

# Linee guida e gestione ospedaliera delle polmoniti acquisite in comunità: l'esperienza italiana dello studio FASTCAP

## *Guidelines and management of hospitalized patients with community-acquired pneumonia: the Italian experience of the FASTCAP study*

I. Iori<sup>1</sup>, G. Gussoni<sup>2</sup>, F. Blasi<sup>3</sup>, A. Bulfoni<sup>4</sup>, S. Costantino<sup>5</sup>, D. Legnani<sup>6</sup>, a nome del Gruppo di Studio FASTCAP \*

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina Interna, AO Arcispedale "S. Maria Nuova", Reggio Emilia – Centro Studi FADOI, Roma

<sup>2</sup> Centro Studi FADOI, Roma

<sup>3</sup> Istituto di Tisiologia e Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università degli Studi di Milano, "Ospedale Maggiore Fondazione IRCCS Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena", Milano

<sup>4</sup> Unità di Medicina Interna, Azienda Ospedaliero-Universitaria "S. Maria della Misericordia", Udine

<sup>5</sup> Dipartimento di Medicina Interna, Università Campus Bio-Medico, Roma

<sup>6</sup> Istituto di Tisiologia e Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università degli Studi di Milano, Ospedale "L. Sacco", Milano

### KEY WORDS

Community-acquired pneumonia  
Recommendations  
Antibiotic therapy  
Outcome

**Summary** **BACKGROUND** Nowadays few data are available addressing the validation of guidelines concerning diagnosis and treatment of *Community-Acquired Pneumonia* (CAP) in clinical practice. **AIM OF THE STUDY** To evaluate the impact of compliance to the recommendations issued by the *Italian Federation of Internal Medicine* (FADOI) in 2002 on the management of hospitalised CAP. **METHODS** National, multi-centre, interventional, "before-after" survey, performed in 31 hospitals in Italy. All patients with CAP of Fine class IV or V (excluding those who were directly admitted to intensive care units) were included. The study was composed of three consecutive periods: 1) a retrospective phase (RP); 2) guideline implementation; 3) a prospective phase (PP). Results were expressed as Odds Ratios (OR) with 95% confidence intervals (95% CI) adjusted for risk factors and corrected for multiple comparisons in subgroups. **RESULTS** A significant increase in use of combinations was observed in the PP ( $p = 0.006$ ). Moreover, a shift of prescription from  $\beta$ -lactams to fluoroquinolones as initial monotherapy was recorded. Therapies adherent to FADOI recommendations increased by 10.9% in the PP ( $p < 0.001$ ). Therapeutic success improved after implementation of recommendations (73.9 vs 71.5%; OR = 0.83; 95% CI = 0.69-1.00;  $p = 0.049$ ). The difference was particularly evident in Fine class V (58.0 vs 52.5%; OR = 0.71; 95% CI = 0.51-0.98;  $p = 0.036$ ), where a trend towards a lower mortality occurred (23.1 vs 26.3%; OR = 0.71; 95% CI = 0.48-1.05;  $p = 0.090$ ). Therapies compliant with FADOI recommendations showed a higher success rate in both study phases (76.6% vs 70.3%; OR = 0.74; 95% CI = 0.60-0.90;  $p = 0.004$ ). Levofloxacin was the most clinically effective first-cycle therapy with 79.1% of success, the least effective being an antipneumococcal cephalosporin alone with 68.6% (OR = 0.72; 95% CI = 0.51-1.01;  $p = 0.053$ ). Etiologic diagnosis was obtained in less than 12% of patients in both study phases. Mean lengths of hospital stay were 12.2 and 11.9 days in the RP and PP, respectively. **CONCLUSIONS** Implementation of FADOI therapeutic recommendations led to a significantly better outcome in terms of clinical success, especially in more severe cases of CAP. Possibly, more "aggressive" approaches towards implementation may result in further improvement in the overall management of CAP.

\* Corrispondenza:

Ido Iori, Dipartimento di Medicina Interna,  
AO Arcispedale S. Maria Nuova,  
viale Risorgimento 80, 42100 Reggio Emilia,  
e-mail: iori.ido@asmn.re.it

### Introduzione

Nonostante i progressi dell'antibiototerapia, la polmonite comunitaria (*Community-Acquired Pneumonia*, CAP) è ancora oggi caratterizzata da elevata morbilità e frequente

necessità di ricorso all'ospedalizzazione, stimata per l'Italia intorno a 3 casi/1.000 abitanti/anno, a un livello inferiore rispetto a quello di altri Paesi occidentali [1,2]. Nei pazienti anziani, in particolare, la gestione clinica della CAP è frequentemente complicata dalla presenza contemporanea di fattori di rischio e comorbidità. Ciò influenza le caratteristiche eziologiche dell'infezione e la gravità complessiva delle condizioni cliniche dei pazienti, imponendo quindi una particolare attenzione e l'adozione di strategie terapeutiche peculiari [3-5].

La rilevanza clinica della CAP ha indotto autorevoli Società scientifiche a definire e aggiornare periodicamente linee guida per la diagnosi e la terapia di questa grave infezione batterica, fondamentalmente basandosi su criteri epidemiologici e microbiologici: esempi recenti sono le linee guida della *European Respiratory Society* e quelle della *Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society* [6,7]. Pochi, però, sono gli studi che hanno valutato l'impatto dell'aderenza alle linee guida sull'*outcome* clinico in condizioni di *real-life*. Uno studio condotto in Spagna [8] ha evidenziato che l'aderenza alle linee guida sulla polmonite comunitaria dipende principalmente dal tipo di specialità coinvolta nella gestione e dal livello di aggiornamento dei medici prescrittori, e che essa comporta una riduzione dei fallimenti terapeutici e della mortalità. Un secondo studio ha inoltre mostrato che un incremento del 10% nell'aderenza alle linee guida era associato a una riduzione della mortalità (OR = 0,92; IC 95%: 0,82-0,97; p = 0,007) e a un tasso di riospedalizzazione inferiore nei pazienti con polmonite comunitaria [9]. Tuttavia la questione della validazione delle linee guida e del loro impatto nella pratica clinica pone ancora un'importante esigenza conoscitiva, poiché fortemente dipendente dal contesto locale.

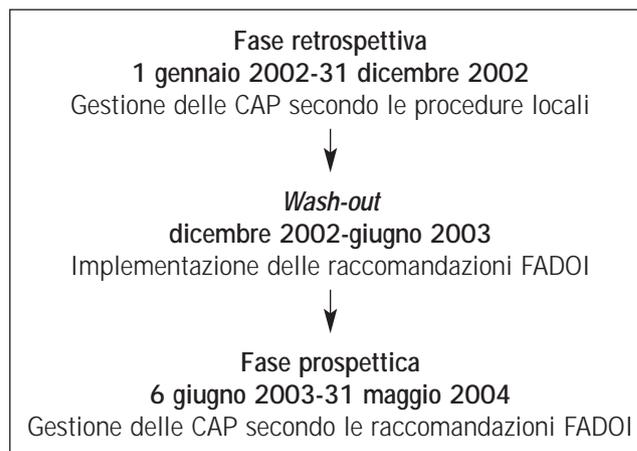
Nel 2002 la Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI) ha promosso la creazione di un gruppo multidisciplinare comprendente internisti ed esperti del settore con competenze specifiche complementari (microbiologiche, infettivologiche, pneumologiche, farmacologiche), al fine di redigere raccomandazioni sulla gestione delle infezioni delle basse vie respiratorie in Medicina Interna, che tenessero conto di documenti simili disponibili in altri Paesi, così come delle peculiarità della realtà italiana [5]. Lo studio *FAST Community-Acquired Pneumonia* (FASTCAP) è stato condotto, pertanto, con lo scopo di valutare gli effetti dell'implementazione delle raccomandazioni FADOI sulla gestione delle CAP nei pazienti ricoverati in reparti di Medicina Interna, principalmente in termini di scelte terapeutiche ed evoluzione clinica.

## Metodi

### Disegno dello studio

FASTCAP è uno studio multicentrico, nazionale, composto di due fasi con un intervallo costituito da un intervento educativo, corrispondente alla divulgazione delle racco-

mandazioni promosse e curate da FADOI sulla gestione delle infezioni respiratorie in Medicina Interna [5]. Lo studio presentava quindi la seguente struttura:



- *Fase Retrospettiva (FR)*: raccolta dati retrospettiva sulla diagnosi e la gestione di tutti i pazienti ricoverati per CAP nei reparti di Medicina Interna nel periodo 1 gennaio-31 dicembre 2002, precedente alla stesura e diffusione delle raccomandazioni FADOI.
- *Intervento educativo* (dicembre 2002-giugno 2003): implementazione delle raccomandazioni FADOI, con pubblicazione e diffusione del documento a tutti gli affiliati alla Società, presentazione nell'ambito del Congresso Nazionale FADOI 2003 e sviluppo di un programma di incontri *ad hoc* con i Centri partecipanti alla ricerca. Le indicazioni diagnostico-terapeutiche essenziali delle raccomandazioni FADOI sono riassunte in **Fig. 1**.
- *Fase Prospettica (FP)*: raccolta dati prospettica relativa a tutti i pazienti ricoverati per CAP nei reparti di Medicina Interna aderenti allo studio, nel periodo giugno 2003-maggio 2004, successiva all'intervento educativo per l'implementazione delle raccomandazioni FADOI.

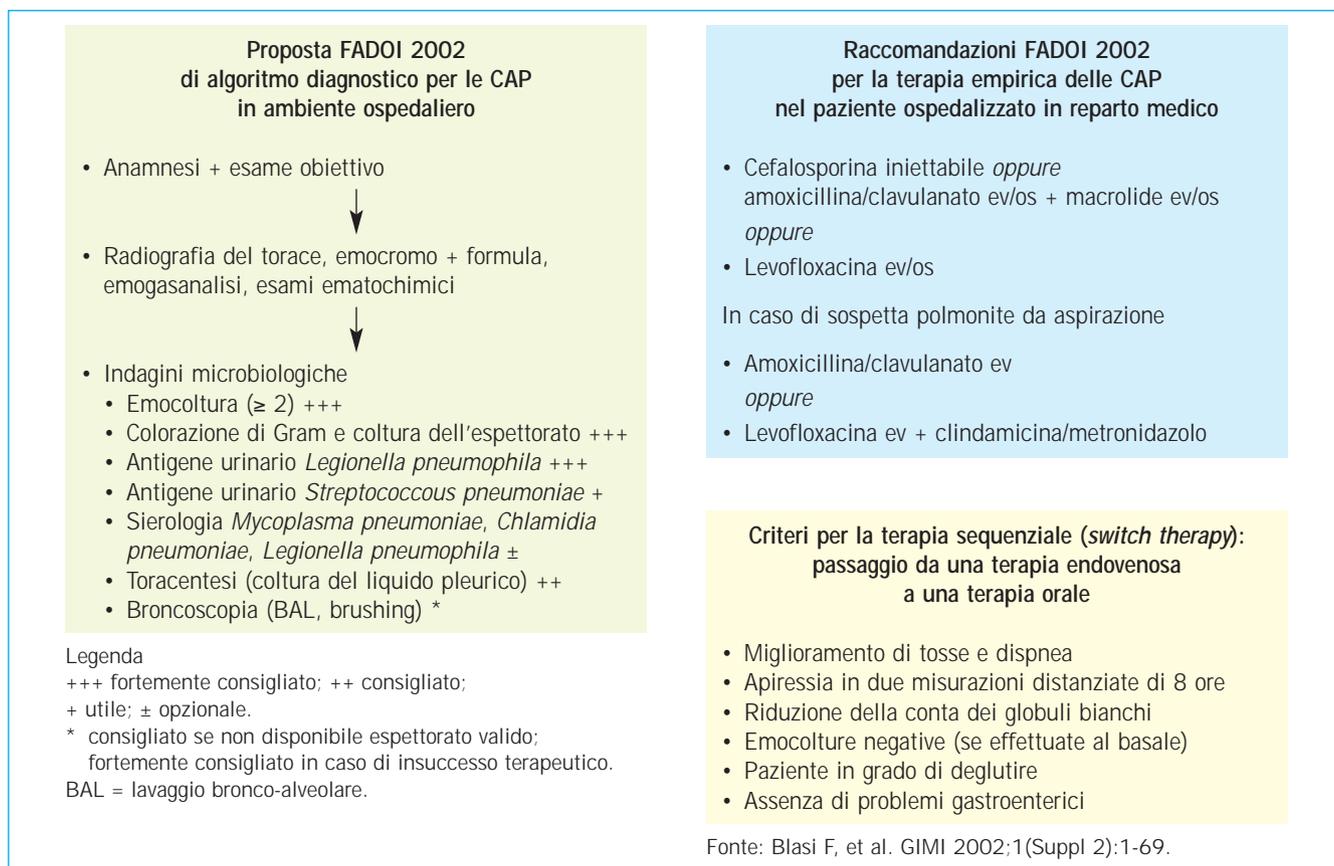
Obiettivi dello studio erano confrontare i protocolli gestionali e l'*outcome* dei pazienti tra le due fasi dello studio. Allo studio hanno partecipato 31 reparti di Medicina Interna appartenenti a 31 Centri ospedalieri distribuiti in tutta Italia (**Fig. 2**).

### Popolazione in studio

Nelle due fasi dello studio sono stati registrati i dati relativi a pazienti di età  $\geq 18$  anni, con diagnosi di CAP (si veda oltre), appartenenti alle classi di gravità IV e V secondo Fine, con l'esclusione dei pazienti in classe V ricoverati direttamente in Unità di Terapia Intensiva [10].

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti affetti da tubercolosi in fase attiva, AIDS oppure con infezioni micotiche o protozoarie.

I pazienti registrati nello studio, o i loro rappresentanti legali, hanno concesso il consenso informato al trattamento dei dati personali e la ricerca è stata autorizzata dai Comitati etici dei Centri partecipanti.



**Figura 1** Raccomandazioni diagnostiche e terapeutiche FADOI – 2002

## Definizioni

La diagnosi di CAP è stata attribuita ai pazienti con infezione acuta delle basse vie respiratorie caratterizzata dalla presenza di un infiltrato polmonare evidente alla radiografia del torace e compatibile con la diagnosi di polmonite, associata a rilievi di conferma all'esame clinico e all'acquisizione dell'infezione in ambiente non ospedaliero [6,7]. Il criterio "successo terapeutico" è stato applicato ai casi con risoluzione dei sintomi della polmonite o con miglioramento e/o ritorno alle condizioni precedenti l'insorgenza di tali sintomi; come "fallimento terapeutico" sono stati invece definiti i casi con peggioramento della sintomatologia o della febbre, o che abbiano richiesto un ulteriore ciclo di antibiotico-terapia. I criteri per il passaggio (*switch*) dalla somministrazione endovenosa a quella orale dello stesso antibiotico (*sequential therapy*) o di un antibiotico diverso, ma con similari caratteristiche farmacologiche (*switch therapy*), erano costituiti da: paziente in grado di deglutire, emocolture negative (se effettuate al basale), temperatura  $\leq 38$  °C (nelle ultime 16 ore), sintomatologia respiratoria in miglioramento, assenza di problemi gastroenterici.

## Raccolta dei dati

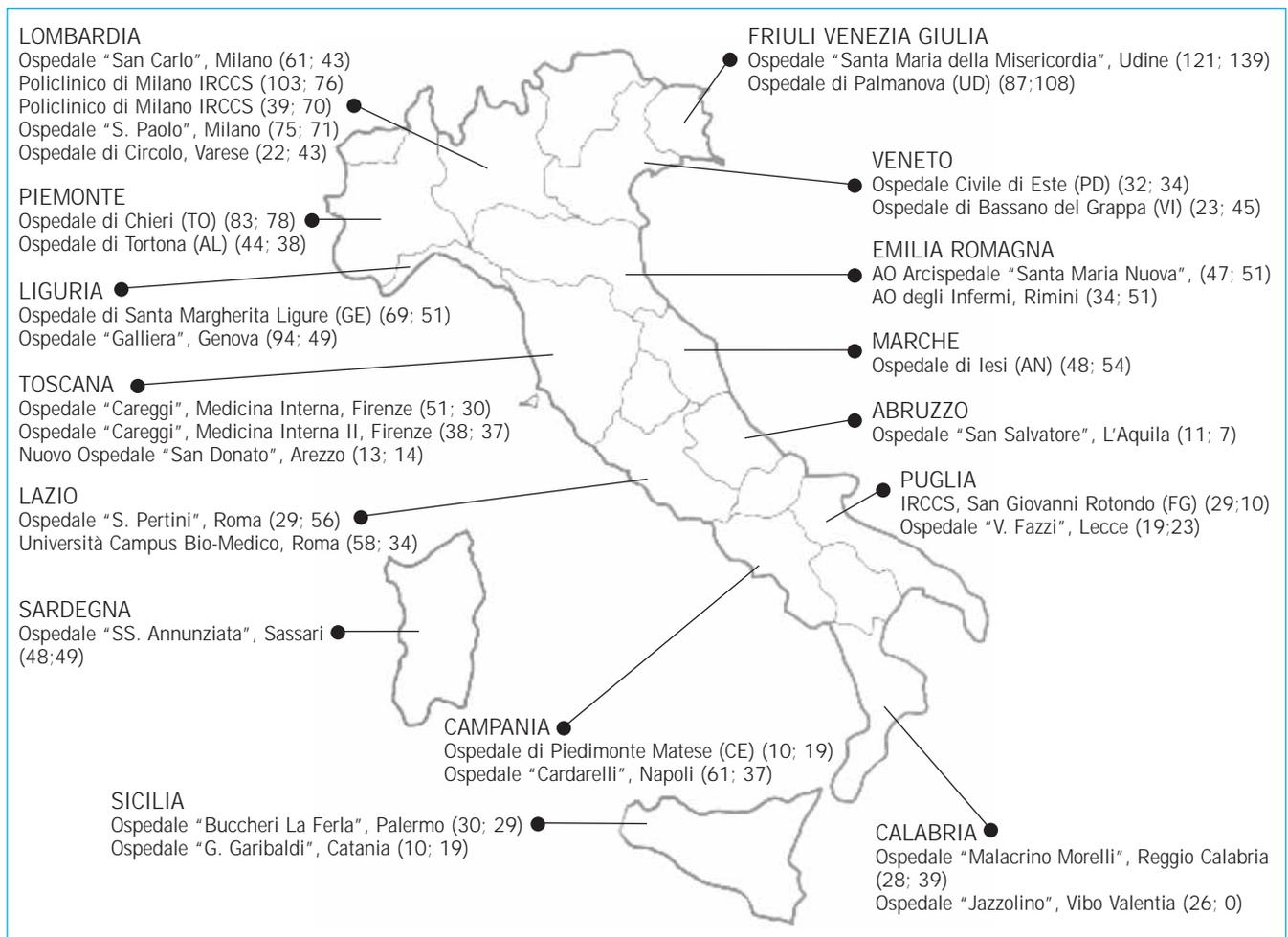
Per ciascun paziente, nelle due fasi, sono stati registrati i dati demografici, anamnestici e le condizioni cliniche, oltre

alla diagnosi eziologica e ai metodi di determinazione della stessa, quando effettuata. In relazione alla terapia antibiotica sono stati riportati le caratteristiche (tipo di farmaco/farmaci, dosi e vie di somministrazione) e gli esiti (successo o fallimento terapeutico con conseguente ricorso a un secondo ciclo di antibiotico-terapia, mortalità intraospedaliera). Venivano registrati, inoltre, ogni modifica della terapia antibiotica relativa al primo e al secondo ciclo di trattamento, il tempo di sfebbramento, il tempo allo *switch* e la durata della degenza ospedaliera.

## Analisi statistica

Obiettivo generale dello studio era valutare il livello di *compliance* dei ricercatori, nella prassi clinica, alle raccomandazioni FADOI, in termini di approccio diagnostico e terapeutico. Le principali variabili di efficacia testate nello studio erano rappresentate dalla risposta clinica (successo/fallimento terapeutico) e dalla mortalità alla fine del primo ciclo di terapia.

I dati sono stati riassunti come percentuali per le variabili categoriche e come media  $\pm$  Deviazione Standard (DS) o mediana per quelle numeriche. Le caratteristiche basali dei pazienti sono state analizzate utilizzando il test del chi-quadrato per le variabili categoriche e l'analisi della varianza per i parametri numerici. Per il confronto tra fasi del tipo di terapia (monoterapia o associazione, terapia aderen-



**Figura 2** Centri partecipanti allo studio FASTCAP suddivisi per area geografica (tra parentesi è riportato il numero dei pazienti arruolati per Centro nella fase retrospettiva e nella fase prospettica dello studio)

te o non aderente alle raccomandazioni FADOI) è stato impiegato il test del chi-quadrato; i risultati sono stati confermati dopo aggiustamento per Centro (come fattore random) mediante regressione logistica.

Per la valutazione dell'*outcome* clinico e della mortalità sono state condotte analisi multivariate con regressione logistica. Le analisi di confronto tra FR e FP sono state aggiustate per i principali fattori prognostici: score di Fine, in intervalli di 10 (da 91-100 a 121-130, classe IV di Fine; da 131-140 a > 200, classe V di Fine) e terapia antibiotica nelle due settimane precedenti il ricovero (sì/no). A questo modello di base è stato quindi aggiunto il tipo di terapia utilizzato nel primo ciclo, classificato come aderente alle raccomandazioni FADOI vs non aderente, come monoterapia vs combinazione, oppure come classi di antibatterico distinte. In base all'approccio *intent-to-treat*, sono state considerate in queste analisi solo le terapie iniziali, prescindere dalla loro durata. Nei modelli comprendenti entrambe le fasi dello studio è stato aggiunto il Centro come fattore random, in modo da bilanciare eventuali differenze nel numero di pazienti osservati in ciascun Centro nelle due fasi. Per ciascuna analisi sono stati calcolati gli

Odds Ratio (OR) con relativi intervalli di confidenza (IC) e i valori di *p* (*Wald chi-square test*), aggiustati per tutti gli altri fattori inclusi nel modello.

Tutti i test erano a due code. Per convenzione, un valore di  $p < 0,05$  è stato considerato statisticamente significativo, di conseguenza gli OR sono stati riportati con intervalli di confidenza al 95% (IC 95%). Per le analisi dell'*outcome* clinico e della mortalità condotte all'interno di sottogruppi (classe di Fine e/o fase dello studio), sono stati riportati gli OR e i valori di *p* corretti per confronti multipli con il metodo di Bonferroni, utilizzando la formula esatta:  $\alpha_{\text{corretto}} = 1 - (1 - \alpha)^k$ , dove *k* è il numero di sottogruppi.

Le analisi statistiche sono state condotte utilizzando il software SAS, versione 8.2.

## Risultati

### Pazienti

Nelle due fasi dello studio, FR e FP, sono stati inclusi rispettivamente 1.443 e 1.404 pazienti affetti da CAP. Secondo

**Tabella 1** Caratteristiche basali dei pazienti osservati nelle due fasi dello studio

Caratteristica	Fase retrospettiva (FR) (N = 1.443)	Fase prospettica (FP) (N = 1.404)
• Et� (media $\pm$ deviazione standard)	79,3 $\pm$ 11,6	79,7 $\pm$ 12,5
• Sesso maschile (%)	57,7	53,4*
• Provenienza (%)		
– domicilio	86,4	86,8
– casa di riposo/residenza assistenziale	13,5	12,7
– non nota	0,1	0,4
• Fumatore o ex fumatore (%)	39,1	41,1
• Immunodepressione (%)	11,2	11,4
• Patologia in anamnesi o in atto (%)		
– patologia cardiovascolare	70,4	72,2
– broncopneumopatia cronica ostruttiva	34,0	35,6
– insufficienza renale	23,8	23,1
– epatopatia cronica	8,1	8,1
– diabete mellito	22,9	21,4
– neoplasia	18,2	16,7
• Pazienti con $\geq$ 2 patologie concomitanti (%)	69,7	67,9
• Antibioticoterapia nei 14 giorni precedenti il ricovero (%)	18,3	18,7
• Classe di Fine (%)		
– classe IV	66,6	65,8
– classe V	33,4	34,2
• Score di Fine (media $\pm$ deviazione standard)	123,6 $\pm$ 26,0	124,2 $\pm$ 27,5

\*  $p = 0,023$  vs FR; le altre differenze non sono statisticamente significative ( $p > 0,05$ ).

un'analisi effettuata in 15 dei 31 reparti di Medicina Interna partecipanti alla ricerca, la casistica oggetto dello studio FASTCAP costituiva circa il 60% del totale dei pazienti con CAP ammessi agli stessi reparti nel periodo *target*.

Nella **Tab. 1** sono riportate le principali caratteristiche demografiche e cliniche delle due popolazioni osservate nel corso della FR e della FP. I due gruppi di pazienti presentavano caratteristiche basali sovrapponibili e contavano un numero elevato di soggetti in et  avanzata: il 74,2% e il 70,6% dei pazienti, rispettivamente per la FR e la FP, avevano un'et  compresa fra 65 e 90 anni, mentre il 16,0% e il 19,2% erano addirittura di et   $>$  90 anni e frequentemente con polipatologie (**Tab. 1**). Il gruppo di pazienti provenienti da strutture residenziali di assistenza e che possono potenzialmente configurare una categoria specifica da un punto di vista eziologico e prognostico era rappresentato da 195 (13,5%) e 179 (12,7%) casi per la FR e la FP rispettivamente [11,12].

### Diagnosi eziologica

L'isolamento e l'identificazione di un microrganismo patogeno da materiale patologico sono stati ottenuti, per entrambe le fasi di studio, nell'11,4% dei pazienti. In particolare, nel 74% e nell'80% dei casi con diagnosi eziologica, per la FR e FP rispettivamente,   stata evidenziata la presenza di un singolo agente patogeno. Per entrambe le fasi di studio i microrganismi identificati con maggiore frequenza sono risultati stafilococchi, streptococchi, enterobatteri, *Pseudomonas aeruginosa* e patogeni atipici. Dal punto di vista della diagnosi eziologica non sono state rile-

vate differenze in funzione della gravit  della polmonite (classe di Fine). Nella maggior parte dei casi i patogeni sono stati isolati da coltura di espettorato (40,9% e 34,7% rispettivamente per le due fasi), con minore frequenza da broncoaspirato (25,7% e 21,0%) e da emocolture (17,5% e 22,7%).

### Primo ciclo di trattamento antibiotico

Confrontando le due fasi di studio, il trattamento antibiotico iniziale   stato condotto con la terapia di combinazione in una percentuale maggiore di casi nella FP rispetto alla FR (45,5% vs 40,4% dei trattamenti;  $p = 0,006$ ), anche se l'impiego della monoterapia   risultato pi  frequente in entrambe le fasi dello studio (**Tab. 2a**). Tale incremento si   manifestato principalmente nei pazienti in classe IV di Fine (46,8% dei trattamenti nella FP vs 40,6% nella FR;  $p = 0,008$ ), mentre un *trend* non significativo di aumento d'uso della terapia di combinazione si   osservato nella FP per i pazienti in classe V di Fine (43,1% vs 40,0%;  $p = 0,37$ ). La terapia di combinazione   stata effettuata utilizzando, nella maggioranza dei casi, due farmaci (soprattutto  $\beta$ -lattamici + macrolidi); l'impiego di tre antibiotici   stato riservato a pochi casi selezionati (1,2% e 0,6% dei pazienti in FR e FP rispettivamente).

Nella **Tab. 2a** sono descritti, in maggior dettaglio, le classi farmacologiche e/o i farmaci prescritti nell'ambito del primo ciclo di antibioticoterapia. Le variazioni pi  evidenti osservate nella fase successiva all'implementazione delle raccomandazioni riguardano, per quanto concerne la monoterapia, un incremento dell'impiego di fluorochinoloni re-

**Tabella 2** Trattamenti iniziali nell'ambito del primo e del secondo ciclo di antibiotico terapia

2a Primo ciclo di antibiotico terapia	Fase retrospettiva (FR) (N = 1.443)	Fase prospettica (FP) (N = 1.404)
Monoterapia (%)	59,6	54,5 *
• Cefalosporina III-IV o carbapenem – ceftriaxone: 49,7% FR; 65,9% FP	24,8	17,9
• Penicillina protetta – amoxicillina/clavulanato: 65,5% FR; 61,8% FP	15,7	15,5
• Fluorochinoloni – levofloxacina: 79,4% FR; 84,9% FP	13,1	17,9
• Altre monoterapie	6,0	3,2
Terapia di combinazione (%)	40,4	45,5 *
• Cefalosporina III-IV o carbapenem + macrolide – ceftriaxone + macrolide: 74,7% FR; 71,2% FP	12,9	13,6
• Penicillina protetta + macrolide – amoxicillina/clavulanato + macrolide: 74,4% FR; 79,7% FP	6,2	12,3
• Fluorochinolone + cefalosporina III-IV o carbapenem – levofloxacina + cefalosporina III-IV o carbapenem: 86,5% FR; 80,0% FP	5,1	7,1
• Altre combinazioni	16,1	12,5
Nota: le percentuali delle terapie sono calcolate sul totale di tutte le terapie nel primo ciclo (FR 1.443, FP 1.404).		
* p = 0,006 vs FR.		
2b Secondo ciclo di antibiotico terapia	Fase retrospettiva (FR) (N = 222)	Fase prospettica (FP) (N = 197)
Monoterapia (%)	50,5	47,7
• Cefalosporina III-IV o carbapenem – imipenem-cilastatina: 37% FR; 42% FP	18,5	12,2
• Penicillina protetta – piperacillina-tazobactam: 53% FR; 50% FP	7,7	9,1
• Fluorochinolone – levofloxacina: 55% FR; 77% FP	18,9	17,8
• Altre monoterapie	5,4	8,6
Terapia di combinazione (%)	49,5	52,3
• Cefalosporina III-IV o carbapenem + macrolide – ceftriaxone + macrolide: 53% FR; 67% FP	6,8	4,6
• Fluorochinolone + $\beta$ -lattamico – levofloxacina + $\beta$ -lattamico: 93% FR; 78% FP	6,8	9,1
• $\beta$ -lattamico + glicopeptide – imipenem-cilastatina + teicoplanina: 60% FR; 50% FP	9,0	8,1
• Altre combinazioni	27,0	30,5
Nota: le percentuali delle terapie sono calcolate sul totale di tutte le terapie nel secondo ciclo (FR 222, FP 197).		

spiratori (levofloxacina in particolare) essenzialmente a scapito delle cefalosporine iniettabili. In riferimento alla terapia di combinazione è stato registrato, nella FP, un sensibile aumento dell'uso di penicillina protetta + macrolide. Il livello di *compliance* alle raccomandazioni FADOI è aumentato significativamente fino al 43,9% nella FP vs il 33,0% nella FR ( $p < 0,001$ ). In particolare la combinazione  $\beta$ -lattamico antipneumococcico + macrolide e la monoterapia con levofloxacina hanno rappresentato rispettivamente il 22,7% e il 15,2% dei trattamenti aderenti alle raccomandazioni FADOI.

Nella **Tab. 3** sono riportate la durata media complessiva della terapia, la durata media delle terapie parenterali e orali, il tempo medio necessario per lo sfebbramento, il tempo medio di raggiungimento dei criteri per un possibile

*switch*. Nel confronto tra FR e FP non si evidenziano differenze rilevanti nei parametri sopra citati. La via di somministrazione parenterale, come atteso in una popolazione di pazienti ospedalizzati, è risultata la più frequentemente utilizzata. In particolare, la monoterapia è stata intrapresa con un farmaco somministrato per via parenterale nell'84,2% dei casi nella FR e nell'87,1% nella FP, mentre un'iniziale terapia di combinazione è stata condotta, nella FR, esclusivamente o parzialmente per via parenterale nel 55,9% e nel 40,8% dei pazienti, e nella FP nel 60,9% e nel 35,7% dei casi.

Nel primo ciclo di terapia, il trattamento iniziale con singolo agente antibiotico è stato modificato nel 22,0% dei pazienti nella FR e nel 31,1% dei pazienti arruolati nella FP, in buona parte per l'implementazione di una *switch the-*

**Tabella 3** Parametri correlati al primo e al secondo ciclo di antibioticotера

Primo ciclo di antibioticotера	Fase retrospettiva (FR) (N = 1.443)	Fase prospettica (FP) (N = 1.404)
Durata complessiva della terapia (giorni, media ± deviazione standard)	9,2 ± 4,6	9,3 ± 4,5
Durata del trattamento parenterale (giorni, media ± deviazione standard)	7,7 ± 4,0	7,4 ± 3,9
Durata del trattamento orale (giorni, media ± deviazione standard)	7,4 ± 4,1	6,7 ± 3,8
Tempo alla defervescenza (giorni, media ± deviazione standard)	3,6 ± 2,7	3,6 ± 2,6
Tempo per il raggiungimento dei criteri di <i>switch</i> (giorni, media ± deviazione standard)	5,5 ± 2,9	5,6 ± 3,1
• Monoterapie iniziali (N)	860	765
– pazienti con modifiche alla monoterapia iniziale [N, (%)]	189 (22,0)	238 (31,1)
– pazienti con <i>switch therapy</i> [N, (%)]	93 (10,8)	151 (19,8)
– pazienti in terapia sequenziale [N, (%)]	86 (10,0)	123 (16,1)*
• Combinazioni iniziali (N)	583	639
– pazienti con modifiche alla combinazione iniziale [N, (%)]	287 (49,2)	361 (56,5)
– pazienti con <i>switch therapy</i> [N, (%)]	75 (12,9)	158 (24,7)
– pazienti in terapia sequenziale [N, (%)]	72 (12,3)	152 (23,8)**
Secondo ciclo di antibioticotера	Fase retrospettiva (FR) (N = 222)	Fase prospettica (FP) (N = 197)
Durata complessiva della terapia (giorni, media ± deviazione standard)	8,7 ± 4,8	8,6 ± 4,7
Durata del trattamento parenterale (giorni, media ± deviazione standard)	7,7 ± 4,2	7,6 ± 4,3
Durata del trattamento orale (giorni, media ± deviazione standard)	7,7 ± 4,0	7,6 ± 3,7
• Monoterapie iniziali (N)	112	94
– pazienti con modifiche alla monoterapia iniziale [N, (%)]	18 (16,1)	9 (9,6)
• Combinazioni iniziali (N)	110	103
– pazienti con modifiche alla combinazione iniziale [N, (%)]	44 (40,0)	50 (48,5)

Nota: nel primo ciclo di terapia sequenziale: levofloxacina 53,5%, amoxicillina/clavulanato 34,9%, altri farmaci 11,6% (FR); levofloxacina 65,0%, amoxicillina/clavulanato 24,4%, altri farmaci 10,6% (FP).

\* p < 0,001 vs FR.

\*\* p < 0,001 vs FR.

*rapy* dopo un tempo medio di circa 5,5 giorni. Il passaggio dalla forma parenterale a quella orale dello stesso farmaco (terapia sequenziale) si è verificato complessivamente nel 10,0% dei pazienti durante la FR e nel 16,1% durante la FP (p < 0,001), principalmente con levofloxacina (53,5% FR; 65,0%, FP) o amoxicillina/clavulanato (34,9% FR; 24,4%, FP), e con relativa maggiore frequenza nei pazienti in classe IV di Fine. Sempre nell'ambito del primo ciclo di terapia, modifiche nel trattamento iniziale di combinazione sono state registrate in oltre la metà dei pazienti, essenzialmente per interruzione o sostituzione di un singolo componente della combinazione. Anche in questo caso la terapia sequenziale (di uno o entrambi i farmaci) è stata impiegata con maggiore frequenza nella FP (23,8% vs 12,3% nella FR; p < 0,001) e soprattutto nei pazienti in classe IV di Fine.

Nella FP dello studio è stato chiesto agli sperimentatori di indicare le ragioni della scelta terapeutica adottata. Nel 17,3% dei casi la scelta era correlata a condizioni cliniche o terapeutiche concomitanti (insufficienza renale o epatica, allergia, possibili interazioni farmacologiche ecc.); nell'11,1% dei casi era di carattere empirico; nel 10,6% derivante dall'applicazione di linee guida; nell'8,2% da condizioni cliniche non specificate e nell'1,6% dei casi la scelta della terapia antibiotica era mirata, vale a dire associata all'isolamento di un microrganismo patogeno (e relativo antibiogramma).

## Secondo ciclo di trattamento antibiotico

Nel 15,4% dei casi (N = 222) durante la FR e nel 14,0% dei casi (N = 197) durante la FP è stato somministrato un secondo ciclo di terapia antibiotica; la durata media dello stesso è stata di 8,7 ± 4,8 giorni e di 8,6 ± 4,7 giorni nella FR e nella FP, rispettivamente. Il ricorso a un ulteriore ciclo di trattamento è stato tendenzialmente più frequente per le polmoniti più gravi (classe V di Fine) in entrambe le fasi di studio (20,3% vs 12,9% rispettivamente nelle classi V e IV di Fine nella FR; 18,1% vs 11,9% rispettivamente nella FP).

Anche nell'ambito del secondo ciclo, la terapia di combinazione è stata utilizzata in percentuale lievemente più elevata (non statisticamente significativa) nella FP rispetto alla FR (52,3% vs 49,5%). La terapia combinata, nel secondo ciclo di trattamento, è stata condotta utilizzando un ampio ventaglio di possibili associazioni, principalmente con due antibiotici, in relazione al precedente insuccesso terapeutico e all'opportunità di prevedere un allargamento dello spettro antibatterico comprendente microrganismi Gram-positivi o Gram-negativi di difficile trattamento: le combinazioni più frequenti sono risultate imipenem-cilastatina + teicoplanina e la classica associazione ceftriaxone-claritromicina (**Tab. 2b**). La somministrazione contemporanea di tre antibiotici, nel contesto del secondo ciclo di antibioticotера, è stata registrata nel 5,0% dei casi du-

rante la FR e nel 3,6% nella FP. Tra le monoterapie si riscontra un ampio uso di fluorochinoloni e carbapenemici sia nella FR sia nella FP (Tab. 2b). Nel corso del secondo ciclo di trattamento antibiotico, la monoterapia iniziale è stata modificata nel 16,1% dei pazienti nella FR e nel 9,6% nella FP, mentre modifiche a carico della terapia di combinazione sono state effettuate, per le due fasi dello studio, nel 40,0% e nel 48,5% dei casi (Tab. 3).

### Evoluzione clinica

Nella Tab. 4 sono riassunti i principali risultati in termini di *outcome* dopo il primo ciclo di antibiotico-terapia: nella casistica complessiva il successo terapeutico è stato più frequente nella FP (73,9% vs 71,5%, aggiustando per i fattori di rischio: OR = 0,83; IC 95%: 0,69-1,00; p = 0,049). Tale differenza appare correlata a un miglioramento della risposta clinica nei pazienti in classe V di Fine (58,0% vs 52,5%, aggiustando per i fattori di rischio: OR = 0,71; IC 95%: 0,51-0,98; p = 0,036, corretti secondo Bonferroni), nei quali si osserva anche una tendenza alla riduzione della mortalità (23,1% vs 26,3%, aggiustando per i fattori di rischio: OR = 0,71; IC 95%: 0,48-1,05; p = 0,09, corretti secondo Bonferroni).

Sempre nel gruppo di pazienti in classe V di Fine è stato altresì documentato nella FP, in relazione al secondo ciclo di antibiotico-terapia, un incremento dei successi terapeutici simile a quanto osservato nel primo ciclo, per quanto non statisticamente significativo dato il ridotto numero di pazienti che hanno ricevuto un secondo ciclo (61,6% vs 53,1%; OR = 0,70; IC 95%: 0,36-1,38; p = 0,43, corretti secondo Bonferroni).

L'“insuccesso terapeutico” risultava attribuibile a intolleranza alla terapia antibiotica nel 2,4% e 2,5% dei casi (FR e FP, rispettivamente) durante il primo ciclo di trattamento; i rimanenti motivi di fallimento erano la persistenza o il peggioramento dei sintomi o l'esito fatale. Nel secondo ciclo di antibiotico-terapia la percentuale di fallimenti correlati a effetti indesiderati da farmaco è stata dell'1,6% nella FR, mentre tale fenomeno non è stato riportato in alcun caso nella FP.

Le terapie di combinazione sembrano, in generale, apportare un beneficio, in termini di riduzione della mortalità, rispetto alle monoterapie, in particolare nella FP e nella classe V di Fine (Tab. 4).

Aggregando i dati per livello di *compliance* della terapia antibiotica rispetto agli orientamenti FADOI, ovvero aderente (principalmente  $\beta$ -lattamico antipneumococcico +

**Tabella 4** *Outcome* dei pazienti dopo il primo ciclo di antibiotico-terapia: analisi multivariata

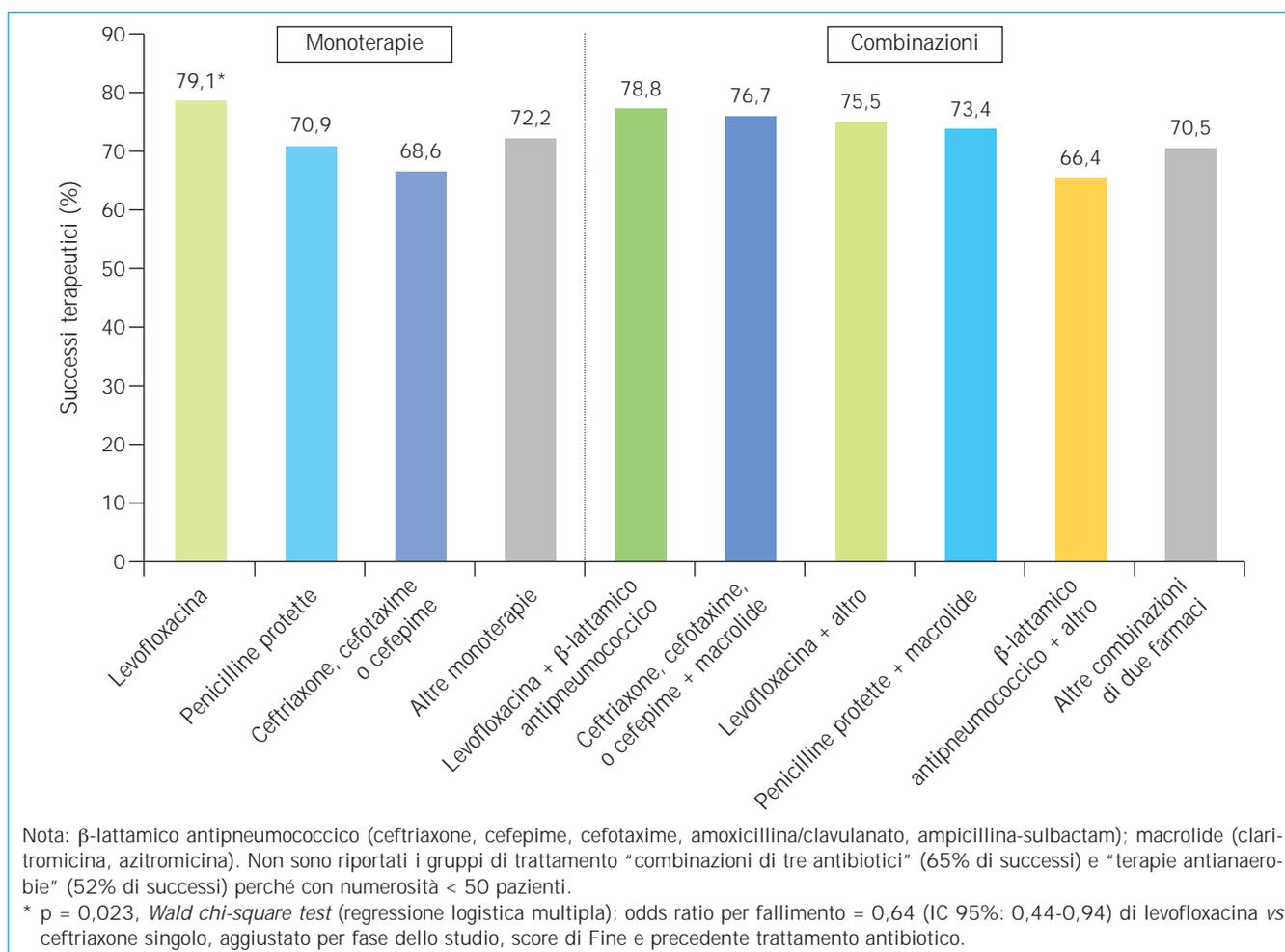
		Confronto	Evento (%)	Odds ratio (IC 95%)*	p*
• Casistica complessiva					
Successo terapeutico	Fase prospettica vs fase retrospettiva		73,9 vs 71,5	0,83 (0,69-1,00) <sup>a</sup>	0,049 <sup>a</sup>
	Combinazione vs monoterapia (FR)		70,6 vs 72,2	1,02 (0,77-1,35) <sup>b</sup>	0,99 <sup>b</sup>
	Combinazione vs monoterapia (FP)		75,2 vs 72,8	0,92 (0,69-1,22) <sup>b</sup>	0,75 <sup>b</sup>
Mortalità	Fase prospettica vs fase retrospettiva		11,5 vs 12,4	0,81 (0,63-1,06) <sup>a</sup>	0,12 <sup>a</sup>
	Combinazione vs monoterapia (FR)		11,8 vs 12,8	0,82 (0,56-1,22) <sup>b</sup>	0,47 <sup>b</sup>
	Combinazione vs monoterapia (FP)		9,4 vs 13,3	0,67 (0,45-0,99) <sup>c</sup>	0,04 <sup>c</sup>
• Classe di Fine IV					
Successo terapeutico	Fase prospettica vs fase retrospettiva		82,1 vs 81,1	0,94 (0,71-1,26) <sup>a</sup>	0,88 <sup>a</sup>
	Combinazione vs monoterapia (FR)		80,7 vs 81,4	1,03 (0,67-1,58) <sup>b</sup>	0,99 <sup>b</sup>
	Combinazione vs monoterapia (FP)		81,6 vs 82,5	1,07 (0,69-1,66) <sup>b</sup>	0,99 <sup>b</sup>
Mortalità	Fase prospettica vs fase retrospettiva		5,5 vs 5,4	1,03 (0,63-1,69) <sup>a</sup>	0,99 <sup>a</sup>
	Combinazione vs monoterapia (FR)		5,6 vs 5,3	1,07 (0,52-2,21) <sup>b</sup>	0,99 <sup>b</sup>
	Combinazione vs monoterapia (FP)		6,0 vs 5,1	1,21 (0,58-2,50) <sup>b</sup>	0,95 <sup>b</sup>
• Classe di Fine V					
Successo terapeutico	Fase prospettica vs fase retrospettiva		58,0 vs 52,5	0,71 (0,51-0,98) <sup>a</sup>	0,036 <sup>a</sup>
	Combinazione vs monoterapia (FR)		50,3 vs 54,0	1,02 (0,63-1,65) <sup>b</sup>	0,99 <sup>b</sup>
	Combinazione vs monoterapia (FP)		61,8 vs 55,1	0,76 (0,47-1,23) <sup>b</sup>	0,50 <sup>b</sup>
Mortalità	Fase prospettica vs fase retrospettiva		23,1 vs 26,3	0,71 (0,48-1,05) <sup>a</sup>	0,09 <sup>a</sup>
	Combinazione vs monoterapia (FR)		24,3 vs 27,7	0,76 (0,44-1,31) <sup>b</sup>	0,60 <sup>b</sup>
	Combinazione vs monoterapia (FP)		16,4 vs 28,2	0,50 (0,28-0,90) <sup>b</sup>	0,013 <sup>b</sup>

\* Regressione logistica multipla; le analisi nei sottogruppi (classi di Fine e fasi) sono aggiustate per il numero di confronti con il metodo di Bonferroni.

<sup>a</sup> Odds ratio per fallimento o decesso nella fase prospettica vs la fase retrospettiva e corrispondente valore di p (*Wald chi-square test*), aggiustati per score di Fine, trattamento antibiotico nelle due settimane precedenti e Centro (effetto random); le analisi nei sottogruppi (classi di Fine) sono aggiustate per il numero di confronti con il metodo di Bonferroni.

<sup>b</sup> Odds ratio per fallimento o decesso con la terapia di combinazione vs la monoterapia e corrispondente valore di p (*Wald chi-square test*), aggiustati per score di Fine e trattamento antibiotico nelle due settimane precedenti.

<sup>c</sup> Odds ratio per fallimento o decesso con la terapia di combinazione vs la monoterapia e corrispondente valore di p (*Wald chi-square test*), aggiustati per trattamento antibiotico nelle due settimane precedenti; non aggiustati per score di Fine a causa di una significativa interazione con la terapia.



**Figura 3** Percentuale di successi terapeutici per tipo di trattamento iniziale, globalmente valutata durante le fasi di studio retrospettiva e prospettica

macrolide e levofloxacina singola) vs non aderente (altre combinazioni e monoterapie), l'*outcome* (successo terapeutico) è significativamente migliore, in entrambe le fasi dello studio, nei pazienti con terapia aderente (76,6% vs 70,3%;  $p = 0,004$ ; OR = 0,74; IC 95%: 0,60-0,90, dopo aggiustamento per i principali fattori di rischio prognostici e per la fase). Anche la mortalità appare ridotta nel gruppo con terapia aderente alle raccomandazioni terapeutiche FADOI rispetto ai pazienti con terapia non aderente (9,8% vs 13,3%), seppure tale differenza non risulti statisticamente significativa (OR = 0,77; IC 95%: 0,58-1,04;  $p = 0,082$ , aggiustando per fase e fattori di rischio).

Riguardo agli esiti osservati in relazione agli schemi di trattamento più frequentemente utilizzati, nell'ambito del primo ciclo di trattamento levofloxacina e levofloxacina + β-lattamico antipneumococcico hanno mostrato le percentuali più elevate di successo clinico (79,1% e 78,8% rispettivamente, aggregando i dati delle due fasi), seguite da cefalosporina antipneumococcica + macrolide (76,7%). La monoterapia con cefalosporina antipneumococcica ha invece mostrato l'esito meno favorevole (68,6%), significativamente inferiore a quello del *best performer* (OR = 0,64; IC 95%: 0,44-0,94;  $p = 0,023$ ). In Fig. 3 sono riportate le

percentuali di successo terapeutico per gli schemi di trattamento più frequentemente utilizzati nelle due fasi dello studio.

Sempre nell'ambito del primo ciclo di terapia, la mortalità nella FP era inferiore con β-lattamico + macrolide (8,4%) o con levofloxacina (9,1%) rispetto al β-lattamico antipneumococcico singolo (16,0%) e alle altre terapie impiegate in entrambe le fasi dello studio, sebbene tali differenze non siano risultate statisticamente significative.

Un livello più elevato di gravità secondo Fine ha identificato, come atteso, pazienti a prognosi più infausta, con una mortalità complessiva nelle due fasi del 5,5% nella classe IV e del 24,7% nella classe V ( $p < 0,001$ ) per il primo ciclo di terapia, e rispettivamente del 15,4% e del 36,2% ( $p < 0,001$ ) per il secondo ciclo di terapia. Esaminando i singoli fattori che contribuiscono allo score di Fine, la mortalità è risultata significativamente più elevata negli anziani (in particolare negli ultranovantenni), nei soggetti provenienti da residenza assistenziale, nei pazienti con insufficienza renale e con neoplasia polmonare.

La mortalità globale, dopo entrambi i cicli di trattamento, è apparsa lievemente inferiore nella FP (15,2%) rispetto alla FR (16,0%).

**Tabella 5** Outcome dei pazienti dopo il primo e il secondo ciclo di antibiotico terapia, confronto tra fase prospettica e fase retrospettiva: analisi multivariata

	Fase prospettica vs Fase retrospettiva Evento (%)	Odds ratio (IC 95%)*	p*
• Casistica complessiva			
– successo terapeutico	83,6 vs 82,4	0,82 (0,65-1,03)	0,084
– mortalità	15,2 vs 16,0	0,83 (0,66-1,06)	0,13
• Classe di Fine IV			
– successo terapeutico	91,1 vs 92,0	1,12 (0,75-1,68)	0,77
– mortalità	7,9 vs 6,9	1,18 (0,76-1,82)	0,61
• Classe di Fine V			
– successo terapeutico	69,1 vs 63,3	0,66 (0,47-0,94)	0,02
– mortalità	29,2 vs 34,2	0,67 (0,47-0,96)	0,026

\* Regressione logistica multipla: odds ratio per fallimento o decesso nella fase prospettica vs la fase retrospettiva e corrispondente valore di p (Wald chi-square test), aggiustati per score di Fine, trattamento antibiotico nelle due settimane precedenti e Centro (effetto random); le analisi nei sottogruppi (classi di Fine) sono aggiustate per il numero di confronti con il metodo di Bonferroni.

Nella **Tab. 5** è riportato l'outcome complessivo dopo il primo e il secondo ciclo di terapia.

### Esiti farmacoeconomici

La durata media della degenza ospedaliera è risultata simile nella FR ( $12,2 \pm 8,5$  giorni) e nella FP ( $11,9 \pm 7,9$  giorni). Le durate della degenza per classe di Fine erano:  $12,5 \pm 8,2$  giorni (Fine IV) e  $11,6 \pm 9,1$  giorni (Fine V) nella FR;  $11,8 \pm 7,9$  giorni (Fine IV) e  $12,0 \pm 8,1$  giorni (Fine V) nella FP. La prosecuzione della terapia antibiotica dopo la dimissione è stata effettuata in circa la metà dei casi (47,0% nella FR e 50,4% nella FP), per una durata media prevista di  $6,8 \pm 2,5$  e  $6,5 \pm 2,6$  giorni per la FR e la FP, rispettivamente.

La monoterapia è stata indicata per la prosecuzione post-dimissione molto più frequentemente della terapia di combinazione (86,8% per la FR e 82,9% per la FP). In gran parte dei casi la via di somministrazione prevista era quella orale, e rispetto ai singoli farmaci prescritti levofloxacina è stata la molecola più impiegata, seguita da amoxicilina/clavulanato, claritromicina e ciprofloxacina.

### Discussione

Nei Paesi industrializzati la polmonite costituisce un'infezione relativamente frequente nella popolazione generale, con morbilità e mortalità considerevoli soprattutto nei pazienti in età avanzata e con importanti riflessi da un punto di vista sociosanitario. Negli Stati Uniti e in Europa questa malattia si attesta come la sesta causa complessiva di morte e come la prima causa di decesso per infezione [13]. In Italia, in base ai dati del progetto Minerva/FADOI (anno 2000) [14], le CAP sono risultate la causa del 37% dei ricoveri nelle strutture complesse di Medicina Interna.

Dal rilievo del fenomeno deriva la disponibilità di linee guida elaborate e periodicamente aggiornate da autorevoli istituzioni scientifiche, ma piuttosto carenti sono in lette-

ratura le esperienze che valutino l'aderenza, nella prassi clinica, alle indicazioni delle linee guida stesse, così come l'impatto della loro implementazione in termini di outcome clinico [15]. Due studi, uno spagnolo e l'altro americano, hanno evidenziato come l'aderenza alle linee guida sulla gestione della polmonite comunitaria possa contribuire a ridurre la mortalità e il ricorso all'ospedalizzazione [8,9].

Lo studio FASTCAP, condotto attraverso una rilevazione di dati precedente e successiva all'implementazione delle raccomandazioni FADOI, grazie all'elevato numero di pazienti arruolati e alla distribuzione geografica dei Centri partecipanti, può fornire un quadro sostanzialmente rappresentativo della realtà clinica italiana, così come del possibile impatto sulla gestione delle CAP nei pazienti ricoverati in Medicina Interna alla luce delle indicazioni nazionali FADOI pubblicate nel 2002 [5].

Un primo rilievo di carattere epidemiologico derivante dall'indagine è costituito dall'età media elevata osservata nella popolazione in studio, associata alla frequenza di comorbilità (anche multiple) e al conseguente ricorso a politerapie. La presenza di patologie concomitanti quali l'insufficienza cardiaca congestizia, le broncopneuropatie croniche ostruttive, il diabete mellito, le neoplasie e le condizioni di immunodepressione sono noti fattori di rischio che influenzano sia la suscettibilità all'infezione sia l'evoluzione stessa della malattia [16-18]. L'elevata frequenza di comorbilità (solo il 6-7% della casistica dello studio ne era esente) richiede al clinico una particolare attenzione nella gestione del caso, così come nell'impostazione della terapia antibiotica, che deve tenere conto, oltre che dei probabili patogeni in causa in questa categoria di pazienti, anche delle possibili interazioni farmacologiche con le terapie concomitanti frequentemente utilizzate.

Un dato sociosanitario di interesse registrato nell'ambito dello studio FASTCAP riguarda l'appropriatezza del ricorso al ricovero dei pazienti in relazione alla gravità della malattia. In generale, in Italia, l'ospedalizzazione dei pazienti con CAP risulta sensibilmente inferiore a quella di altri Paesi [19,20]. In un'analisi condotta su 15 Centri partecipanti al

FASTCAP, è comunque emerso che circa il 40% dei pazienti con CAP ospedalizzati durante i due periodi dello studio non apparteneva alle classi IV e V di Fine, per le quali è indicato il ricovero ospedaliero.

L'età media avanzata dei pazienti può avere, inoltre, influenzato un altro significativo risultato dello studio. Nello studio FASTCAP, infatti, sia nella FR sia nella FP, circa un terzo dei pazienti apparteneva alla classe più alta di gravità secondo Fine (classe V), categoria considerata a elevato rischio di mortalità e candidata al ricovero presso l'Unità di Terapia Intensiva. In realtà la presenza di una quota così elevata di pazienti in classe V e l'ospedalizzazione presso un reparto di degenza ordinaria in Medicina Interna possono essere spiegate da un punto di vista sia metodologico, in quanto l'età contribuisce in misura rilevante alla determinazione dello score di Fine, sia strutturale, in relazione alle disponibilità limitate di posti letto di Terapia Intensiva e alla loro assegnazione preferenziale a pazienti post-traumatici o postchirurgici.

### Antibioticoterapia e aderenza agli orientamenti terapeutici FADOI

Il principale risultato dello studio FASTCAP è rappresentato dalle variazioni nell'atteggiamento prescrittivo dell'antibioticoterapia, in conseguenza dell'implementazione delle raccomandazioni nazionali FADOI, osservate presso le Medicine Interne partecipanti allo studio. A queste modifiche di trattamento farmacologico si sono associati in termini clinici, in particolare in relazione al ciclo iniziale di terapia, un incremento delle risposte terapeutiche favorevole e una tendenza alla riduzione della mortalità, soprattutto nelle forme di polmonite più gravi. Nel dettaglio, coerentemente con le indicazioni delle raccomandazioni FADOI, nella FP dello studio si sono osservati, da un lato, un incremento nell'impiego di combinazioni "appropriate" (per esempio  $\beta$ -lattamine + macrolide) – anche se il ricorso ad altri tipi di combinazione è comunque stato effettuato in oltre la metà dei casi – e, dall'altro, un aumento nell'uso della monoterapia con levofloxacina, essenzialmente a scapito delle terapie con sola  $\beta$ -lattamina o penicillina protetta (**Tab. 2**). La monoterapia (in prevalenza con farmaci ad ampio spettro) ha, globalmente, avuto una percentuale di utilizzo più elevata, a prescindere dalla gravità della CAP o dalla presenza di comorbilità, rispetto alla terapia di combinazione. Il livello globale di *compliance* alle raccomandazioni terapeutiche FADOI è apparso significativamente aumentato nella FP, con un incremento pari al 10,9%.

È opportuno rilevare che l'indicazione riguardante la combinazione  $\beta$ -lattamina + macrolide e la monoterapia con levofloxacina è comune alle principali linee guida internazionali ed è stata recentemente confermata, con grado di raccomandazione e livello di evidenza elevato, dal documento di consenso elaborato dalla *Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society* [7]. Le stesse linee guida prevedono anche l'impiego della combina-

zione fluorochinolone respiratorio +  $\beta$ -lattamico antipneumococcico nei pazienti con CAP ricoverati in area critica.

### Outcome

Come plausibile da un punto di vista biologico, i pazienti in classe V di Fine hanno presentato, in entrambe le fasi dello studio, percentuali di fallimento terapeutico e di mortalità significativamente superiori rispetto al gruppo Fine IV, in relazione sia al primo sia al secondo ciclo di antibiotico-terapia. Peraltro, proprio nella categoria dei pazienti in classe V di Fine, è stato osservato il miglioramento prognostico più sensibile nella fase successiva all'implementazione delle raccomandazioni nazionali, anche in questo caso per entrambi i cicli terapeutici (**Tabb. 4 e 5**). Tale risultato potrebbe essere correlato all'esistenza di un più ampio margine di intervento/miglioramento prognostico in questi pazienti, in relazione a un'ottimizzazione del trattamento farmacologico, con un più vasto utilizzo di combinazioni e monoterapie aderenti alle raccomandazioni FADOI, e più in generale della gestione del paziente. Anche un recente studio prospettico ha peraltro indicato come il beneficio della terapia di combinazione, in termini di sopravvivenza, fosse evidente nei pazienti con polmonite più grave, batteriemia, e simili conclusioni sono derivate altresì da una revisione sistematica della letteratura effettuata dal gruppo Cochrane riguardante il trattamento delle polmoniti con antibiotici attivi anche sui patogeni atipici [21,22].

Pur con i limiti di uno studio osservazionale, all'interno del gruppo di farmaci utilizzati in monoterapia levofloxacina ha presentato, nel primo ciclo di trattamento, un'efficacia tendenzialmente superiore alle altre principali monoterapie, in termini sia di successo terapeutico sia di riduzione della mortalità, e risultati confrontabili con quelli delle principali terapie di combinazione (**Fig. 3**). Tale rilievo sembra ulteriormente supportare l'indicazione all'impiego di questo fluorochinolone respiratorio, attualmente presente nelle raccomandazioni italiane e internazionali con indicazione all'uso in monoterapia nei pazienti ricoverati in reparti medici, e in combinazione con  $\beta$ -lattamico antipneumococcico (ceftriaxone, cefotaxime, amoxicillina/clavulanato) nei pazienti con polmonite grave e/o ricoverati nei reparti critici [7,23,24].

Di fatto, l'aderenza alle raccomandazioni terapeutiche FADOI sembra aver determinato un impatto positivo sul miglioramento dell'*outcome* (in termini sia di successo terapeutico che di mortalità) nella FP. Tuttavia è possibile che altri fattori correlati all'antibioticoterapia, che non sono stati stimati nelle analisi dei dati (per esempio più corretti dosaggi, più idonee vie di somministrazione, più adeguate durate della terapia ecc.), abbiano contribuito al miglioramento dell'*outcome* globale.

### Durata della terapia

Oltre che in relazione al tipo di trattamento farmacologico da utilizzare, l'antibioticoterapia delle CAP presenta altri

aspetti meritevoli di un'approfondita valutazione. In primo luogo, la durata della terapia della polmonite non è ben codificata. In genere viene indicato un periodo di trattamento di 7-14 giorni, e nello studio FASTCAP la durata media complessiva del primo ciclo di terapia, sia nella FR che nella FP, è risultata di circa  $9 \pm 4$  giorni. Alcune recenti indicazioni sembrano supportare il concetto dell'effettuazione di cicli di trattamento abbreviati, ai massimi dosaggi terapeutici possibili, con l'obiettivo di aumentare la *compliance* alla terapia, contenere lo sviluppo di fenomeni di resistenza, ridurre l'incidenza di effetti indesiderati, così come i costi del trattamento. Seppur concettualmente interessante, tale approccio appare tuttavia necessitare al momento di conferme e verifiche cliniche, per quanto può riguardare sia la selezione dei pazienti sia il tipo di terapia eventualmente più adatto [25,26].

Un ulteriore elemento di valutazione concerne la possibilità di effettuare, in presenza di un miglioramento clinico, una terapia *switch* con l'obiettivo, a parità di efficacia, di ridurre i tempi di ospedalizzazione e quindi i costi del trattamento e con la possibilità, inoltre, di migliorare la qualità di vita del paziente. A titolo indicativo, nello studio FASTCAP, nel corso del primo ciclo di trattamento le condizioni cliniche che avrebbero permesso uno *switch* si sono raggiunte in media dopo  $5 \pm 3$  giorni di terapia. Nel nostro studio, nel contesto del ciclo iniziale di trattamento, l'impiego della *switch therapy* è cresciuto nella FP, sia nel caso della monoterapia sia nel caso della terapia di combinazione (dal 10,0% al 16,1% e dal 12,3% al 23,8%, rispettivamente). Questo andamento sembra rispecchiare un'evoluzione culturale in tale direzione, promossa dalla presenza di dati di letteratura favorevoli e dalla disponibilità di farmaci con entrambe le formulazioni farmaceutiche, che rendono pertanto possibile realizzare una prosecuzione della terapia senza modifica alcuna dello spettro antibatterico e/o delle caratteristiche cinetico-dinamiche (terapia sequenziale), soprattutto nei pazienti in classe IV di Fine [27,28]. Inoltre, studi recenti indicano che è possibile effettuare il passaggio alla somministrazione orale più precocemente, vale a dire al raggiungimento della stabilizzazione clinica del paziente, definita dalla normalizzazione di alcuni parametri (tra cui pressione sanguigna, battito cardiaco, frequenza respiratoria, saturazione di ossigeno, sfebbramento, abilità nel deglutire, status mentale normale) [29]. È plausibile, quindi, che una più estesa e tempestiva applicazione della terapia sequenziale possa in futuro ridurre i tempi di degenza ospedaliera, che nello studio FASTCAP non si sono modificati nella FP (mediana 11 giorni circa) e sono rimasti nell'ordine delle stime 1999 del Ministero della Sanità italiano [30].

Infine, un ulteriore spunto di riflessione deriva dall'ampio ricorso alla prosecuzione della terapia dopo la dimissione, prescritto in circa la metà dei pazienti e con una durata media di circa una settimana. Tale dato appare almeno in parte sorprendente, considerato che in un numero molto elevato di pazienti l'infezione era stata curata durante l'ospedalizzazione e che la terapia postdimissione avveniva

spesso alcuni giorni dopo il raggiungimento del successo terapeutico: è plausibile che questo comportamento rifletta la tendenza del medico a garantire una "copertura" estesa per un paziente spesso "fragile", di età avanzata e con frequenti comorbidità.

## Diagnosi di laboratorio

Un aspetto critico nella gestione del paziente con CAP è rappresentato dalla possibilità di effettuare una diagnosi eziologica. Nello studio FASTCAP l'identificazione dei microrganismi responsabili dell'infezione è stata raggiunta in meno del 12% dei casi, senza variazione nelle due fasi. Tale basso valore rende inappropriata un'analisi di quanto ottenuto in termini patogenetici e/o epidemiologici e verosimilmente ne spiega la divergenza (*Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* sono stati i microrganismi più frequentemente documentati) rispetto al profilo eziologico noto per le CAP trattate in ambiente ospedaliero. Tuttavia i dati eziologici relativi alla popolazione anziana affetta da CAP, in particolare se proveniente da strutture residenziali di assistenza, evidenziano una presenza rilevante di bacilli Gram-negativi aerobi e *S. aureus* [24,31]. Tale riscontro sembra, inoltre, conseguente alle difficoltà a eseguire gli esami microbiologici in tanti ospedali italiani, per cui una corretta diagnosi eziologica viene verosimilmente effettuata nelle condizioni cliniche più gravi.

Benché la percentuale di diagnosi eziologica rilevata nello studio vada considerata non tanto in termini assoluti e in riferimento alla popolazione totale dei pazienti con CAP, quanto rispetto ai casi nei quali è indicato un atteggiamento diagnostico più aggressivo, è presumibile che una più decisa applicazione delle raccomandazioni possa incrementare la frequenza di identificazione dei microrganismi patogeni.

## Conclusioni

Lo studio FASTCAP ha fornito un'ampia e rappresentativa *survey* sulla gestione, in Italia, delle CAP gravi ospedalizzate in Medicina Interna, nella fase precedente e successiva all'implementazione delle raccomandazioni nazionali elaborate da un gruppo multidisciplinare di esperti promosso dalla FADOI. L'intervento educativo di divulgazione delle raccomandazioni si è accompagnato a un'evoluzione dell'atteggiamento terapeutico, coerentemente con quanto indicato dalle raccomandazioni, mentre non si sono osservate variazioni apprezzabili dal punto di vista del raggiungimento di una diagnosi eziologica.

Nella fase di studio successiva all'implementazione delle raccomandazioni si sono registrati un aumento significativo dei successi terapeutici e una tendenza alla riduzione della mortalità dopo il termine del primo ciclo di antibiotico-terapia, in particolare nella categoria di pazienti nella classe più elevata di gravità. Gli effetti derivanti dall'incremento di *compliance* alle raccomandazioni terapeutiche

FADOI nella FP dello studio risultano più attenuati valutando la gestione globale della malattia e altri esiti, come la durata della degenza. Se da un lato l'introduzione delle raccomandazioni sembra, quindi, aver promosso un miglioramento "misurabile" nella gestione delle CAP ospedalizzate, è d'altronde plausibile che un'implementazione più "aggressiva" delle stesse, o tempi meno ravvicinati di osservazione degli effetti, possano consentire di registrare variazioni più sostanziali, a livello di gestione sociosanitaria, nella diagnosi, nella terapia e nell'evoluzione clinica dei pazienti.

## Ringraziamenti

Lo studio è stato sostenuto grazie a un grant di ricerca reso disponibile da sanofi-aventis SpA Italia. Gli autori ringraziano la dott.ssa Monica Larosa, Direzione Medica di sanofi-aventis Italia, e lo Studio Associato Airoldi, Cicogna e Ghirri di Milano per il contributo nel disegno e nell'effettuazione dell'analisi statistica.

## Dichiarazione di conflitto di interessi

I. Iori ha ricevuto onorari per consulenza da Pfizer e onorari per comunicazioni congressuali da GlaxoSmithKline e sanofi-aventis.

G. Gussoni ha ricevuto onorari per consulenza da sanofi-aventis.

F. Blasi ha ricevuto onorari per consulenza da Pfizer, sanofi-aventis e Altana; onorari per comunicazioni congressuali da Bayer, sanofi-aventis, Pfizer, Abbott, Altana e GlaxoSmithKline; supporto finanziario da Pfizer e Altana.

A. Bulfoni ha ricevuto onorari per consulenza da sanofi-aventis e Pfizer; onorari per comunicazioni congressuali da Guidotti; supporto finanziario da Pfizer, sanofi-aventis e Wyeth-Lederle.

S. Costantino riferisce di non avere potenziale conflitto di interessi pertinente a questo articolo.

D. Legnani ha ricevuto onorari per consulenza da sanofi-aventis e Bayer; onorari per comunicazioni congressuali da Bayer, sanofi-aventis, Pfizer, Abbott e GlaxoSmithKline.

## Bibliografia

- [1] Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, et al. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. *Am J Epidemiol* 1993;137(9):977-88.
- [2] McFarlane JT, Colville A, Guion A, McFarlane RM, Rose DH. Prospective study of aetiology and outcome of adult lower-respiratory-tract infections in the community. *Lancet* 1993;341(8844):511-4.
- [3] US Department of Health and Human Services, 1995.
- [4] Debbia EA, Mezzatesta ML, Stefani S, et al. Spettro di resistenza agli antibiotici in patogeni isolati in terapia intensiva: studio retrospettivo italiano. *GIMMOC* 2001;5:99-110.
- [5] Blasi F, Bulfoni A, Concia E, et al. Gestione delle infezioni delle basse vie respiratorie in Medicina Interna. *GIMI* 2002; 1(Suppl 2):1-69.
- [6] Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al; European Respiratory Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005;26(6):1138-80.
- [7] Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44 (Suppl 2):S27-72.
- [8] Menéndez R, Torres A, Zalacaín R, et al; NEUMOFAIL Group. Guidelines for the treatment of community-acquired pneumonia: predictors of adherence and outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(6):757-62.
- [9] Dean NC, Bateman KA, Donnelly SM, Silver MP, Snow GL, Hale D. Improved clinical outcomes with utilization of a community-acquired pneumonia guideline. *Chest* 2006; 130(3):794-9.
- [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* 1997;336(4):243-50.
- [11] Lim WS, McFarlane JT. A prospective comparison of nursing home acquired pneumonia with community acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2001;18(2):362-8.
- [12] Strausbaugh LJ, Sukumar SR, Joseph CL. Infectious disease outbreaks in nursing homes: an unappreciated hazard for frail elderly persons. *Clin Infect Dis* 2003;36(7):870-6.
- [13] Pinner RW, Teutsch SM, Simonsen L, et al. Trends in infectious diseases mortality in the United States. *JAMA* 1996; 275(3):189-93.
- [14] Bellis P. Il progetto Minerva in Medicina Interna. Complessità e metodologia. Roma: Il Pensiero Scientifico, 2004.
- [15] Ali MH, Kalima P, Maxwell SR. Failure to implement hospital antimicrobial prescribing guidelines: a comparison of two UK academic centres. *J Antimicrob Chemother* 2006;57(5):959-62.
- [16] Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996;275(2):134-41.
- [17] Fernández-Sabé N, Carratalà J, Rosón B, et al. Community-acquired pneumonia in very elderly patients: causative organisms, clinical characteristics, and outcomes. *Medicine* 2003;82(3):159-69.
- [18] Ewig S, Torres A, Woodhead M. Assessment of pneumonia severity: a European perspective. *Eur Respir J* 2006;27(1): 6-8.
- [19] Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, Hyland RH. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. The Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group. *Clin Infect Dis* 2000; 31(2):383-421.
- [20] Esposito S. Outpatient parenteral treatment of bacterial infections: the Italian model as an international trend? *J Antimicrob Chemother* 2000;45(6):724-7.
- [21] Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, et al; International Pneu-

- mococcal Study Group. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(4):440-4.
- [22] Shefet D, Robenshtock E, Paul M, Leibovici L. Empiric antibiotic coverage of atypical pathogens for community acquired pneumonia in hospitalized adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD004418.
- [23] Blasi F, Iori I, Bulfoni A, et al. Can CAP-guidelines adherence improve patient outcome in internal medicine departments? (Submitted to *Eur Respir J*, Jan 2008.)
- [24] Bulfoni A, Concia E, Costantino S, et al (eds). Orientamenti terapeutici per il trattamento delle infezioni batteriche nel paziente anziano in *Medicina Interna*. *Italian Journal Medicine* 2007;1(2 Suppl).
- [25] Blasi F, Tarsia P. Value of short-course antimicrobial therapy in community-acquired pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2005;26(Suppl 3):S148-55.
- [26] Kolditz M, Halank M, Höffken G. Short-course antimicrobial therapy for community-acquired pneumonia. *Treat Respir Med* 2005;4(4):231-9.
- [27] Oosterheert JJ, Bonten MJ, Schneider MM, et al. Effectiveness of early switch from intravenous to oral antibiotics in severe community acquired pneumonia: multicentre randomised trial. *BMJ* 2006;333(7580):1193.
- [28] Lee RW, Lindstrom ST. Early switch to oral antibiotics and early discharge guidelines in the management of community-acquired pneumonia. *Respirology* 2007;12(1):111-6.
- [29] Viale P, Scudeller L, Petrosillo N, et al. Clinical stability in human immunodeficiency virus-infected patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004;38(2):271-9.
- [30] Ministero della Sanità. Direzione generale del sistema informativo e statistico e degli investimenti strutturali e tecnologici. Dati online.
- [31] Putinati S, Ballerin L, Piatella M, et al. La polmonite acquisita in comunità nell'anziano. *Minerva Pneumol* 2004;43:99-106.

## APPENDICE Elenco degli sperimentatori del gruppo di studio FASTCAP (2002-2004)

L'elenco dei ricercatori e dei Centri partecipanti allo studio FASTCAP comprende:

P. Agostinelli	Medicina Interna, Ospedale di Iesi (AN);
A. Bargiggia	Medicina Interna, Ospedale "San Carlo", Milano;
F. Bennicelli	Medicina Interna, Ospedale di Tortona (AL);
S. Bergamo	Divisione di Medicina, Ospedale Civile di Este (PD);
G. Bertramello	Medicina Generale, Ospedale di Bassano del Grappa (VI);
A. Bulfoni	UO Medicina II, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Santa Maria della Misericordia", Udine;
F. Casu	Medicina Interna, Ospedale di Santa Margherita Ligure (GE);
A. Corvetta	Medicina I, AO di Rimini;
R. Cosentini	Medicina d'Urgenza, Policlinico IRCCS, Milano;
S. Costantino	Dipartimento di Medicina Interna, Università Campus Bio-Medico, Roma;
F. D'Amore	Medicina Interna, Ospedale "Sandro Pertini", Roma;
A. D'Angelo	Medicina Interna, Ospedale "Buccheri La Ferla Fatebenefratelli", Palermo;
M. Errico	Medicina Interna, Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza" IRCCS, San Giovanni Rotondo (FG);
G. Fabio	Medicina Interna, Policlinico IRCCS, Milano;
A. Frasca	Medicina Interna, Ospedale di Piedimonte Matese (CE);
G. Gulli	Medicina Interna, Ospedale "Bianchi Melacrino Morelli", Reggio Calabria;
V. Inserra	Medicina Interna I, Ospedale "G. Garibaldi", Catania;
I. Iori	Dipartimento di Medicina Interna, AO Arcispedale "Santa Maria Nuova", Reggio Emilia;
M. Lanfredini	Medicina Generale I, Ospedale "San Paolo", Milano;
G. Lo Pinto	Medicina Interna, Ospedale "Galliera", Genova;
F. Miceli	Divisione di Medicina Interna, Ospedale Civile "Jazzolino", Vibo Valentia;
F. Montanar	Medicina Interna, Ospedale di Palmanova (UD);
A. Morettini	Medicina Interna, Ospedale "Careggi", Firenze;
C. Nozzoli	Medicina Interna II, Ospedale "Careggi", Firenze;
T. Paolini	Medicina Interna II, Ospedale "Santissima Annunziata", Sassari;
R. Potì	Medicina Interna, Ospedale "V. Fazzi", Lecce;
F. Puzzolante	Medicina Interna, Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza" IRCCS, San Giovanni Rotondo (FG);
V. Russo	Medicina d'Urgenza, Ospedale "Cardarelli", Napoli;
F. Torta	Medicina Interna, Ospedale di Chieri (TO);
A. Trotta	Reparto di Medicina, Ospedale "San Salvatore", loc. Coppito, L'Aquila;
D. Vanni	Medicina Interna a Indirizzo Geriatrico, Nuovo Ospedale "San Donato", Arezzo;
A. Venco	Medicina I, Ospedale di Circolo, Varese.