2 g tid. Nessuna riduzione necessaria
Cefotaxime	2 g tid-qid. Nessuna riduzione necessaria
Ceftazidima	2 g tid. Nessuna riduzione necessaria
Ceftriaxone	2 g bid-qd. Riduzione posologica necessaria (max. 2 g qd) solo se coesiste insufficienza renale
Ciprofloxacina	400 mg ev tid o 750 mg po bid. Nessuna specifica raccomandazione di riduzione posologica. Cinetica immodificata nei pazienti cirrotici. Può essere necessaria una riduzione posologica se coesiste insufficienza renale (es. 200-400 mg ev bid o 250-500 mg po bid)
Claritromicina	500 mg bid. Nessuna riduzione necessaria
Imipenem	500 mg qid o 1 g tid. Nessuna riduzione necessaria
Levofloxacina	500 mg bid. Nessuna riduzione necessaria
Linezolid	600 mg bid. Nessuna riduzione necessaria
Meropenem	500 mg qid o 1 g tid. Nessuna riduzione necessaria
Metronidazolo	250 mg tid. Suggesta una riduzione del 50-60% rispetto allo standard
Moxifloxacina	400 mg qd. Nessuna riduzione necessaria in classe Child Pugh A e B. La cinetica non è stata studiata nel paziente in classe Child Pugh C
Piperacillina/tazobactam	4,5 g qid. Nessuna riduzione necessaria
Teicoplanina	LD 12 mg/kg ogni 12 ore per 3 dosi → 6 mg/kg bid. Nessuna riduzione necessaria
Vancomicina	LD 15 mg/kg → 30 mg/kg/die. Nessuna riduzione necessaria

Legenda: LD = dose di carico.



**Tabella 3** Modifiche posologiche da apportare in presenza di insufficienza renale per gli antibiotici utilizzati nel trattamento delle polmoniti nel paziente anziano

Antibiotico	Funzione renale	
	Moderatamente compromessa (CLCr 30-50 ml/min)	Gravemente compromessa (CLCr < 30 ml/min)
Azitromicina	500 mg qd	500 mg qd
Cefepime	1 g bid-tid	1 g tid-qid
Cefotaxime	2 g tid-qid	0,5 g bid
Ceftazidima	1 g bid-tid	0,5 g bid
Ceftriaxone	2 g bid-qd	2 g bid-qd
Ciprofloxacina	400 mg tid o 600 mg ev bid 750 mg po bid	400 mg tid o 600 mg ev bid 750 mg po bid
Claritromicina	500 mg bid	250 mg bid
Imipenem	250 mg qid <i>oppure</i> 500 mg tid	125 mg qid <i>oppure</i> 250 mg tid
Levofloxacina	500 mg qd	500 mg eod
Linezolid	600 mg bid	600 mg bid
Meropenem	250 mg qid <i>oppure</i> 500 mg tid	125 mg qid <i>oppure</i> 250 mg tid
Metronidazolo	500 mg tid	500 mg tid
Moxifloxacina	400 mg qd	400 mg qd
Piperacillina/tazobactam	3/0,375 g qid	2/0,25 g qid
Teicoplanina	LD 12 mg/kg ogni 12 ore per 3 dosi → 2-4 mg/kg bid	LD 12 mg/kg ogni 12 ore per 3 dosi → 2-4 mg/kg qd
Vancomicina	LD 15 mg/kg → 7,5-15 mg/kg/die	LD 15 mg/kg → 5-7,5 mg/kg/die

Legenda: CLCr = clearance creatinica; LD = dose di carico.



**Tabella 4** Interazioni farmacocinetiche degli antibiotici

Antibiotico	Farmaco interagente	Meccanismo dell'interazione
Claritromicina	Midazolam	↓ CYP3A4
Claritromicina	Ciclosporina	↓ CYP3A4
Claritromicina	Tacrolimus	↓ CYP3A4
Claritromicina	Disopiramide	↓ CYP3A4 ?
Claritromicina	Indinavir	↓ CYP3A4
Claritromicina	Metilprednisolone	↓ CYP3A4 ?
Claritromicina	Simvastatina, atorvastatina o pravastatina	↓ CYP3A4
Claritromicina	Digossina	↓ Pgp renale
Ciprofloxacina	Teofillina	↓ CYP1A2
Ciprofloxacina	Warfarin	↓ CYP3A4

Legenda: ↓ = riduzione; CYP = citocromo; Pgp = glicoproteina P170.

**Tabella 5** Rapporto percentuale (%) tra concentrazione nell'ELF e nel plasma di linezolid e vancomicina nel corso di diversi studi

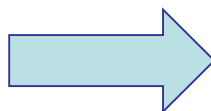
Antibiotico	Tempo di prelievo (ore)	Media rapporto ELF/plasma (%)
Linezolid 600 mg po bid	4	420
Linezolid 600 mg po bid	8	310
Linezolid 600 mg po bid	12	240
Linezolid 600 mg po bid	24	390
Linezolid 600 mg po bid	8	206
Linezolid 600 mg ev bid	48	104
Vancomicina 15 mg/kg bid	18	25

Legenda: ELF = *epitelial lining fluid*.

# TERAPIA EMPIRICA INIZIALE PER PATOLOGIA A ESORDIO TARDIVO, CON FATTORI DI RISCHIO O PATOGENI MDR

## Patogeni potenziali

- Patogeni MDR\*
- *P. aeruginosa*
- *K. pneumoniae* (ESBL+)<sup>†</sup>
- *Acinetobacter* spp.<sup>†</sup>
  
- Bacilli Gram-negativi, non MDR,
- *Legionella pneumophila*<sup>‡</sup>
  
- Cocchi Gram-positivi MDR, MRSA



## Terapia antibiotica iniziale di associazione, ad ampio spettro

- Cefalosporina anti-pseudomonas  
o
- carbapenemi anti-pseudomonas  
o
- $\beta$ -lattamici/inibitori  $\beta$ -lattamasi  
più
- fluorochinolone anti-pseudomonas<sup>‡</sup>  
o
- aminoglicoside<sup>‡</sup>  
più<sup>§</sup>
- **Linezolid 600 mg ogni 12 h o**
- **Vancomicina 15 mg/kg ogni 12 h<sup>||</sup>**

\* Inclusi *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, MSSA, *E. coli*, *K. pneumoniae* (ESBL-), specie di *Enterobacter*, specie di *Proteus*, *S. marcescens*.

<sup>†</sup> Se si sospettano ceppi di *K. pneumoniae* ESBL+ o specie di *Acinetobacter* MDR, si suggerisce un carbapenemico come terapia iniziale.

<sup>‡</sup> Se si sospetta *L. pneumophila*, il regime di combinazione antibiotica dovrebbe includere un macrolide o un fluorochinolone piuttosto che un aminoglicoside.

<sup>§</sup> In caso di sospetto MRSA o nel caso si riscontri un'elevata incidenza localmente.

<sup>||</sup> I livelli sierici basali per la vancomicina dovrebbero essere compresi tra i 15  $\mu$ g/ml e i 20  $\mu$ g/ml.



# IDSA/ATS 2007

SUPPLEMENT ARTICLE

## Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults

Lynndee A. Woodell<sup>1,2</sup>, Richard C. Wenzel<sup>3,4</sup>, Annexe Ammend<sup>5</sup>, John C. Butler<sup>6</sup>, C. Douglas Campbell<sup>7</sup>, Robert C. Dora<sup>8,9</sup>, Just F. Douma<sup>10</sup>, Doreen M. Fife, A.<sup>11</sup>, David M. Musher<sup>12</sup>, Michael S. Neufuss<sup>13</sup>, Annexe Turner<sup>14</sup>, and Stephen G. Whitney<sup>15</sup>

<sup>1</sup>Northwestern University Medical Center, American Society for Travel Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois; <sup>2</sup>University of New South Wales, Sydney, Australia; <sup>3</sup>Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois; <sup>4</sup>Medical Center, University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois; <sup>5</sup>University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois; <sup>6</sup>University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois; <sup>7</sup>University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois; <sup>8</sup>University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois; <sup>9</sup>University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois; <sup>10</sup>University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois; <sup>11</sup>University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois; <sup>12</sup>University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois; <sup>13</sup>University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois; <sup>14</sup>University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois; <sup>15</sup>University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois

### EXECUTIVE SUMMARY

Improving the care of adult patients with community-acquired pneumonia (CAP) has been the focus of many different organizations, and several less-developed guidelines for management of CAP. Two of the most widely referenced are those of the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Thoracic Society (ATS). In response to confusion regarding differences between their respective guidelines, the IDSA and the ATS convened a joint committee to develop a unified CAP guideline document.

The guidelines are intended primarily for use by emergency room physicians, hospitalists, and primary care practitioners; however, the executive summary evaluation suggests that they are also an appropriate starting point for consultation by specialists.

Behavioral changes among the patients whose these guidelines address and those discussed in the recently published guidelines for health care-associated pneumonia (HCAP). Document to non-evidence-based evidence of existing issues and other long-term care facilities epidemiologically address hospital-acquired pneumonia and should be noted according to the IDSA/ATS guidelines. However, certain other patients whose conditions are included in the diagnosis of HCAP are better served by management in accordance with CAP guidelines with concern for specific pathogens.

### Implementation of Guideline Recommendations

1. Locally adapted guidelines should be implemented to improve process of care variables and clinical outcomes. (Strong recommendation; level I evidence.)

Address correspondence to Lynndee A. Woodell, MD, Infectious Diseases, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia. E-mail: l.woodell@unsw.edu.au

© 2007 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved. 0950-2688/07/1503-0271\$15.00/0

This guideline is written for guidance only. It is not intended to be used as a substitute for clinical judgment. The appearance of this guideline is to indicate that the consensus of the IDSA/ATS members is in agreement with the guidelines in the light of current evidence.

# Antibiotici empirici raccomandati per le polmoniti acquisite in comunità (I)

## Trattamento pazienti ambulatoriali

1. In precedenza in salute e senza alcun uso di antimicrobici nei 3 mesi precedenti  
**Un macrolide (fortemente raccomandato; livello I di evidenza)**  
**Doxiciclina (debolmente raccomandato; livello III di evidenza)**
2. Presenza di comorbidità come ad esempio una sofferenza cronica al cuore, ai polmoni, al fegato, ai reni; diabete mellito; alcolismo; neoplasie; asplenia; condizioni di immunosoppressione o uso di farmaci immunosoppressori; o uso di antimicrobici nei 3 mesi precedenti (in tale caso dovrebbe essere selezionata un'alternativa da una classe differente)  
**Un fluorochinolone respiratorio (moxifloxacina, gemifloxacina, o levofloxacina [750 mg]) (fortemente raccomandata; livello I di evidenza)**  
**Un  $\beta$ -lattamico più un macrolide (fortemente raccomandato; livello I di evidenza)**
3. Nelle zone con un'alta incidenza ( $> 25\%$ ) di infezioni con un'elevata resistenza ai macrolidi ( $MIC \geq 16$  mg/mL) *Streptococcus pneumoniae*, considerare l'uso di agenti alternativi elencati al punto (2) per i pazienti senza comorbidità (raccomandazione moderata; livello III di evidenza)

# Antibiotici empirici raccomandati per le polmoniti acquisite in comunità (II)

## Ospedalizzati, non in UTI

- **Un fluorochinolone respiratorio**  
(fortemente raccomandato; livello I di evidenza)
- **Un  $\beta$ -lattamico più un macrolide**  
(fortemente raccomandato; livello I di evidenza)

## Ospedalizzati, in UTI

- **Un  $\beta$ -lattamico** (cefotaxime, ceftriaxone, o ampicillina-sulbactam) **più o azitromicina** (livello II di evidenza) **o un fluorochinolone respiratorio** (livello I di evidenza) (fortemente raccomandato)  
(per i pazienti allergici alla penicillina, un fluorochinolone respiratorio e aztreonam sono raccomandati)



# Antibiotici empirici raccomandati per le polmoniti acquisite in comunità (III)

## Attenzioni particolari

Se si sospetta la presenza di *Pseudomonas*

Un  $\beta$ -lattamico anti-*pseudomonas* (piperacillina/tazobactam, cefepime, imipenem, or meropenem) più o ciprofloxacina o levofloxacina (750mg)

o

I  $\beta$ -lattamici appena citati più un aminoglicoside e azitromicina

o

I  $\beta$ -lattamici appena citati più un aminoglicoside e un fluorochinolone antipneumococcico (per i pazienti allergici alla penicillina, sostituire l'aztreonam per il  $\beta$ -lattamico sopra citato) (raccomandazione moderata; livello III di evidenza)

Se si sospetta CA-MRSA, aggiungere la vancomicina o linezolid (raccomandazione moderata; livello III di evidenza)

**NOTA.** CA-MRSA, *Staphylococcus aureus* acquisito in comunità meticillino resistente; UTI Unità di Terapia Intensiva.



# Riassunto delle raccomandazioni antibiotiche

Scenario	Tipologia di infezione vie respiratorie (LRTI)	Gravità/sottogruppo	Trattamento	
			Preferito	Alternativo
Comunità	infezione basse vie respiratorie (LRTI)+	tutto	Amoxicillina o Tetraciclina§	Co-amoxiclavulanato, macrolide f, levofloxacina, moxifloxacina
Ospedale	BPCO+	lieve	Amoxicillina o Tetraciclina§	Co-amoxiclavulanato, macrolide f, levofloxacina, moxifloxacina
Ospedale	BPCO	moderata/grave	Co- amoxiclavulanato	Levofloxacina, moxifloxacina
Ospedale	BPCO	Più fattori di rischio per <i>P.aeruginosa</i>	Ciprofloxacina	
Ospedale	polmonite acquisita in comunità (CAP)	Non grave	Penicillina G ± macrolide f; aminopenicillina ± macrolide f; co-amoxiclavulanato ± macrolide f; Cefalosporine di 2ª e 3ª generazione ± macrolide f	Levofloxacina, moxifloxacina
Ospedale	polmonite acquisita in comunità (CAP)	Grave	Cefalosporine di 3ª generazione ± macrolide	Cefalosporine di 3ª generazione + (levofloxacina o moxifloxacina)
Ospedale	polmonite acquisita in comunità (CAP)	Grave più fattori di rischio per <i>P.aeruginosa</i>	Cefalosporina anti-pseudomonas + ciprofloxacina	Acilureidopenicillina/inibitore β-lattamasi + ciprofloxacina o carbapenemico + ciprofloxacina
Ospedale	Bronchiectasie	Nessun rischio per <i>P.aeruginosa</i>	Amoxicillina clavulanato, levofloxacina, moxifloxacina	
		Fattori di rischio per <i>P.aeruginosa</i>	Ciprofloxacina	

LRTI: infezione delle basse vie respiratorie; CAP: polmonite acquisita in comunità; f: deve essere usato in presenza di una ipersensibilità al farmaco prescelto o ad una diffusa prevalenza di una resistenza clinicamente rilevante nella popolazione sottoposta al trattamento. In alcuni paesi europei solo il trattamento "alternativo" verrà adottato; +: la terapia antibiotica potrebbe non essere richiesta; §: tetraciclina o doxiciclina; f: eritromicina, claritromicina, roxitromicina o azitromicina. La telitromicina potrebbe essere una alternativa riguardo per le riacutizzazioni di BPCO o per le CAP sia in comunità sia in ospedale. In ogni caso, l'esperienza clinica con questo antibiotico è allo stato attuale troppo limitata per dare delle raccomandazioni. Le cefalosporine orali generalmente non sono raccomandate a causa di una scarsa farmacocinetica.



## Opzioni di trattamento preferito e alternativo (senza un ordine particolare) per i pazienti ospedalizzati con polmoniti acquisite in comunità di grado moderato

Preferito #	Alternativo ¶
Penicillina G ± macrolide	Levofloxacin §
Aminopenicillina ± macrolide <sup>+,§</sup> Aminopenicillina/inibitore β-lattamasi <sup>§</sup> ± macrolide <sup>+</sup> Cefalosporine di II o III generazione non anti- <i>pseudomonas</i> ± macrolide <sup>+</sup>	Moxifloxacin <sup>§,f</sup>

# in zone con bassi valori di resistenza pneumococcica; ¶: in zone con valori che testimoniano una accresciuta resistenza pneumococcica o maggiore intolleranza ai farmaci preferiti; +: nuovi macrolidi preferiti all'eritromicina; §: può essere applicata come trattamento sequenziale usando lo stesso farmaco; f: all'interno dei fluorochinoloni, la moxifloxacin ha la più alta attività antipneumococcica. L'esperienza con i ketolidi è limitata, ma potrebbero offrire un'alternativa quando il trattamento orale è adeguato.

# Opzioni di trattamento per i pazienti con polmoniti acquisite in comunità gravi

## Nessun fattore di rischio per *P. aeruginosa*

- Cefalosporine di III generazione non anti-*pseudomonas* + macrolide #
- Cefalosporine di III generazione non anti-*pseudomonas* + (moxifloxacina o levofloxacina)

## Fattori di rischio per *P.aeruginosa*

- Cefalosporine anti-*pseudomonas*<sup>†</sup>
- Acilureidopenicillina/ inibitore delle  $\beta$ -lattamasi
- Carbapenemico + Ciprofloxacina

<sup>†</sup>: cefepime non ceftazidime

#: nuovi macrolidi preferiti all'eritromicina



## Opzioni di trattamento raccomandate (senza un ordine particolare) per i pazienti ospedalizzati con polmoniti acquisite in comunità<sup>#</sup>

### Preferito <sup>¶</sup>

Penicillina G ± macrolide <sup>§</sup>

Aminopenicillina ± macrolide <sup>§,f</sup>

Aminopenicillina/inibitore delle β-lattamasi  
± macrolide <sup>§,f</sup>

Cefalosporina di II generazione  
non anti-pseudomonas <sup>f</sup>

o

di III generazione ± macrolide <sup>f</sup>

### Alternativo<sup>+</sup>

Levofloxacinina <sup>§</sup>

Moxifloxacinina <sup>§,##</sup>

<sup>#</sup>: l'esperienza con i ketolidi è limitata, ma potrebbero offrire una alternativa quando il trattamento orale è adeguato; <sup>¶</sup>: zone con valori di bassa resistenza; <sup>+</sup>: zone con accresciuti livelli di resistenza o intolleranza ai farmaci preferiti; <sup>§</sup>: può essere applicato come trattamento sequenziale usando lo stesso farmaco; <sup>f</sup>: i nuovi macrolidi sono preferiti all'eritromicina; <sup>##</sup>: all'interno dei fluorochinoloni, la moxifloxacinina ha la più alta attività anti-pneumococcica.

# Nota

- Nelle linee guida ERS è riportata la possibilità di praticare la terapia sequenziale con moxifloxacina, per il trattamento delle CAP.
- Nella maggior parte dei paesi europei (Italia compresa) la formulazione parenterale non è in commercio.
- Per queste ragioni l'unico FQ che consente l'applicazione della terapia sequenziale è levofloxacina

# Opzioni di trattamento raccomandate per i pazienti con polmoniti gravi acquisite in comunità

## Nessun fattore di rischio per *P.aeruginosa*

Cefalosporine di III generazione non anti-*pseudomonas* + macrolidi

○

Cefalosporine di III generazione non anti-*pseudomonas*

+ (Moxifloxacina o Levofloxacina)

## Fattori di rischio per *P.aeruginosa*

Cefalosporine anti-*pseudomonas*

○

Acilureidopenicillina/inibitore delle  $\beta$ -lattamasi

○

Carbapenemico + Ciprofloxacina<sup>#</sup>

<sup>#</sup> l'evidenza in favore di una terapia combinata per *P. aeruginosa* rimane non convincente. La terapia con aminoglicoside è associata ad un aumento di tossicità e spesso una monoterapia porta allo sviluppo di una resistenza verso quell'antibiotico. Quindi, viene sostenuta la terapia combinata con un  $\beta$ -lattamico più un fluorochinolone.



## Stratificazione dei pazienti, con BPCO riacutizzata, per un trattamento antibiotico e microorganismi potenzialmente coinvolti in ogni gruppo

Gruppo	Definizione	Microorganismi
A	BPCO Lieve	<i>H. influenzae</i> , <i>S pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>
B	BPCO Moderata-grave	Gruppo A più Enterobatteriacee, <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> , <i>Enterobatteri ecc.</i>
C	BPCO Moderata-grave con fattori di rischio per <i>P.aeruginosa</i>	Gruppo B più <i>P.aeruginosa</i>

# Quali trattamenti antimicrobici sono raccomandati per i pazienti ospedalizzati con riacutizzazioni di BPCO?

Gruppo	Definizione	Trattamento orale	Alternativo	Trattamento parenterale
A <sup>#</sup>	BPCO lieve senza comorbidità	Spesso senza trattamento Se indicato allora: amoxicillina, tetraciclina	Co-amoxiclavulanato macrolidi Levofloxacina+ Moxifloxacina+	
B	BPCO Moderata-grave senza fattori di rischio per <i>P. aeruginosa</i>	Co-amoxiclav	Levofloxacina Moxifloxacina	Amoxicillina-clavulanato, cefalosporine di 2 <sup>a</sup> e 3 <sup>a</sup> generazione <sup>§</sup> , levofloxacina, moxifloxacina
C <sup>¶</sup>	BPCO Moderata o grave con fattori di rischio per <i>P.aeruginosa</i>	Ciprofloxacina		Ciprofloxacina o $\beta$ -lattamico <sup>f</sup> con attività anti- <i>P.aeruginosa</i> $\pm$ aminoglicosidi <sup>##</sup>

# di solito i pazienti del Gruppo A non richiedono un'ospedalizzazione. Nei paesi con un'alta incidenza dello *Streptococcus pneumoniae* resistente alla penicillina, è raccomandato un alto dosaggio di amoxicillina o amoxicillina-clavulanato; ¶: non è dimostrato un beneficio per la terapia antibiotica empirica anti-pseudomonas in presenza di fattori di rischio per *P. aeruginosa*; +: moxifloxacina e levofloxacina offrono una migliore copertura contro lo *S. pneumoniae* rispetto alla ciprofloxacina; §: ceftriaxone e cefotaxime; f: cefepime, piperacillina-tazobactam o un carbapenemico; ##: non ci sono dati sul beneficio di una terapia combinata per *P.aeruginosa* nei pazienti con un peggioramento di BPCO.



# Commento alle linee guida ERS e IDSA (I)

- Le molecole proposte, come trattamenti consigliati dalle due diverse fonti, sono sostanzialmente le stesse
- Entrambi i documenti fanno riferimento all'epidemiologia locale per un corretto impiego dei macrolidi, in considerazione degli alti livelli di resistenze registrati in molti paesi
- La differenza sostanziale è nella presenza di levofloxacina laddove esistono fattori di rischio per *Pseudomonas aeruginosa*: sì nelle Linee Guida IDSA, no in quelle dell'ERS

## Commento alle linee guida ERS e IDSA (III)

- L'impiego di Levofloxacin, nel trattamento di infezioni dove esiste il rischio di *Pseudomonas aeruginosa* (pazienti critici, Unità di Terapia Intensiva) deve sempre essere suggerito in combinazione con un beta-lattamico anti-*pseudomonas* (es. piperacillina/tazobactam) e al dosaggio di 500 mg ogni 12 ore.
- In tal modo è stato evidenziato che il rapporto  $C_{\max}/MIC$  si può mantenere pari o superiore a 10, ovvero sia in condizioni ottimali al fine di garantire l'efficacia clinica e di prevenire la resistenza (Pea, 2008).

# TERAPIA DEI MICRORGANISMI MULTIRESISTENTI

# Redefining ESKAPE...as ESCAPE

*Proposed revisions capture additional pathogens*

**E** *Enterococcus faecium*

**S** *Staphylococcus aureus*

**C** *Clostridium difficile* → **Acknowledges the growing virulence of *C. difficile***

**A** *Acinetobacter baumannii*

**P** *Pseudomonas aeruginosa*

**E** Enterobacteriaceae → **Enterobacteriaceae captures *K. pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, and other resistant species including *Escherichia coli* and *Proteus spp.***



## L' INFETTIVOLOGO DEL 3° MILLENNIO





# TERAPIA DELLE INFEZIONI DA ENTEROBATTERI PRODUTTORI DI ESBL

- 1. IMIPENEM  
MEROPENEM  
ERTAPENEM**
- 2. TIGECICLINA** (non attiva su *Proteus mirabilis* e *Proteus indolo+*)
- 3. COLIMICINA** (non attiva su *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*)
- 4. FOSFOMICINA**

Terapia delle KPC (*Kebsiella pneumoniae* produttrice di carbapenemasi o altri enterobatteri produttori di carbapenemasi= CRE)

•COLIMICINA dose da carico 9 milioni poi

4,5 milioni x 2 /die

+

MEROPENEM\* 2 gr x 3 /die

Oppure

IMIPENEM\* 1 gr x 3-4 /die

•COLIMICINA dose come sopra

+

MEROPENEM\* dose come sopra

IMIPENEM\* dose come sopra

+

FOSFOMICINA 4 gr x 4 -6/die

Oppure

TIGECICLINA 100 o 150 mg x 2 / die

\* Scelta basata sul valore della CMI ; il carbapenemico deve essere utilizzato anche nei casi in cui le CMI superino, non di molto, il breakpoint di resistenza (MIC sino a 16-32)

Terapia delle KPC (*Kebsiella pneumoniae* produttrice di carbapenemasi o altri enterobatteri produttori di carbapenemasi= CRE)

**NEL CASO DI MIC > 32 PER I CARBAPENEMI**

•COLIMICINA dose da carico 9 milioni poi

4,5 milioni x 2 /die

+

TIGECICLINA 100 o 150 mg x 2 / die

Oppure

FOSFOMICINA 4 gr x 4 / die

# TERAPIA DELLE INFEZIONI DA MRSA

(nelle infezioni da MSSA la terapia d'elezione è l'oxacillina)

CMI VANCOMICINA

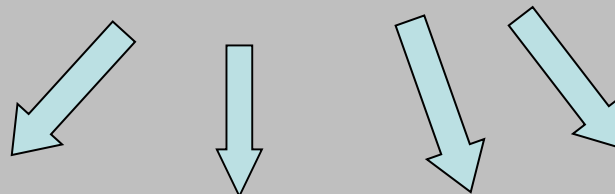
$\leq 1$



VANCOMICINA  
TEICOPLANINA

CMI VANCOMICINA

$\geq 1$



BATTERIEMIE  
SEPSI  
ENDOCARDITI

POLMONITI  
INFEZIONI SNC

SSSI

OSTEOMIELITI



DAPTOMICINA



LINEZOLID\*



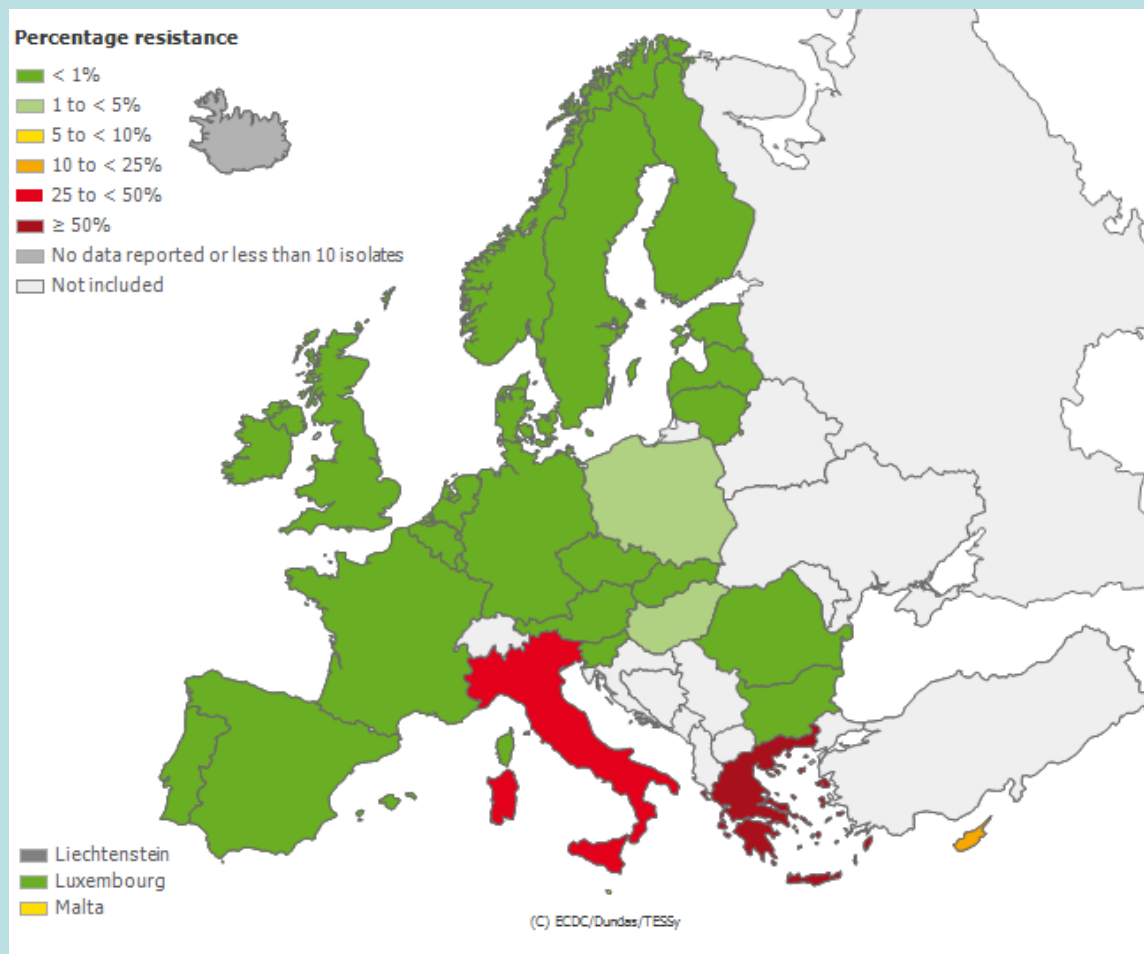
TIGECICLINA  
DAPTOMICINA  
LINEZOLID  
CEFTAROLINA



DAPTOMICINA\*  
LINEZOLID\*

\* Indicazioni off label per le osteomieliti e per le infezioni del SNC

# Proporzione di *K.pneumoniae* resistente ai carbapenemici (R +I) (2011)



[http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/database/Pages/maps\\_report.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/database/Pages/maps_report.aspx) (Aprile 2013)



Le panresistenze

# Pazienti con isolamenti di batteri multiresistenti

1. Non trattare mai i pazienti colonizzati
2. Non usare mai la colimicina o la fosfomicina da sole
3. I tentativi di decolonizzare con antibiotici per via orale (gentamicina 80 mg x 3 /die) non hanno, a tutt'oggi, sufficiente ed adeguata documentazione

## Terapia delle KPC (*Kebsiella pneumoniae* produttrice di carbapenemasi o altri enterobatteri produttori di carbapenemasi= CRE)

•COLIMICINA dose da carico 9 milioni poi

4,5 milioni x 2 /die

+

MEROPENEM\* 1-2 gr x 3 /die

oppure

IMIPENEM\* 1 gr x 3 /die

•COLIMICINA dose come sopra

+

MEROPENEM\* dose come sopra

IMIPENEM\* dose come sopra

+

TIGECICLINA 100 o 150 mg x 2 / die

\* Scelta basata sul valore della CMI ; il carbapenemico deve essere utilizzato anche nei casi in cui le CMI superino, non di molto, il breakpoint di resistenza

Terapia delle KPC (*Kebsiella pneumoniae* produttrice di carbapenemasi o altri enterobatteri produttori di carbapenemasi= CRE)

**NEL CASO DI MIC > 32 PER I CARBAPENEMI**

•COLIMICINA dose da carico 9 milioni poi

4,5 milioni x 2 /die

+

TIGECICLINA 100 o 150 mg x 2 / die

Oppure

FOSFOMICINA 4 -6gr x 4 / die

## Approccio terapeutico dei ceppi colimicino resistenti

- Double carbapenem therapy for carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae* (ERTAPENEM + DORIPENEM)
- AAC C.C. Bulik 2011



# Terapia delle infezioni da *Acinetobacter* multiresistente

1. **COLIMICINA** 9 milioni dose da carico  
poi 4,5 milioni x 2

+

**RIFAMPICINA** 600-900 mg / die

+/-

Imipenem o Meropenem\*\*

anche se resistenti ma con CMI relativamente basse

---

2 **COLIMICINA** dose come sopra

+

**TIGECICLINA** 100 mg poi 50 mg x 2 \*\*\*

(la dose può essere aumentata sino a 100/150 mg x 2 / die)

---

3 **COLIMICINA** (dose come sopra)

+

**AMPICILLINA/SULBACTAM** 3 gr x 4 / die\*

---

4 Ampicillina /Sulbactam 3 gr x 4 /die

\* Alcuni autori consigliano 16 g di Ampicillina/sulbactam (3 gr x 6)

\*\* La triplice terapia (colimicina + rifampicina + carbapenemico è consigliabile nel caso di un grave quadro settico).

\*\*\* L' associazione colimicina + tigeciclina non è consigliata nel caso di HAP o VAP

# Terapia delle infezioni da *Pseudomonas aeruginosa* MDR

1. **COLIMICINA** ( 9 milioni dose da carico poi 4,5 milioni x 2 / die)  
+  
**RIFAMPICINA** 600 -900 mg /die (l' uso prescinde dalla sensibilità in vitro)

---

2. **COLIMICINA** (dose come sopra)  
+  
**FOSFOMICINA** (4 gr x 4 / die) (solo se è dimostrata una sensibilità in vitro)

---

3. CEFTAZIME (2 gr x 3 /die),  
CEFEPIME (2 gr x 3 /die),  
PIPERACILLINA/TAZOBACTAM (4 gr x 4 / die),  
IMIPENEM (1 gr x 3-4/die),  
MEROPENEM ( 1gr x 3-4, 2 gr x 3 /die)  
+  
CIPROFLOXACINA ( 400 mg x 3 / die)  
oppure  
LEVOFLOXACINA (500 mg x 2 / die)  
oppure  
AMIKACINA ( 1 gr / die, nelle polmoniti 1,5 gr/die)  
(richiedere studio in vitro di sinergia)

Terapia derivante da  
test di sinergia in vitro

Table 1 New antibiotics approved and/or in development				
Drug	Antibiotic class	Spectrum of microbiological activity	Main clinical indication	Development phase
BAL30072	Monocyclic $\beta$ -lactam	MDR <i>P. aeruginosa</i> Acinetobacter including metallo- $\beta$ -lactamases and enterobacteriaceae	NK	I
BC-3781	Pleuromutilin	Gram-positive, including MRSA	cSSSIs	II
Besifloxacin	Quinolone	Gram-positive and Gram-negative	ophthalmicinfection	Approved by FDA
Biapenem	Cerbpenem	Gram-negative and Gram-positive	RTI, UTI	II
CB-182,804	Polimyxin	MDR Gram-negative	NK	I
Ceftarolinefosamil	Cephalosporin	Gram-positive	cSSSIs, CAP	Approved by FDA and EMA
Ceftazidime/ Avibactam	Cephalosporin + betalactamase-inhibitor	MDR <i>P. aeruginosa</i> and enterobacteriaceae, excluding metallo- $\beta$ -lactamases	cUTI, cSSTI, VAP	III
Ceftobiprolemedocaril	Cephalosporin	Gram-positive	cSSTI, hospitalized CAP	III
Ceftolozane/ tazobactam	Cephalosporin + betalactamase-inhibitor	Gram-negative	cIAI, cUTIs, HAP, VAP	III
Cethromycin	Ketolide	Gram-positive and Gram-negative	CAP	III
Dalbavancin	Glycopeptide	Gram-positive	cSSTI	III
Delafloxacin	Quinolone	Broad-spectrum including fluoroquinolone-resistant MRSA	cSSTI	II
Doripenem	Carbapenem	Gram-negative	cUTIs, cIAIs, HAP, VAP	Approved by FDA and EMA
Eravacycline	Tetracycline	Gram-negative but not <i>Pseudomonas</i>	cIAI	II
JNJ-Q2	Quinolone	Enhanced Gram-positive activity including fluoroquinolone-resistance-resistant MRSA	cSSSIs	II
ME 1036	Carbapenem	Gram-positive, including MRSA and VRE, and Gram-negatives such ESBL-strains but not <i>P. aeruginosa</i>	CAP	Preclinicaldevelopment
ME1071	Betalactamaseinhibitor	Gram-negative		I
MK-7655	Betalactamaseinhibitor	Gram-negative	cIAI, cUTIs	II
Nemonoxacin	Quinolone	Gram-positive and Gram-negative	CAP	III
Omadacycline	Tetracycline	Gram-positive and Gram-negative	cSSSIs, CAP	III
Oritavancin	Glycopeptide	Gram-positive, including MRSA, VRSA, VRE	cSSSIs	III
Panipenem	Carbapenem	Gram-negative and positive	cUTIs, RTI, obstetrical and gynaecological infections	III
Plazomicin	Aminoglycoside	MDR enterobacteriaceae and <i>S. aureus</i> , including aminoglycoside-resistant and metallo- $\beta$ -lactamase producers	cUTI, cIAI	II
Radezolid	Oxazolidinone	Gram-positive	CAP, SSTI	II
Razupenem	Carbapenem	Gram-negative and Gram-positive	cSSSIs	II
Solithromycin		Gram-positive	CAP	III
Tebipenem/pivoxil	Carbapenem	Gram-positive and Gram-negative	otolaryngological/RTI	II
Tedizolidphosphate	Oxazolidinone	Gram-positive, including MRSA	cSSSIs	III
Telavancin	Glycopeptide	Gram-positive	cSSTI, HAP, VAP	Approved by FDA and EMA
Tomopenem	Carbapenem	Gram-positive, including MRSA and Gram-negatives including ESBL-producing Enterobacteriaceae	cSSSIs, HAP	II

**GRAZIE PER L'ATTENZIONE**



Palermo Teatro Politeama