

Articolo
originale

Original
article

Studio osservazionale multicentrico prospettico inerente alle caratteristiche cliniche e l'approccio gestionale alla polmonite di comunità nelle strutture di Pronto Soccorso (PS) in Italia. Focus sui casi ricoverati in ospedale

Prospective multicentre survey on clinical features and management approach to community-acquired pneumonia in emergency departments in Italy: focus on hospital admitted cases

Pierluigi Viale*¹, Sara Tedeschi¹, Fabio Tumietto¹, Rodolfo Ferrari², Chiara Azzari³, Ranieri Giuseppe Cravero⁴, Luigia Scudeller⁵ per gruppo di studio One-Thousand Pneumonias⁶

¹Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna, Bologna, Italy;

²U.O. Medicina d'Urgenza e Pronto Soccorso, A.O.U. Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna, Italy;

³Dipartimento di Scienze della salute della donna e bambino, Università di Firenze, Italy;

⁴S.O.C. Medicina d'Urgenza-Pronto Soccorso A.O.U. di Udine, Udine, Italy;

⁵U.O. Epidemiologia Clinica e Biometria, IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia, Italy;

⁶One-Thousand Pneumonias study group: Arici C., Scialfa A. (Bergamo); Cavazza M. (Bologna); Magnani G., Tola D. (Reggio Emilia); Gesu G., Coen D. (Milan); Mazzotta F., Mecocci L., Moriondo M. (Firenze); Tua A., Cristina G., Milano F. (Vercelli); Carosi G., Matteelli A. (Brescia); Luzzati R., Crosato I. (Trieste); Sbrojvacca R., Bassetti M. (Udine)

INTRODUZIONE

Nell'ambito delle malattie infettive di comunità, le polmoniti hanno un ruolo prioritario, per incidenza, costi associati, complessità gestionale e mortalità [1]. L'incidenza varia in rapporto a più fattori quali età, comorbidità, contesto epidemiologico e livello di medicalizzazione, ma resta sempre significativa: quando calcolata sulla popolazione generale è stimata in Europa tra 1,98 e 2,6 per 1.000

abitanti, ma sale a 14 casi per 1.000 nelle persone di età >65 anni, e raggiunge valori superiori a 25 casi/1.000 per età superiore ai 70 anni [2-4]. Le dimensioni del problema crescono ulteriormente in presenza di comorbidità: un recente studio prospettico condotto in Spagna su oltre 11.000 soggetti di età >65 anni ha documentato un'incidenza di 30,9 per 1.000 anni persona tra i pazienti immunocompromessi (11,6/1.000 negli immunocompetenti), con picchi fino a 40,1 casi nei pazienti in terapia steroidea cronica e 46,5 nei portatori di malattie croniche polmonari, con mortalità pari a 12,7% [5]. Nell'ambito dell'International CAP Collaboration Cohort Study, dove sono stati considerati i dati di 6 coorti prospettiche per un totale di 13.784 casi,

*Corresponding author

Pierluigi Viale

E-mail: pierluigi-viale@unibo.it

la mortalità globale a 30 giorni era pari all'8%, con significative differenze in rapporto al livello di gravità clinica e alle modalità di gestione [6]. In effetti, lo spettro di gravità clinica e la prognosi *quoad vitam* della CAP sono estremamente variabili, da cui la necessità di graduare l'aggressività terapeutica. Di fatto, se da un lato la CAP non grave rappresenta una patologia idonea a verificare l'attuabilità di regimi terapeutici semplificati, dall'altro tutte le casistiche relative alla sepsi grave afferente alle strutture ospedaliere vedono nella CAP l'evento clinico più rappresentato, con significativi tassi di mortalità [7-9]. Pertanto la definizione della gravità clinica alla prima osservazione rappresenta, da oltre 15 anni, uno degli ambiti di ricerca clinica di maggiore interesse, e ha portato alla definizione e validazione di più *score* predittivi. Sebbene essi abbiano il pregio di avere introdotto un metodo clinico idoneo a perseguire scelte gestionali basate su parametri oggettivi, nessuno di questi è scevro da problematiche: troppo complesso e con un peso eccessivo attribuito all'età >65 anni il PSI *score*, inidoneo a "pesare" il ruolo delle comorbidità e con un valore soglia di frequenza respiratoria troppo alto il CURB65, capace di identificare al meglio il paziente meritevole di approccio intensivistico ma tendente a sottostimare la gravità clinica nei soggetti giovani lo SMART-COP, utile solo per il paziente già affetto alla terapia intensiva il PIRO, ancora non compiutamente validato lo SCAP *score* [10-15]. La reale criticità degli *score* è rappresentata dal fatto che sono sempre stati validati avendo come riferimento la mortalità a 30 giorni, che non costituisce il parametro ideale per definire le necessità gestionali della CAP. Ad esempio, CURB65 e CRB65, gli *score* di più rapida e semplice esecuzione, non tengono conto delle comorbidità, del grado di autonomia e neanche delle condizioni sociali dei pazienti, variabili che hanno un peso significativo nel guidare sia la decisione relativa al ricovero ospedaliero sia la prescrizione di farmaci. Con riferimento a quest'ultima, se le linee guida congiunte dell'*American Thoracic Society* (ATS) e dell'*Infectious Disease Society of America* (IDSA) hanno definito al meglio i criteri di scelta degli antimicrobici, rimangono tuttora ambiti di incertezza riguardo il ruolo della prescrizione precoce. Un recente *position paper* della Società Americana di Medicina d'Urgenza ribadisce come non vi sia un livello di evidenza sufficiente rispetto a tale indicazione, la quale può di contro indurre un eccesso di prescrizione, come pe-

raltro dimostrato da almeno tre studi recenti [16-19]. Alla luce di tali criticità è parso razionale mettere in atto uno studio di sorveglianza prospettica all'interno di un gruppo di strutture di pronto soccorso italiane, finalizzato a descrivere le caratteristiche cliniche ed epidemiologiche della CAP ed essi afferenti, a delineare l'entità e la qualità della prescrizione antibiotica pre-accesso e in ambito ospedaliero, a comparare l'accuratezza degli *score* predittivi di gravità nel definire la necessità di ricovero e nel preconizzare l'*outcome* clinico, a verificare la presenza di fattori di rischio aggiuntivi in grado di alterare l'esito della valutazione degli *score* di predittività, nonché a stimare le potenzialità della diagnosi microbiologica con particolare riferimento al peso epidemiologico dell'eziologia pneumococcica e dei diversi sierotipi batterici dimostrabili. Tale aspetto ha particolare significato in rapporto al fatto che, nonostante lo sviluppo e l'impiego di un vaccino pneumococcico polisaccaridico (PPV) negli adulti e la protezione indiretta conferita in alcuni territori dai programmi nazionali di immunizzazione dei bambini con il vaccino pneumococcico coniugato 13-valente (PCV13) la prevenzione ottimale verso la patologia pneumococcica negli adulti non è ancora stata raggiunta.

■ METODI

Disegno dello studio, setting e definizioni

È stato disegnato uno studio di coorte prospettico, multicentrico, condotto dal 1° gennaio 2009 al 31 dicembre 2010, nel quale sono stati arruolati tutti i pazienti con polmonite di comunità, di età >18 anni, affetti a 9 unità di PS di Ospedali Italiani (AOU Pol. Sant'Orsola-Malpighi di Bologna, AOU Santa Maria della Misericordia di Udine, AOU Spedali Civili di Brescia, Ospedale Niguarda Ca' Granda di Milano, Ospedale Santa Maria Annunziata di Bagno a Ripoli (FI), Ospedale Sant'Andrea di Vercelli, Arcispedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia, Ospedali Riuniti di Bergamo, e AOU Ospedali Riuniti di Trieste) che avessero sottoscritto il consenso informato. La polmonite è stata definita dalla presenza di *imaging* positivo per infiltrato/i e/o interstiziopatia precedentemente non presente, associato a un criterio sindromico maggiore (febbre, tosse di nuova insorgenza, espettorato purulento o variazione della natura dell'escreato) ovvero due minori (dispnea o tachipnea, quest'ultima defi-

nita da frequenza respiratoria >20 atti/minuto dolore pleurico, alterato status mentale, auscultazione patologica definita dalla presenza di rantoli e/o evidenza di consolidamento polmonare, leucocitosi superiore a 10.000 cell/mmc oppure una percentuale di neutrofili immaturi maggiore del 15% oppure leucopenia con conta totale <4500/mmc, ipossiemia con $pO_2 < 60\text{mmHg}$ ($SatO_2 < 90\%$ in aria ambiente). Sono stati esclusi dallo studio i soggetti con età minore di 18 anni, i pazienti trasferiti da un'altra struttura di degenza, i casi di polmonite acquisita in ospedale (HAP, *Hospital-Acquired Pneumonia*) e di polmonite correlata alle organizzazioni sanitarie (HCAP, *Healthcare Associated Pneumonia*). Per la definizione di quest'ultima si è fatto riferimento a soggetti sottoposti a terapia infusionale cronica a domicilio e/o in strutture assistenziali, soggetti sottoposti cronicamente a medicazioni di ferite in ambito domiciliare e/o ospedaliero, pazienti dializzati, pazienti con anamnesi di ospedalizzazione superiore a 48 ore nei 90 giorni precedenti l'insorgenza di polmonite, residenti in strutture di lungodegenza [20].

Valutazione clinica e microbiologica

Per ogni caso incluso, al momento dell'accesso in Pronto Soccorso, sono stati registrati dati demografici, è stata verificata la presenza di specifici fattori di rischio, è stata eseguita anamnesi farmacologica e vaccinale, ed è stata effettuata una valutazione clinica in base alla quale calcolare i punteggi per la classificazione all'interno degli *score* CURB 65, SCAP e per la definizione del *grading* della sepsi. È stata inoltre registrata, se prescritta, la terapia antibiotica effettuata in PS. Per la diagnosi microbiologica della polmonite, il protocollo prevedeva l'esecuzione di due emocolture, la determinazione dell'antigene urinario di pneumococco e di legionella e, inoltre, vi era l'indicazione al prelievo di un ulteriore campione ematico per l'esecuzione della PCR per l'identificazione e la sierotipizzazione di *Streptococcus pneumoniae*. Con riferimento a tale agente eziologico, la polmonite è stata definita pneumococcica accertata in caso di emocoltura positiva per *S. pneumoniae*; è stata definita pneumococcica probabile in caso di antigene urinario positivo e/o PCR positiva. Per i pazienti ricoverati in ospedale, al termine della degenza ospedaliera sono stati registrati i dati inerenti all'esito clinico (necessità di ricovero in Unità di Terapia Intensiva, guarigione, decesso) e i tempi di degenza. Per i pazienti

reinvii a domicilio, è stata effettuata una valutazione di *outcome* a sette giorni, mediante accesso ambulatoriale.

Analisi statistica

Sono state ottenute statistiche descrittive per tutte le variabili. Media e deviazione standard sono state usate per variabili distribuite normalmente, mediana e intervallo interquartile per le distribuzioni asimmetriche, proporzioni per variabili categoriche. Ove appropriato, sono stati calcolati gli intervalli di confidenza al 95% (IC95%). Per confronti tra gruppi sono stati utilizzati il test t di Student (2 gruppi) o l'ANOVA (>2 gruppi) per variabili continue distribuite normalmente, il test di Mann-Whitney (2 gruppi) o di Kruskal-Wallis (>2 gruppi) per variabili continue distribuite in modo asimmetrico, il test Chi quadrato o il test esatto di Fisher (ove appropriato) per le variabili categoriche. Per le correlazioni tra variabili continue, sono stati calcolati i coefficienti di correlazione di Pearson (variabili distribuite normalmente) o di Spearman (variabili continue distribuite in modo asimmetrico). In tutti i casi sono stati utilizzati test a due code. Per l'analisi della validità (sensibilità, specificità, proporzione di corretta classificazione, potere predittivo positivo, potere predittivo negativo, *likelihood ratio* positivo e negativo) degli *score* di gravità clinica sono state utilizzate le curve ROC. Il software utilizzato è Stata computer software version 12.0 (Stata Corporation, 4905 Lakeway Drive, College Station, Texas 77845, USA).

■ RISULTATI

Nel presente studio sono stati analizzati i dati riferiti a 844 pazienti con CAP ricoverati negli ospedali partecipanti allo studio. Essi rappresentavano il 65% dei casi arruolati globalmente (coorte complessiva di 1.214 pazienti), con variabilità intercentro di frequenza di ricovero compresa tra 66 e 80%. Le principali caratteristiche demografiche ed epidemiologiche dei pazienti sono riportate in tabella 1. La maggior parte dei pazienti 74,8% (632/844) presentava almeno una comorbidità, tra le quali la presenza di BPCO era la più rappresentata. Il 42,2% dei pazienti con comorbidità (267/632) presentava un'unica patologia, mentre il 30,5% (193/632) presentava due patologie concomitanti, il 27,2% (172/632) ne presentava 3 o più. La percentuale di soggetti sottoposti vaccina-

zione anti-pneumococcica con vaccino polisaccaridico 23-valente era pari al 6% mentre la vaccinazione antinfluenzale era stata effettuata nel corso dell'anno nel 27 % dei casi.

Sulla base del punteggio CURB-65 417/844 pazienti (49,4%) presentavano una CAP non grave, definita da uno *score* di 0 o 1. Sulla base del punteggio SCAP i pazienti non gravi, definiti da un valore compreso tra SCAP 0 e 9, erano 494/844 (58,5%).

Al contrario, le forme gravi, definite secondo lo *score* CURB65 da valori ≥ 3 e da SCAP da valori ≥ 20 , erano rispettivamente 163/844 per CURB65 (19,3%), e per 95 per SCAP (11,2%).

Valutando il *grading* della sepsi, 384/844 pa-

zienti (45,5%) non avevano alcun segno di tale condizione, mentre 215 erano inquadrabili come soggetti con sepsi grave (25,5%) (Tabella 2). Fra i pazienti con *score* espressione di una condizione di bassa gravità vi era una significativa frequenza di comorbidità: in particolare il 76,2% (318/417) dei pazienti con CURB65 pari a 0 o 1 presentava almeno una comorbidità, così come l'83% (320/384) dei pazienti senza condizione di sepsi e il 79,3% (394/494) dei pazienti con punteggio SCAP 0-9. Il dettaglio della distribuzione delle comorbidità nelle varie classi di *score* è riportato in tabella 3.

Con riferimento alla terapia antibiotica, circa il 40% dei pazienti (329/844) si è presentato in Pronto Soccorso già in trattamento, perdurante da più di 48 ore nel 53% dei casi (175/329). Nella quasi totalità dei casi ricoverati la terapia antibiotica è stata iniziata in Pronto Soccorso. Infatti, solo in 19/844 schede non è stata registrata alcuna terapia antibiotica; va precisato che in 9/19 casi questo è avvenuto perchè il paziente è deceduto in pronto soccorso durante le prime fasi di *management*. È quindi possibile affermare che 10/844 soggetti (1,2%) non hanno ricevuto terapia prima di accedere al reparto di ricovero. La terapia antibiotica era basata su un solo farmaco nel 48% dei casi (399/844), su combinazione di due farmaci nel 50% dei casi (426/844).

Tabella 1 - Caratteristiche epidemiologiche della popolazione arruolata.

	N. pazienti (totale=844)	%
Sesso (M/F)	513/331	61/39
Età		
18-49	237	28,1%
50-64	126	14,9 %
65-79	244	28,9%
≥ 80	237	28,1%
Comorbidità		
Nessuna	212	25,1%
BPCO	296	35%
Intervento chirurgico	172	20,3%
Scompenso cardiaco	158	18,7%
Diabete	124	14,6%
Neoplasia	89	10,5%
Tabagismo	144	17%
Patologia del SNC	92	10,9%
Infezione da HIV	71	8,4%
Terapia steroidea cronica	49	5,8%
Insufficienza renale cronica	46	5,4%
Cirrosi	21	2,4%
Etilismo	19	2,2%
Obesità	19	2,2%
Trapianto di organo solido	13	1,5%
Vaccinazione antinfluenzale		
Sì	231	27 %
No	611	73 %
Vaccinazione antipneumococcica (vaccino 23-valente)		
Sì	50	6%
No	799	94%

Tabella 2 - Stratificazione dei pazienti nei tre scores di gravità clinica considerati.

	N.	%
CURB 65		
0	132	15,6%
1	285	33,8%
2	264	31,2%
3	125	14,8%
4	36	4%
5	2	0,2
SCAP		
0	233	27,7%
1-9	261	31%
10-19	255	30,2%
20-29	69	8,1%
≥ 30	26	3%
Sepsi		
No	384	45,5%
Sepsi	229	27%
Sepsi grave	215	25,5%
Shock settico	16	2%

Tabella 3 - Distribuzione delle comorbidità per classi di score.

	CURB65 0-1 (n=417)	SCAP 0-9 (n=494)	No sepsi (n=384)
BPCO (n=296)	65 (20,4%)	93 (18,85)	85 (26,5%)
Recente chirurgia (n=172)	76 (23,9%)	92 (18,6%)	70 (21,8%)
Scompenso cardiaco (n=142)	37 (11,65)	54 (10,95)	51 (15,95)
Diabete (n=124)	43 (13,5%)	64 (12,9%)	53 (16,6%)
Neoplasia (n=89)	38 (11,9%)	49 (9,95)	31 (9,6%)
HIV (n=71)	54 (16,9%)	46 (9,3%)	30 (9,38)
Cirrosi (n=21)	14 (4,4%)	17 (3,4%)	11 (3,4%)
Trapianto di organo solido (n=13)	10 (3,14%)	11 (2,2%)	6 (1,88%)

Il farmaco più prescritto in monoterapia è stata levofloxacina (37%), seguita da penicillina associata ad inibitore suicida (26%), cefalosporina di III generazione con attività anti-pneumococcica (ceftriaxone o cefotaxime) (17%), macrolide (3%). Nel 17% dei casi la monoterapia si è basata su molecole normalmente non indicate nelle linee guida per la terapia della CAP, quali carbapenemi, glicopeptide, aminoglicoside. Con riferimento ai regimi di combinazione, questi comprendevano un farmaco beta-lattamico (penicillina + inibitore suicida ovvero cefalosporina ad attività anti-pneumococcica) in oltre il 90% dei casi (379/426), associato a macrolide in 174/379 casi (47,1%) ovvero a chinolonico respiratorio (levofloxacina o moxifloxacina) in 195/269 (52,9%). In 57 pazienti (13,3%) è stata prescritta una terapia di combinazione non congrua con le linee guida.

La mortalità globale è risultata pari all'8,5% (72/844); sono deceduti 60 dei 782 pazienti ricoverati in reparti medici (mortalità 7,6%) e 12 dei 62 pazienti ricoverati in Terapia Intensiva (mortalità 19%). La stratificazione della mortalità per le classi identificate dai sistemi di score valutati è riportata in tabella 4, mentre in figura 1 vengono mostrate le diverse performance in termini di predittività di mortalità, mediante le curve di ROC.

La presenza di comorbidità si associava a tassi di mortalità significativamente superiori, 10,4% vs 2,8%, indipendentemente dalla classe di score. Analogamente, era presente una correlazione tra età anagrafica e mortalità: 18,6% nei soggetti di età >80 anni, 7% nei soggetti di età compresa tra 65 e 79 anni, 4,8% in quelli nella fascia di età 50-64 anni, e 2% in quelli con età <50 anni.

Per quanto riguarda la diagnosi microbiologica, le emocolture sono state effettuate nel 71% dei

casi (605/844), la determinazione degli antigeni urinari di *S. pneumoniae* e *Legionella* spp nel 96% (808/844) e il prelievo ematico per PCR di *S. pneumoniae* nel 90,5% (764/844) dei casi.

Le emocolture sono risultate positive per *S. pneumoniae* nel 4% dei casi (24/605), mentre la PCR nel 4,4% (34/764). In 14 casi PCR è risultata positiva a fronte di negatività delle emocolture.

La determinazione dell'antigene urinario è risultata positiva per *S. pneumoniae* nel 9% dei casi (73/808), positiva per *Legionella* nel 2,2% (18/808). Con riferimento all'escreato, la coltu-

Tabella 4 - Classi di score e mortalità.

	Pazienti (n=844)		Deceduti (n=72)	
	N		N	%
CURB 65				
0	132		2	1,5%
1	285		8	2,8%
2	264		18	6,8%
3	125		28	22,4%
4	36		15	41,7%
5	2		1	50%
SEPSI				
No	384		15	3,9%
Sepsi	229		12	5,2%
Sepsi grave	215		38	17,7%
Shock settico	16		7	44%
SCAP				
0	233		3	1,3%
1-9	261		10	3,8%
10-19	255		29	11,3%
20-29	69		18	26%
>30	26		12	46%

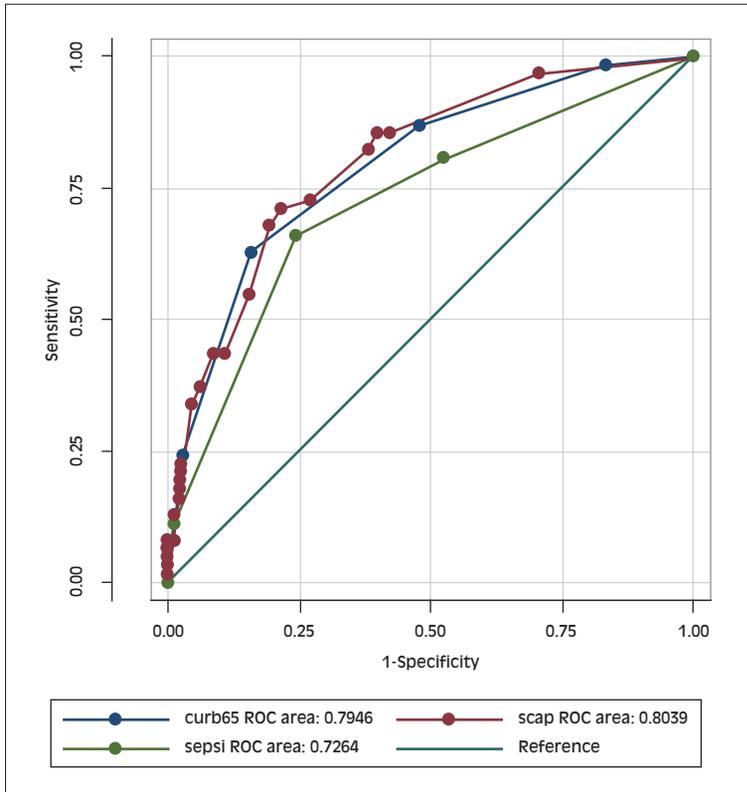


Figura 1 - Performance predittiva di mortalità dei tre score valutati.

ra è stata effettuata in 113/844 casi (13,3%), ma è degno di nota il fatto che in 7 casi esso è risultato positivo per BK. Inoltre in 15 pazienti è stato isolato un microrganismo gram negativo (enterobatteri e/o bacilli gram negativi non fermentanti), in 5 *Staphylococcus aureus*. Complessivamente è stato quindi possibile formulare una diagnosi eziologica nel 16% dei casi (136/844); *S. pneumoniae* è risultato il patogeno prevalente: 24 casi di polmonite pneumococcica accertata e 67 di polmonite pneumococcica probabile portano la frequenza di tale diagnosi etiologica al 10,78%, con uguale distribuzione nei pazienti di età superiore e inferiore ai 65 anni. Solo in 16 pazienti è stato possibile determinare il sierotipo, con i tipi 3 (5 casi) e 7 (3 casi) prevalenti.

DISCUSSIONE

Lo studio, condotto in condizioni di *real life*, fornisce molteplici spunti di discussione e riflessione. I valori di età media e mediana rientrano nei range riportati dalle principali coorti studiate negli ultimi 15 anni e tuttavia la stratificazione per età, di fatto mai riportata nei predetti

studi, nel confermare l'elevata frequenza nei soggetti di età >65 anni, dove si osserva circa il 50% dei casi, evidenzia altresì come quasi un terzo dei casi sia occorso in soggetti di età inferiore ai 50 anni [21-27].

Questo dato è verosimilmente correlato alla significativa frequenza di pazienti con condizioni di immunodepressione (10,5% di soggetti con neoplasia; 8,4% con infezione da HIV; 5,8% in terapia steroidea cronica), evidenza che si deve stimolare la ricerca epidemiologica e clinica a dare maggiore peso a tali comorbidità all'interno delle variabili predisponenti al rischio di polmonite di comunità, specie se si considera la continua espansione di tale popolazione. E il ruolo delle comorbidità nel paziente con CAP è probabilmente uno degli argomenti centrali riguardanti ogni riflessione inerente alle diverse fasi della gestione di tale patologia. Infatti, la loro presenza si associa ad una mortalità significativamente superiore (10% vs 2%), sebbene di esse si tenga conto solo nel PSI score, la cui originalità ha aperto il filone di ricerca relativo alle *prediction rules*, ma la cui complessità e limiti, specie in riferimento all'effetto potenzialmente falsante della variabile età, sono ben noti [28].

In effetti i dati del nostro studio, che si proponeva altresì di valutare prospetticamente l'affidabilità degli *score* di più semplice e rapida esecuzione (CURB65, SCAP *score* e grading della sepsi) nel predire l'*outcome*, ne dimostrano l'efficacia, confermando la migliore performance dello SCAP rispetto al CURB65 e soprattutto nei confronti del più generico *score* della sepsi, che pare sovrastimare significativamente la frequenza di casi gravi [29, 30]. Tuttavia gli stessi dati dimostrano come i predetti *score* non rappresentino un criterio adottato ed adottabile nella fase decisionale inerente al ricovero ospedaliero. Infatti, come rilevato anche in altre esperienze italiane, una quota rilevante di pazienti collocati in classi a basso rischio dagli *score* predittivi sono stati ricoverati [31-34]. Al contempo, oltre il 75% dei soggetti con forme non gravi aveva in realtà una o più comorbidità. Questi riscontri si prestano a letture contrapposte: da un lato potrebbero rappresentare un atteggiamento eccessivamente prudente dei medici delle strutture di Pronto Soccorso verso la CAP, dall'altro potrebbero invece indicare che il professionista che per primo si confronta con tale patologia, deve tenere conto di altre variabili per decidere se ammetterlo in ospedale o consigliare un percorso ambulatoriale. In tal senso le comorbidità, che non vengono vagliate in nessuno degli *score* considerati, hanno verosimilmente un peso decisivo, così come probabilmente accade per variabili di tipo sociale, funzionale ed organizzativo della medicina territoriale, purtroppo non prese in esame nel disegno del presente studio. Infatti, a parità gravità condizione clinica non critica, bassi livelli di autonomia, incapacità di assumere terapia per os, assenza di adeguato supporto familiare, presenza di barriere culturali e linguistiche, qualità e disponibilità dei servizi territoriali, rappresentano esempi di fattori che nella vita reale condizionano fortemente il giudizio clinico globale del medico. Pertanto definire un basso rischio di mortalità non significa affatto certificare che il paziente possa essere rinvio a domicilio in condizioni di sicurezza. Una recente metanalisi degli studi finalizzati ad individuare e testare strategie idonee ad aumentare la percentuali di casi di CAP non gravi gestiti a domicilio, pur dimostrando la fattibilità di tale atteggiamento, ne puntualizza i limiti e la variabilità dei criteri decisionali impiegati [35]. In essa viene ribadita l'importanza delle comorbidità e delle condizioni di disautonomia funzionale e sociale

nell'inficiare il valore del solo rischio di mortalità come parametro decisionale. Tutto ciò non contrasta con la tangibilità del fatto che troppo spesso i medici sovrastimino la gravità della polmonite: l'elegante studio condotto da Yealy e coll. su una coorte di 3.210 pazienti con CAP ha dimostrato infatti che associare percorsi educativi specifici sul corretto utilizzo degli *score* di gravità alla tradizionale implementazione della conoscenza delle linee guida di terapia, produceva un significativo aumento dei pazienti con forme non gravi trattati a domicilio, superando la resistenza all'uso degli *score*, ancora radicata in più contesti assistenziali e culturali [22, 36].

Appare pertanto necessario focalizzare la ricerca clinica del prossimo futuro non tanto sulla creazione e validazione di nuovi *score* che, oltre a definire la necessità di ricovero in ambito intensivistico, siano anche predittivi della possibilità oggettiva di re-inviare il paziente a domicilio senza rischi di aumento di mortalità, della necessità di nuove afferenze a strutture assistenziali e senza un impatto negativo sulla qualità di vita e sul tempo di ritorno alle normali attività. Di fatto questo è uno degli aspetti gestionali più critici, specie nella attuale fase storica ed economica in cui il risparmio di risorse in sanità appare imprescindibile per mantenere l'attuale livello di *welfare*.

Altri importanti spunti di riflessione vengono dall'analisi della mortalità, della qualità delle prescrizioni di antimicrobici e della sensibilità della diagnosi microbiologica. La mortalità complessiva dell'intera coorte di pazienti ospedalizzati, pari all'8,5%, è in linea con i dati degli studi prospettici di maggiori dimensioni prima citati; tuttavia, rispetto alla coorte spagnola di Capelastegui e coll. e a quella di Hong Kong di Man e coll. si apprezza una lieve maggiore mortalità per le classi di CURB65 0 ed 1, così anche come verificato dal raffronto con la coorte di validazione dello SCAP *score*, probabilmente in rapporto ancora una volta alla presenza di comorbidità [13, 23, 26]. Si tratta tuttavia di differenze modeste, il che testimonia come, raggiunti livelli di uniformità di trattamento sufficienti, valori compresi tra 8 e 10% di mortalità globale, e tassi di mortalità >20% per le classi di gravità elevata, rappresentino l'attuale *cut-off* dal quale partire per verificare ogni possibilità di miglioramento dell'*outcome*. Verificando le terapie prescritte, emerge un buon livello di concordanza con le linee guida internazionali, con percentuali basse, sebbene certamente miglio-

rabili, di terapie non in linea con le indicazioni principali. È quindi verosimile che non sia sulle scelte della terapia antimicrobica che si debba giocare la partita culturale finalizzata a migliorare l'*outcome*, ma che forse sia necessario verificare l'impatto dei corretti regimi posologici e/o delle terapie di supporto, sebbene rispetto a quest'ultimo argomento al momento non siano emersi dati decisivi, come dimostrano ad esempio i recenti dati inerenti l'utilizzo di desametasone e statine [24, 37]. Ancora con riferimento alla mortalità, meritano menzione la correlazione lineare con le diverse classi di età e la constatazione che solo per età superiore agli 80 anni il tasso di discosta fortemente dal valore medio, il che dimostra indirettamente il predetto nel limite del PSI *score* dove un valore di 50 anni rappresenta una discriminante non più in linea con l'aspettativa media di vita attiva della popolazione dei paesi ad elevato livello socioeconomico.

Infine, appare necessaria una riflessione relativa alla bassa sensibilità della diagnosi microbiologica rilevata nella nostra esperienza, dove si è giunti ad una diagnosi eziologica solo nel 16% dei casi.

Sebbene tale frequenza sia particolarmente bassa, è in realtà condiviso che in una quota rilevante di CAP non si arrivi ad una diagnosi etiologica nonostante l'intensificazione del *work-up* microbiologico e i progressi delle tecniche diagnostiche. In tal senso non è casuale che nelle maggiori casistiche prospettiche relative alla CAP raramente si faccia menzione dei dati microbiologici e, quando questo avviene, di fatto le percentuali di diagnosi eziologica non superino il 30%, valori molto diversi dagli studi disegnati *ad hoc* per tale obiettivo. Questo perché, alla luce dell'attuale epidemiologia delle CAP, la conoscenza del dato microbiologico non incide significativamente sulle scelte terapeutiche empiriche se condotte in modo corretto. Tuttavia, in prospettiva, il valore clinico della diagnosi eziologica è destinato a crescere, in rapporto all'espansione dei fenomeni di resistenza e al crescente coinvolgimento di microrganismi in passato sporadici quali *S. aureus*, bacilli gram negativi non fermentanti ed *Enterobacteriaceae*, specie in pazienti con comorbidità quali malattie strutturali polmonari e/o condizioni di immunosoppressione [38-41]. In più, l'aumentata possibilità di prevenire le forme da *S. pneumoniae*, riconosciute abitualmente come quelle prevalenti, potrebbe concorrere ad acuire l'entità del predetto potenziale *shift* epi-

demiologico. Nella nostra casistica l'elevata percentuale di pazienti afferiti alle strutture di pronto soccorso già con terapia antibiotica in corso, in maggioranza da 48 o più ore, potrebbe avere contribuito a diminuire la *performance* della diagnostica microbiologica, specie con riferimento alle emocolture e alla ricerca di *S. pneumoniae* in PCR. Un ruolo negativo potrebbe essere altresì addotto anche alla qualità della fase pre-analitica che non è facile garantire all'interno di una struttura ad altissimo *turnover* di pazienti quali un pronto soccorso. Esauritiva delle difficoltà della fase pre-analitica in tale *setting* assistenziale è la frequenza minimale di utilizzo della coltura dell'escreato (meno del 15% dei casi) che, pur con i noti limiti di sensibilità e specificità, si è però rivelata utile per un numero non indifferente di diagnosi eziologiche. Non pare casuale che dagli escreati raccolti in pronto soccorso non sia mai stato isolato *S. pneumoniae*, di cui è nota la peculiare fragilità in termini di sopravvivenza quando l'escreato sia raccolto in modo non ottimale, in quantità non soddisfacente, o processato in ritardo. Meno facilmente spiegabile è la bassa *performance* della determinazione dell'antigene urinario di *S. pneumoniae*, anche se accanto a dati idonei a dimostrarne un elevato valore diagnostico, non mancano in letteratura segnalazioni di bassa efficienza ovvero di scarso impatto sulla gestione terapeutica [42-44]. In ogni caso, si conferma che *S. pneumoniae*, pur largamente sottostimato nel nostro studio in termini di incidenza, rappresenta l'agente eziologico principale, rendendo conto del 10,8% delle CAP. All'interno di queste forme, vengono evidenziati, anche nella nostra esperienza, alcuni sierotipi prevalenti, come il 19A e il 6B, che sia pur nella sottostimata casistica, rappresentano circa il 50% di tutti i casi microbiologicamente confermati, dando una prova della potenziale copertura da parte del vaccino coniugato 13-valente.

Se da un lato *S. pneumoniae* pone pochi problemi in termini di chemio-sensibilità (in rapporto alla relativa stabilità dell'epidemiologia delle resistenze specifiche ad al loro scarso impatto nel *setting* delle CAP), dall'altro l'evidenza del suo significato epidemiologico impone ulteriori studi, condotti su popolazioni maggiormente selezionate, al fine di verificare l'evoluzione dei sierotipi e l'eventuale correlazione di essi con la gravità clinica e l'*outcome*, anche in funzione di un futuro utilizzo di strumenti di prevenzione vaccinale.

RIASSUNTO

Background. La corretta gestione della polmonite di comunità (CAP, *Community-Acquired Pneumonia*) in Pronto Soccorso (PS) è di cardinale importanza per un corretto uso delle risorse e la realizzazione di una gestione di eccellenza. Rimangono ancora ambiti di incertezza, riguardo modalità di definizione della gravità clinica, criteri decisionali inerenti l'allocazione del paziente, diagnosi eziologica e criteri di scelta terapeutica.

Metodi. Studio di coorte prospettico, multicentrico, della durata di 24 mesi, coinvolgente tutti i pazienti adulti con CAP, afferiti a 9 unità di PS di Ospedali Italiani. Per ogni paziente sono stati raccolti dati demografici e clinici ed effettuato *grading* di gravità mediante l'utilizzo di tre differenti *score* predittivi.

Risultati. Sono stati raccolti 1214 casi di cui 844 inerenti a pazienti ricoverati. L'età media di questi ultimi era di 64±20 anni, ma solo il 56,9% aveva un'età superiore ai 65 anni. Circa il 50% dei pazienti ricoverati presentava punteggi di *score* espressione di bassa gravità clinica, ma oltre il 70% aveva importanti comorbidità. La mortalità globale è stata pari all'8,5%. *Streptococcus pneumoniae* è risultato il patogeno prevalente, ma la resa diagnostica delle indagini microbiologiche è risultata modesta (16%).

Commento. In condizioni di *real-life*, gli *score* predittivi di outcome non sono utili per decidere se ricoverare il paziente, mentre si configurano come importante strumento prognostico.

SUMMARY

Background. The correct management of community-acquired pneumonia (CAP) in emergency departments (EDs) is pivotal for the proper use of hospital resources and to ensure optimal management for each patient. Despite a significant body of relevant literature, several doubts remain, namely related to the optimal definition of clinical severity, the most useful criteria for sound patient allocation, the value of immediate microbiological diagnosis, and the criteria for treatment choice.

Methods. Prospective, multicentric cohort study, enrolling for a period of 24 months all the CAP cases referred to 9 EDs in Italian hospitals. For every enrolled patient demographics and clinical data were collected

and clinical severity was defined using and comparing three different predictive rules.

Results. Of 1214 patients who enrolled, 844 were admitted to hospital. Of these, the mean age was 64±20 and only 56.9% were over 65 years. Nearly 50% of patients admitted had low scores of severity but over 70% had one or more comorbidities. Overall mortality was 8.5%. *Streptococcus pneumoniae* was the most represented aetiological agent, but globally the yield of microbiological work up was scant (16%).

Comment. In a real-life study condition, predictive rules, very attractive for prognosis, are not useful for clinicians to decide on admission of a patient with CAP, mainly when compared with assessment of comorbidities.

■ BIBLIOGRAFIA

- [1] Garau J., Calbo E. Community-acquired pneumonia. *Lancet*. 371, 455-458, 2008.
- [2] Almirall J., Bolibar I., Vidal J., et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur. Respir. J.* 15, 757-763, 2000.
- [3] Sousa D., Justo I., Domínguez A., et al. Community-acquired pneumonia in immunocompromised older patients: incidence, causative organisms and outcome. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012 Jan 10. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03765.x. [Epub ahead of print].
- [4] Fernandez-Sabe N., Carratala J., Roson B., et al. Community-acquired pneumonia in very elderly patients: causative organisms, clinical characteristics, and outcomes. *Baltimore. Medicine*. 82, 159-169, 2003.
- [5] Vila-Corcoles A., Ochoa-Gondar O., Rodriguez-Blanco T., Raga-Luria X., Gomez-Bertomeu F., EPI-

VAC Study Group Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: a population-based study. *Respir. Med.* 103, 309-316, 2009.

[6] Myint P.K., Kwok C.S., Majumdar S.R., et al. The International Community-Acquired Pneumonia (CAP) Collaboration Cohort (ICCC) study: rationale, design and description of study cohorts and patients. *BMJ Open*. 2, 3, pii: e001030, 2012.

[7] Esteban A., Frutos-Vivar F., Ferguson N.D., et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit. Care Med.* 35, 1284-1289, 2007.

[8] Gaieski D.F., Mikkelsen M.E., Band R.A., et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit. Care Med.* 38, 1045-1053, 2010.

[9] Puskarich M.A., Trzeciak S., Shapiro N.I., et al. Association between timing of antibiotic administra-

- tion and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. *Crit. Care Med.* 39, 2066-2071, 2011.
- [10] Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 336, 243-250, 1997.
- [11] Lim W.S., van der Eerden M.M., Laing R., et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax.* 58, 377-382, 2003.
- [12] Charles PGP, Wolfe R, Whitby M, et al. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 47, 375-384, 2008.
- [13] España P.P., Capelastegui A., Gorordo I., et al. Development and validation of a clinical prediction rule for severe CAP. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 174, 1249-1256, 2006.
- [14] Chalmers J.D., Taylor J.K., Mandal P., et al. Validation of the Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society minor criteria for intensive care unit admission in community-acquired pneumonia patients without major criteria or contraindications to intensive care unit care. *Clin. Infect. Dis.* 53, 503-511, 2011.
- [15] Rello J., Rodriguez A., Lisboa T., Gallego M., Lujan M., Wunderink R. Assessment of severity in ICU patients with community-acquired pneumonia using PIRO score. *Crit. Care Med.* 37, 456-462, 2009.
- [16] Pines J.M., Isserman J.A., Hinfey P.B. The measurement of time to first antibiotic dose for pneumonia in the emergency department: a white paper and position statement prepared for the American Academy of Emergency Medicine. *J. Emergency Med.* 37, 335-340, 2009.
- [17] Welker JA, Huston M, McCue JD. Antibiotic timing and errors in diagnosing pneumonia. *Arch. Intern. Med.* 168, 351-356, 2008.
- [18] Kanwar M., Brar N., Khatib R., et al. Misdiagnosis of community acquired pneumonia and inappropriate utilization of antibiotics: side effects of the 4-h antibiotic administration rule. *Chest.* 131, 1865-1869, 2007.
- [19] Drake D.E., Cohen A., Cohn J. National hospital antibiotic timing measures for pneumonia and antibiotic overuse. *Qual. Manag. Health Care.* 16, 113-122, 2007.
- [20] Garcia-Vidal C., Viasus D., Roset A., et al. Low incidence of multidrug-resistant organisms in patients with healthcare-associated pneumonia requiring hospitalization. *Clin. Microbiol. Infect.* 17, 1659-1665, 2011.
- [21] Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M., et al. A prediction rule to identify low risk patients with community-acquired pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 336, 243-250, 1997.
- [22] Yealy D.M., Auble T.E., Stone R.A., et al. Effect of increasing the intensity of implementing pneumonia guidelines: a randomized, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 143, 881-894, 2005.
- [23] Capelastegui A., Espana P.P., Quintana J.M., et al. Validation of a predictive rule for the management of community acquired pneumonia. *Eur. Respir. J.* 27, 1, 151-157, 2006.
- [24] Majumdar S.R., McAlister F.A., Eurich D.T., Padwal R.S., Marrie T.J. Statins and outcomes in patients admitted to hospital with community acquired pneumonia: population based prospective cohort study. *BMJ.* 333, 7576, 999, 2006.
- [25] Man S.Y., Lee N., Ip M., et al. Prospective comparison of three predictive rules for assessing severity of community-acquired pneumonia in Hong Kong. *Thorax.* 62, 348-353, 2007.
- [26] Kellum J.A., Kong L., Fink M.P., et al. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study. *Arch. Intern. Med.* 167, 1655-1663, 2007.
- [27] Song J.H., Oh W.S., Kang C.I., et al. Epidemiology and clinical outcomes of community-acquired pneumonia in adult patients in Asian countries: a prospective study by the Asian network for surveillance of resistant pathogens. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 31, 107-114, 2008.
- [28] Pereira J.M., Paiva J.A., Rello J. Severe sepsis in community-acquired pneumonia - Early recognition and treatment. *Eur. J. Intern. Med.* 23, 412-419, 2012.
- [29] Barlow G., Nathwani D., Davey P. The CURB65 pneumonia severity score outperforms generic sepsis and early warning scores in predicting mortality in community-acquired pneumonia. *Thorax.* 62, 253-259, 2007.
- [30] Fine M.J., Hanusa B.H., Lave J.R., et al. Comparison of a disease-specific and generic severity of illness measure for patients with CAP. *J. Gen. Intern. Med.* 10, 359-368, 1995.
- [31] Artom A., Artom P., Rattenni S., Castello C., Lo Pinto G. per il Gruppo di Studio MIPS. MIPS: Multi-center Italian Pneumonia Study. Results of an observational, prospective and multicenter study on the clinical approach to community-acquired pneumonia. *Infez. Med.* 3, 181-185, 2004.
- [32] Libanore M., Biccocchi R., Pantaleoni M., Antonoli M.P., Napoli N., Ghinelli F. Community-acquired pneumonia: appropriateness of admissions, risk factors and therapy. *Infez. Med.* 1, 34-43, 2004.
- [33] Sacchetti R., Aporti M., Bianco L., et al. Prospective observational study of pneumonia in an Italian hospital. *Infez. Med.* 4, 219-226, 2008.
- [34] Giusti M., Bamfi F., Perrone F., Pitrelli A., Pippo L., Giuliani L. Community-acquired pneumonia: a budget impact model. *Infez. Med.* 3, 143-153, 2010.
- [35] Chalmers JD, Akram AR, Hill AT. Increasing outpatient treatment of mild community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 37, 858-864, 2011.
- [36] Lee R.W., Lindstrom S.T. A teaching hospital's experience applying the Pneumonia Severity Index and antibiotic guidelines in the management of community-acquired pneumonia. *Respirology.* 12, 754-758, 2007.

- [37] Meijvis S.C., Hardeman H., Rimmelts H.H., et al. Dexamethasone and length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 377, 2023-2030, 2011.
- [38] Moran G.J., Krishnadasan A., Gorwitz R.J., et al. Prevalence of methicillin-resistant *S. aureus* as an etiology of community-acquired pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 54, 1126-1133, 2012.
- [39] Lobo L.J., Reed K.D., Wunderink R.G. Expanded clinical presentation of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Chest*. 138, 130-136, 2010.
- [40] Lin Y.T., Jeng Y.Y., Chen T.L., Fung C.P. Bacteremic community-acquired pneumonia due to *Klebsiella pneumoniae*: clinical and microbiological characteristics in Taiwan, 2001-2008. *BMC Infect. Dis.* 10, 307, 2010.
- [41] Cillóniz C., Ewig S., Ferrer M., et al. Community-acquired polymicrobial pneumonia in the intensive care unit: aetiology and prognosis. *Crit. Care* 15, 5, R209, 2011.
- [42] Sordé R., Falcó V., Lowak M., et al. Current and potential usefulness of pneumococcal urinary antigen detection in hospitalized patients with community-acquired pneumonia to guide antimicrobial therapy. *Arch. Intern. Med.* 171, 166-172, 2011.
- [43] Segonds C., Le Goff A., Chabanon G. Assessment of the contribution of the immunochromatographic pneumococcal urinary antigen test to the etiological diagnosis of pneumonia in hospitalized adults. *Paris. Pathol. Biol.* 58, 117-122, 2010.
- [44] Falguera M., Ruiz-González A., Schoenenberger J.A., et al. Prospective, randomised study to compare empirical treatment versus targeted treatment on the basis of the urine antigen results in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *Thorax*. 65, 101-106, 2010.