

## INDICAZIONI OPERATIVE AL TRATTAMENTO DELLE POLMONITI NELL'ADULTO

Rev. /RM del	Approvata dal Comitato per il Rischio Clinico	Verificato dal Responsabile della U.O.S. Rischio Clinico e Qualità Dr. Giovanni Ruta	Autorizzato alla diffusione dalla Direzione Strategica Aziendale Commissario Straordinario Dott. Giuseppe Drago
Pagine 11			

# Indice

1. Background.....	3
2. Obiettivi e campo di applicazione .....	3
3. Glossario .....	3
4. Modalità operativa .....	4
6. Riferimenti bibliografici .....	6
7. Allegati .....	7

## 1. Background

Revisione della letteratura e delle Linee Guida ESCmid, SIMIT e IDSA al fine di stilare e uniformare le migliori raccomandazioni per il trattamento delle polmoniti acquisite in comunità (CAP), acquisite in ospedale o in strutture di residenza sanitaria (HAP) o associate a ventilatore (VAP).

## 2. Obiettivi e campo di applicazione

Migliorare e uniformare il trattamento delle polmoniti in tutte le unità operative dei tre Ospedali dell'ASP di Ragusa.

## 3. Glossario

**CAP** (Community Acquired Pneumonia): infezione polmonare contratta a domicilio o comunque al di fuori delle strutture sanitarie

**HAP** (Hospital Acquired Pneumonia) è un'infezione del parenchima polmonare che insorge almeno 48 ore dopo il ricovero ospedaliero, in pazienti non intubati

**VAP** (Ventilator Associated Pneumonia) polmonite che insorge dopo più di 48 ore dall'intubazione endotracheale

**CURB 65**: criteri di CURB, score che permette di valutare la gravità di polmonite in base al rischio di di mortalità

**PSI**: Pneumonia Severity Index

**Ventilazione meccanica**: ventilazione meccanica (invasiva o non invasiva) con un livello di pressione positiva di fine espirazione di almeno 5 cm di acqua; l'inizio della somministrazione di ossigeno attraverso una cannula nasale ad alto flusso con un rapporto tra la pressione parziale dell'ossigeno arterioso e la frazione inspirata di ossigeno ( $P_{aO_2}:F_{iO_2}$ ) inferiore a 300, con una  $F_{iO_2}$  pari o superiore al 50%; per i pazienti che indossano una maschera non respiratoria, un rapporto  $P_{aO_2}:F_{iO_2}$  stimato inferiore a 300, secondo le tabelle prespecificate; o un punteggio superiore a 130 sul Pulmonary Severity Index, che classifica i pazienti con polmonite acquisita in comunità in cinque gruppi in base alla gravità crescente, con un punteggio superiore a 130 che definisce il gruppo V, associato alla mortalità più elevata.

## 4. Modalità operativa

La **CAP** o polmonite comunitaria è un'infezione acuta del parenchima polmonare acquisita al di fuori dell'ambiente ospedaliero. Le polmoniti occupano ancora oggi uno dei primi posti tra le cause di morte soprattutto nelle età estreme della vita e nei pazienti immunocompromessi [1,2]. In uno studio retrospettivo di coorte italiano condotto analizzando le schede di dimissione ospedaliera di pazienti ricoverati per CAP (community acquired pneumonia) negli anni 2010-2019 il tasso di mortalità intraospedaliera risultava essere pari al 13%. Nello stesso studio il 27.3% dei pazienti presentava almeno una co-morbidità. Inoltre, circa il 9% dei pazienti ospedalizzati per CAP andrà incontro ad un nuovo ricovero per CAP nell'arco dello stesso anno [3]. Nella CAP severa (sCAP), definita dalla necessità di ricovero in terapia intensiva, la mortalità supera il 20% ed i pazienti a più alto rischio di morte sono quelli con decorso progressivamente ingravescente che non presentano all'ingresso in ospedale i criteri per il ricovero in terapia intensiva [4, 5].

Le polmoniti possono essere classificate secondo vari criteri: etiologico (batteriche, virali, micotiche, protozoarie ed elmintiche), istopatologico (alveolari, interstiziali, necrotizzanti), epidemiologico (polmoniti del neonato e del lattante, polmoniti del bambino e dell'adolescente, polmoniti del giovane adulto, polmoniti dell'anziano, polmoniti del paziente immunocompromesso, polmoniti da aspirazione).

*Streptococcus pneumoniae* ed i virus respiratori sono i più frequenti agenti etiologici di polmonite nell'adulto. Tuttavia, l'etiologia è spesso difficile da definire per la difficoltà di ottenere un campione adeguato per l'analisi microbiologica e la terapia è, il più delle volte, empirica. Certi determinanti epidemiologici possono condizionare l'etiologia della polmonite (legionellosi, psittacosi, polmonite da anaerobi).

*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Legionella* e i virus sono gli agenti patogeni che più spesso causano sCAP ma anche *Pseudomonas aeruginosa* ed *Enterobacteriales* ("core pathogens") incidono in una variabile proporzione di casi.

L'età anziana ed alcune co-morbidità tra cui le cardiopatie, le malattie respiratorie croniche ed il diabete sono fattori di rischio per polmonite e per ospedalizzazione in corso di polmonite. Dal punto di vista clinico, le polmoniti possono manifestarsi con un'ampia varietà di sintomi e segni e con diversi gradi di severità (dalla polmonite lieve con febbre, tosse, dolore toracico e dispnea fino allo shock settico ed all'insufficienza respiratoria con necessità di ventilazione meccanica). Nel paziente anziano la febbre può essere assente e l'unico sintomo di CAP può essere l'alterazione dello stato di coscienza mentre nel paziente immunocompromesso la radiografia del torace può non mostrare reperti patologici (evidenti solo con esame TC). La diagnosi è clinica e radiologica (evidenza di infiltrati flogistici polmonari). La severità clinica della polmonite è stabilita con l'ausilio di scores che indicano anche l'appropriato setting di cura: polmonite lieve/setting ambulatoriale o domiciliare, polmonite di severità moderata/setting di cura ospedaliero, polmonite severa/setting di cura terapia intensiva. Gli scores di riferimento sono il **CURB-65** ed il **PSI** che si riportano di seguito:

<b>CURB 65</b> , attribuisce 1 punto per ognuno dei seguenti 5 parametri:
- stato confusionale di nuova insorgenza;
- urea > 43 mg/dL o BUN (Blood Urea Nitrogen) > 19 mg/dL;
- frequenza respiratoria $\geq$ 30 atti/min;
- pressione arteriosa sistolica < 90 mm Hg o pressione arteriosa diastolica < 60 mmHg;
- età $\geq$ 65 anni;

**Ospedalizzazione se CURB 65 >1.**

**Pneumonia Severity Index**, più complesso costituito da diversi items con punteggi che correlano con la mortalità.

**Le linee guida IDSA/ATS 2019 indicano criteri maggiori e criteri minori per definizione di CAP grave:**

#### CRITERI MAGGIORI

- Necessità di ventilazione meccanica invasiva
- Shock settico con instabilità emodinamica che richiede l'uso di amine

#### CRITERI MINORI

- Frequenza respiratoria > 30 atti min;
- Rapporto PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 250;
- Presenza di infiltrati multipli;
- Stato confusionale e/o alterazione del sensorio;
- Azotemia > 50 mg/dL ( o BUN >20 mg/dL);
- Leucopenia (GB < 4.000/mm<sup>3</sup>);
- Trombocitopenia (PLT < 100.000/mm<sup>3</sup>);
- T° < 36 °C (core temperature, temperatura timpanica)
- Ipotensione con necessità di riempimento volemico;

In presenza di 1 criterio maggiore e di due minori è indicato il ricovero in Terapia Intensiva.

La **HAP** (Hospital Acquired Pneumonia) è un'infezione del parenchima polmonare che insorge almeno 48 ore dopo il ricovero ospedaliero, in pazienti non intubati mentre la **VAP** (Ventilator Associated Pneumonia) insorge dopo più di 48 ore dall'intubazione endotracheale [6,7]. La mortalità può superare il 70%. L'etiologia è spesso polimicrobica e bisogna escludere o confermare un'infezione/colonizzazione da germi MDR (Multi – Drug – Resistant). Si raccomanda pertanto l'esecuzione di test molecolari su espettorato/BAS/BAL/ + tampone rettale (Gram negativi MDR) con caratterizzazione molecolare del meccanismo di resistenza (se presente) e di tampone nasale per la ricerca di MRSA a tutti i pazienti ammessi in terapia intensiva.

## 5. Riferimenti Bibliografici

1. Aliberti S et al. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 2021; 398:906–919. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00630-9.
2. Almirall J., Serra-Prat M., Bolibar I., Balasso V. Risk Factors for Community-Acquired Pneumonia in Adults: A Systematic Review of Observational Studies. *Respiration* 2017; 94:299–311. doi: 10.1159/000479089.
3. Amodio E et al. Increased Risk of Hospitalization for Pneumonia in Italian Adults from 2010 to 2019: Scientific Evidence for a Call to Action. *Vaccines (Basel)* 2023 Jan 16;11(1):187. doi: 10.3390/vaccines11010187.
4. Metlay JP et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia: an official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019 Oct 1; 2007: e45-e67.
5. Loeches IM et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2023 Apr 3; 61(4):2200735. doi: 10.1183/13993003.00735-2022.
6. Torres E et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2017 Sep 10;50(3):1700582.
7. Kalil AC et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016 Sep 1;63(5):e61-e111. doi: 10.1093/cid/ciw353.
8. Heffernan AJ et al. How to optimize antibiotic pharmacokinetic/pharmacodynamics for Gram-negative infections in critically ill patients. *Curr Opin Infect Dis* 2018 Dec; 31(6):555-565. doi: 10.1097/QCO.0000000000000494.
9. Liebchen U et al. Optimal loading dose of meropenem before continuous infusion in critically ill patients: a simulation study. *Sci Rep* 2021 Aug 26;11(1):17211. doi: 10.1038/s41598-021-96744-3.
10. Wang SH et al. The necessity of a loading dose when prescribing intravenous colistin in critically ill patients with CRGNB-associated pneumonia: a multi-center observational study *Crit Care* 2022 Apr 4;26(1):91. doi: 10.1186/s13054-022-03947-9.
11. Asai Y et al. Impact of antimicrobial stewardship program-driven educational intervention for vancomycin loading dose on mortality. *J Infect Chemother* 2023 Nov;29(11):1023-1032. doi: 10.1016/j.jiac.2023.07.003.
12. Martinez ML et al. An approach to antibiotic treatment in patients with sepsis. *J Thorac Dis* 2020 Mar;12(3):1007-1021. doi: 10.21037/jtd.2020.01.47.
13. Dequin PF et al. Hydrocortisone in Severe Community-Acquired Pneumonia. *N Engl J Med*. 2023 May 25;388(21):1931-1941. doi: 10.1056/NEJMoa2215145.

## 6. Allegati

### Terapia empirica polmoniti nel paziente ambulatoriale CURB 65 0 – 1 [4,5]

	I SCELTA	Note
<p><b>Senza comorbidità e senza fattori di rischio per P. aeruginosa o MRSA</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AMOXICILLINA 1 gr ogni 8 ore per 5-7 giorni <b>PLUS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CLARITROMICINA 500 mg p.o ogni 12 ore per 5 -7 giorni <b>O</b></li> <li>• AZITROMICINA 500 mg p.o. il primo giorno poi 250 mg/die p.o. per 4 gg*</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Oppure</b></p> <p>DOXICICLINA 100 mg p.o. ogni 12 ore per 5-7 gg</p>	<p>Rivalutazione del paziente alla luce dell'andamento clinico e delle indagini sierologiche</p> <p><u>Se</u> diagnosi di <u>Legionellosi</u> sospendere beta-lattamico e durata terapia 10 -14 giorni</p> <p><u>Se</u> diagnosi di polmonite da <u>Mycoplasma</u> sospendere beta – lattamico e durata terapia 10 -14 giorni</p>
<p><b>Con co-morbidity o fattori di rischio per P. aeruginosa o MRSA</b></p> <p>(precedente isolamento su campione respiratorio e/o ospedalizzazione</p> <p>e/o terapia antibiotica parenterale negli ultimi 90 gg, frequenti dimissioni-riammissioni in strutture sanitarie, in particolare negli ultimi 3-6 mesi, provenienza da Lungodegenza/RSA/altro</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AMOXICILLINA/CLAVULANATO 875/125 mg ogni 8 ore per 5-7 giorni <b>PLUS</b></li> <li>• CLARITROMICINA 500 mg ogni 12 ore per 5 -7 giorni <b>oppure</b></li> <li>• Azitromicina 500 mg il primo giorno poi 250 mg per os per i successivi 4 giorni <b>oppure</b></li> <li>• Doxyciclina 100 mg ogni 12 ore per 5-7 giorni</li> </ul> <p><b>NOTA:</b> attenzione <i>P. aeruginosa</i> ed MRSA</p>	<p>Rivalutazione del paziente alla luce dell'andamento clinico e delle indagini sierologiche</p> <p><u>Se allergia ai beta-lattamici</u></p> <p><b>MONOTERAPIA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Levofloxacin 750 mg/die per 5 -7 giorni</li> </ul>

<p>ospedale, dialisi, diabete,)</p>	<p>potrebbero non essere coperti, si raccomanda stretto monitoraggio e rivalutazione se peggioramento.</p>	<p><b>oppure</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Moxifloxacina 400 mg/die per 5 -7 giorni</li> </ul> <p><u>Se</u> diagnosi di <u>Legionellosi</u> sospendere beta-lattamico e durata terapia 10 -14 giorni</p> <p><u>Se</u> diagnosi di polmonite da <u>Mycoplasma</u> durata terapia 10 -14 giorni</p>
-------------------------------------	--	--

**\*NBB** In Italia, dal 2015 al 2022 si è osservato un andamento sostanzialmente stabile della percentuale di isolati di *S. pneumoniae* resistenti alla penicillina (che include anche gli isolati sensibili con aumentata esposizione, I) e all'eritromicina, con valori nel 2022 di 12,8% per la penicillina e 24,9% per l'eritromicina. Rapporto AR ISS – Dati 2022.



## Terapia empirica polmoniti nel paziente ospedalizzato CURB 65 > 1 [4,5]

	I SCELTA	II SCELTA	ALLERGIA BETA LATTAMICI o Note
<b>CAP IN-PATIENT NON ICU</b>	<p>Ceftriaxone 2g/die ev <input type="radio"/></p> <p>Ampicillina/sulbactam 3 gr ogni 6 ore e.v. per 7 giorni</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Doxiciclina 100 mg x2 x os <input type="radio"/></p> <p>Azitromicina 500 mg/die x os o ev per 7 giorni</p> <p style="text-align: center;"><u>Se fattori di rischio per MDRO*</u></p> <p>(Cefepime 2 g x 3/die ev <input type="radio"/></p> <p>Ceftazidime 2 gr x 3 <input type="radio"/></p> <p>Piperacillina/tazobactam 4.5 g x 4/die ev) per 7 giorni</p> <p>+ Linezolid 600 mg x 2/die per 7 giorni + Azitromicina 500 mg/die ev <input type="radio"/></p> <p>Claritromicina 500 mg bid per sette giorni</p>	<p>Ceftaroline per ev 600 mg x3</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Azitromicina 500 mg/die ev</p> <p style="text-align: center;"><input type="radio"/></p> <p>Levofloxacina 750 mg/die ev per 7 giorni</p> <p style="text-align: center;"><input type="radio"/></p> <p>Moxifloxacina 400 mg/die e.v. o per os per 7 giorni</p>	<p>Levofloxacina 750 mg/die ev</p> <p style="text-align: center;"><b>Se Ag urinari per Legionella negativi valutare test molecolari su espettorato/BAS/BAL prima di togliere azitromicina e doxiciclina</b></p>
<b>CAP SEVERA (Durata terapia 7-10 giorni)</b>	<p>Piperacillina/tazobactam 4.5 g x4/die ev</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Azitromicina 500 mg/die ev <input type="radio"/></p> <p>Claritromicina 500 mg bid</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Linezolid 600 mg x 2/die <input type="radio"/></p> <p>Vancomicina 15-20 mg/kg x 3</p>	<p>Cefepime 2 g x 3/die ev</p> <p><input type="radio"/> Ceftazidime 2 gr x 3</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Levofloxacina 750 mg/die ev</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Linezolid 600 mg x 2/die</p>	<p>Levofloxacina 750 mg/die ev</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Linezolid 600 mg x 2/die</p>
<b>POLMONITE DA ASPIRAZIONE</b>	<p>Ampicillina/sulbactam 3g x 4</p>	<p>Ceftriaxone 2g/die ev</p> <p style="text-align: center;">+</p>	<p>Clindamicina 600 mg x3 EV</p>

		Metronidazolo 500 mg x 4 ev	o Moxifloxacina 400 mg/die ev
<b>HAP Hospital-Acquired e VAP Pneumonia [6,7]</b>  (Durata 7-10 giorni)	Piperacillina/tazobactam 4.5 g x4/die ev  +  (Linezolid 600 mg x 2/die O Vancomicina 15-20 mg/kg x 3 o Ceftobiprole 500 mg x 3 (solo nella HAP )  +  Levofloxacina 750 mg/die ev	Meropenem ** 1 g x3/die ev O Imipenem/cilastatina 500 mg ogni 6 ore  +  Linezolid 600 mg x 2/die O  Ceftobiprole 500 mg x 3 (solo nella HAP )  +  Levofloxacina 750 mg/die ev	<b>Se Ag urinari per Legionella negativi valutare test molecolari su espettorato/BAS/BAL prima di togliere levofloxacina</b>  Se esclusa colonizzazione da MRSA valutare sospensione di linezolid, vancomicina o ceftobiprole  <b>**Riservare l'uso del carbapenemico ai casi con nota colonizzazione o isolamento da espettorato/BAS/BAL di germi ESBL</b>

- Nel **periodo influenzale** considerare sempre l'aggiunta di **oseltamivir** 75 mg ogni 12 ore per 5gg;
- **Fattori di rischio per MDRO** (Multi Drug Resistant Organisms): 1) terapia antibiotica parenterale negli ultimi 90 gg 2) precedente isolamento di *P. aeruginosa* o di *S. aureus* 3) recente ospedalizzazione 4) residente in casa di cura 5) tossicodipendente ev 6) post-influenza 7) neutropenia;
- Nelle HAP e nelle VAP in cui ci dovesse essere un forte sospetto di una eziologia da *P. aeruginosa* MDR considerare nei casi più gravi l'utilizzo anche in terapia empirica di ceftolozane/tazobactam 3 gr/8h (e in 2° linea ceftazidime-avibactam 2.5 g x3/die)(al posto di piperacillina/tazobactam o del meropenem) in associazione con fosfomicina 4g x 4;
- Nelle HAP e nelle HCAP in cui ci dovesse essere un forte sospetto di una eziologia da ***Klebsiella pneumoniae* KPC** (es paziente già noto essere colonizzato) considerare meropenem/vaborbactam 2 g x3/die o ceftazidime-avibactam 2.5 g x3/die al posto di piperacillina/tazobactam o del meropenem) in associazione con fosfomicina 4g x 4. **Se colonizzato da *Klebsiella pneumoniae* produttrice di metallo betalattamasi** ceftazidime-avibactam 2.5 g x3/die + aztreonam 2 g x3/die; se ***Klebsiella pneumoniae* OXA** ceftazidime-avibactam 2.5 g x3/die;
- Nelle CAP in ICU e nelle HAP/VAP doveroso l'uso dei test molecolari su espettorato/BAS/BAL per escalation/descalation;

- Laddove possibile valutare sempre switch a terapia per os alla stabilizzazione delle condizioni cliniche;
- L'uso della PCT nelle sCAP e nelle HAP/VAP potrebbe supportare la sospensione precoce della terapia in alcune circostanze [5-7];
- Nelle CAP severe valutare idrocortisone 200 mg al giorno per i primi 4-7 giorni[13];

## NOTE

- **eGFR:** adeguare posologie alla funzionalità renale (solo dopo prima dose del farmaco); attenzione al paziente settico valutare possibilità di infusione estesa (per i beta – lattamici e vancomicina) e dose carico (se iperfiltrazione o ipoalbuminemia) [8-12].
- **CHINOLONICI E FLUROCHINOLONICI:** sono segnalate reazioni avverse invalidanti a carico del sistema muscoloscheletrico e del sistema nervoso, aneurisma aortico e dissezione aortica; necessaria particolare prudenza negli anziani, nei nefropatici, nei trapiantati d'organo solido e nei pazienti trattati contemporaneamente con steroidi; potenziali rischi di ipo- o iperglicemia; prolungamento del QTc.
- **DDIs:** attenzione sempre a INTERAZIONI FARMACOLOGICHE (DDIs) utilizzando app e/o data base o dati di letteratura e scheda tecnica (tra le più comuni: macrolidi e anticoagulanti- statine-clopidogrel-farmaci SNC; linezolid o levofloxacina e farmaci SNC).
- **AZITROMICINA E CLARITROMICINA:** segnalati rischi di aritmie; considerare regime alternativo in pazienti con co-morbidità cardiologiche.

## 7. Matrice delle Responsabilità

ATTIVITA'	Medico U.O .....	.....
<b>Direttore</b>	<b>U.O.S.D.Malattie Infettive Ragusa</b>	<b>D.ssa M.A. Di Rosolini</b>
<b>Dirigente medico specializzando</b>	<b>U.O.S.D. Malattie Infettive Ragusa</b>	<b>D.ssa C.C. M. Cali</b>
<b>Dirigente medico</b>	<b>U.O.S.D. Malattie Infettive Ragusa</b>	<b>Dr. G. Gambuzza</b>
<b>Dirigente medico</b>	<b>U.O.S.D. Malattie Infettive Ragusa</b>	<b>D.ssa A. Famà</b>
<b>Dirigente medico</b>	<b>U.O.S.D. Malattie Infettive Ragusa</b>	<b>Dr.ssa G. Fuduli</b>
<b>Dirigente medico</b>	<b>U.O.S.D. Malattie Infettive Ragusa</b>	<b>Dr. S. Mavilla</b>