

## La polmonite nosocomiale nell'adulto

La polmonite acquisita in ospedale (HAP) rimane ancora oggi una delle principali cause di morbilità e mortalità nel paziente ospedalizzato. Nella maggior parte dei casi l'infezione risulta dalla microaspirazione di materiale orofaringeo precedentemente colonizzato da uno spettro potenzialmente ampio di patogeni. La diagnosi di polmonite nosocomiale è quasi sempre posta su base clinica, impiegando criteri sensibili ma poco specifici. L'uso dell'aspirazione endotracheale o del lavaggio broncoalveolare con spazzolamento protetto, aumenta sensibilmente la specificità diagnostica e la prognosi. Una terapia antibiotica precoce con molecole appropriate è indispensabile per il raggiungimento di elevati tassi di risposte cliniche e microbiologiche.

### Hospital Acquired Pneumonia in adult patient

#### Summary

Hospital Acquired Pneumonia (HAP) still remains a major cause of morbidity and mortality among hospitalized patients. Most cases of HAP result from microaspiration of oropharyngeal secretions previously colonized with a potentially broad spectrum of pathogens. Diagnosis of nosocomial pneumonia is often made on clinical basis, adopting sensitive but little specific criteria. Use of quantitative endotracheal aspirates or bronchoscopy with bronchoalveolar lavage and protected specimen brush clearly improve diagnostic specificity and outcome in patients who are mechanically ventilated. Early antimicrobial therapy with appropriate agents is mandatory to achieve high percentage of clinical and microbiological responses.

Legnani D. Hospital Acquired Pneumonia in adult patient. *Trends Med* 2004; 4(2):101-112.

© 2004 Pharma Project Group srl

Key words:  
**hospital acquired pneumonia  
nosocomial infection(s)**

La definizione di polmonite nosocomiale è stata formulata nel 1988 dai Centers for Disease Control (CDC)<sup>1</sup> e successivamente dalla American Thoracic Society (ATS)<sup>2</sup>: le due definizioni sono sostanzialmente sovrapponibili e pongono come acquisite in ospedale le infezioni che insorgono dopo almeno 48 ore dal ricovero<sup>2</sup>. Sono considerate nosocomiali anche le infezioni che insorgono entro 48-72 ore dalla dimissione se si presume che essa sia stata contratta in ospedale e recentemente alcuni Autori hanno suggerito il termine di Health Care Related Pneumonia (HCRP) per contemplare tali forme<sup>3</sup>. Queste infezioni rappresentano uno dei più importanti capitoli delle infezioni ospedaliere dell'adulto,

sia per la frequenza, sia per i tassi di mortalità ancora oggi inaccettabilmente elevati. Le HAP possono essere classificate in base all'esordio, precoce o tardivo, ma anche come esogene ed endogene, primitive o secondarie.

#### **HAP primitive endogene.**

Sono quelle sostenute da patogeni già presenti nel paziente, vale a dire gli usuali batteri colonizzanti delle alte vie aeree quali *S. pneumoniae* ed *H. influenzae*.

#### **HAP secondarie endogene.**

Sono quelle indotte da *P. aeruginosa* ed *Enterobacteriaceae* provenienti dalla normale flora batterica che colonizza l'orofaringe dei pazienti ospedalizzati dopo alcuni giorni, in funzione anche delle condizioni del soggetto e della gravità della patologia per cui il paziente è stato ricoverato.



**Delfino Legnani**

Istituto di Malattie dell'Apparato  
Respiratorio  
Università degli Studi di Milano  
Ospedale "L. Sacco"  
Via G.B. Grassi, 74  
20157 Milano

to, nonché delle patologie concomitanti.

**HAP esogena.** E' causata da patogeni che colonizzano gli apparecchi per la ventilazione attraverso la disseminazione di particelle infette.

La variabilità eziologica è pertanto prevalentemente correlata alla colonizzazione dell'orofaringe che, a sua volta, è condizionata da numerosi fattori di cui alcuni legati all'ospite quali età, patologie concomitanti, terapie pregresse e concomitanti, in particolare quelle immunodepressive ed antibiotiche, ed alcuni legati all'ambiente ospedaliero: fra questi ultimi, il tempo di permanenza e la trasmissione del contagio sono le variabili più rilevanti.

In letteratura si trovano frequentemente discusse, come entità quasi separate, anche due forme particolari delle polmoniti nosocomiali: la polmonite da aspirazione (Aspiration Pneumonia-AP) e la polmonite da ventilazione assistita (Ventilator Associated Pneumonia-VAP)<sup>4,7</sup>. Per polmonite da aspirazione si intende quella che si sviluppa nei soggetti con ridotto controllo del riflesso esofageo e che aspirano in trachea materiale refluo di origine gastrica. Le VAP sono uno specifico sottogruppo delle polmoniti nosocomiali e si riferiscono alle forme che si sviluppano nei pazienti ricoverati in Unità di Terapia Intensiva (UTI), ovvero sottoposti a ventilazione meccanica. Queste polmoniti sono gravate da tassi di mortalità molto elevati, presentano problematiche diagnostiche notevoli e sono sostenute da flora batterica "difficile"<sup>8,9</sup>.

## Epidemiologia

Numerose stime indicano che lo 0,5-2,0% di tutti i pazienti ospe-

dalizzati sviluppa una polmonite nosocomiale<sup>4,10</sup>. Negli USA 250-300.000 persone/anno contraggono un'infezione polmonare durante il ricovero in ospedale, una proporzione pari al 15% di tutte le infezioni contratte in ospedale<sup>11</sup>. Questi tassi aumentano in misura considerevole con il protrarsi della degenza e con l'età dei pazienti. Nell'ambito delle infezioni ospedaliere dell'adulto, le polmoniti si collocano a ridosso delle infezioni urinarie e delle ferite chirurgiche; numerose stime suggeriscono che l'incidenza delle polmoniti nosocomiali attualmente fornita dagli studi di sorveglianza epidemiologica sia molto prudente ed evidenzi solo la punta di un iceberg.

I dati relativi all'incidenza variano considerevolmente: in uno dei pochi studi di sorveglianza compiuti recentemente nel nostro Paese, Costantini e collaboratori alla fine degli anni '80, hanno studiato la prevalenza di infezioni nosocomiali nei pazienti ricoverati nelle UTI afferenti al policlinico di Padova<sup>12</sup>. Il rilevamento, durato 12 mesi, ha evidenziato un tasso di infezione pari al 26,9% ma, poiché alcuni pazienti hanno sviluppato più di un episodio durante la degenza, il tasso globale ammonta al 44,5%. In questo studio le polmoniti sono risultate l'infezione più frequente, seguite dalle infezioni urinarie, dalle batteriemie e dalle infezioni da ferita chirurgica. Poiché la maggior parte delle infezioni nosocomiali origina dall'impiego di strumentazione a scopo diagnostico (fibroscopi, aghi, ecc.) o da dispositivi chirurgici (cateteri, cannule, ecc.), le differenze nell'epidemiologia e nei tassi di prevalenza si spiegano in base al differente uso di tali dispositivi nei diversi ambiti ospedalieri. In

conseguenza di ciò, i reparti di terapia intensiva sono quelli gravati da maggiore incidenza di polmonite: nei pazienti in ventilazione meccanica l'incidenza di VAP è per esempio 10-15 volte maggiore rispetto ai pazienti ricoverati in reparti medici, fino a raggiungere tassi pari al 20-40%<sup>13</sup>. Il rischio è notevolmente inferiore nei non intubati e nelle UTI pediatriche, mentre è più elevato nelle unità per ustionati. La prevalenza delle polmoniti nosocomiali cresce proporzionalmente con l'età, passando da 0,5 casi/100 nella fascia d'età sotto i 35 anni ad 1,5 casi/100 dopo i 65 anni<sup>14</sup>. Le polmoniti ospedaliere rappresentano un problema critico poiché gravano in modo significativo sulla morbilità e sulla durata della degenza. Vari studi hanno evidenziato che il 10-25% dei pazienti ricoverati in reparti di terapia intensiva per più di 10 giorni sviluppa una polmonite<sup>15</sup>. Inoltre, l'insorgenza di polmonite nosocomiale si associa a prolungamento della degenza, (ciascun episodio di HAP prolunga la degenza di 7-9 giorni), con proporzionale incremento dei costi: le spese generate da un singolo episodio di polmonite nosocomiale sono stimate in USA in circa 5.000\$, con incidenza sul costo globale di degenza compresa fra il 5% ed il 10% in relazione al reparto<sup>16</sup>.

## Mortalità

Malgrado l'introduzione di antibiotici di nuova generazione e l'impiego di metodiche diagnostiche e di monitoraggio continuo, i tassi di mortalità netta delle polmoniti nosocomiali sono ancora oggi compresi fra il 15% ed il 50%<sup>17,18</sup>. La mortalità per HAP si correla a numerose variabili, quali le condizioni dell'ospite, la durata della de-

genza, il tipo di patogeno, le patologie concomitanti e il decubito.

Nei pazienti in ventilazione meccanica, la mortalità è nettamente maggiore ed è correlata oltre che ai fattori prima citati anche ad altri parametri: età, patologie concomitanti, frequenza di sostituzione dei filtri e durata della ventilazione, raggiungendo valori medi intorno al 40-50%<sup>19,20</sup>. Rispetto alla controparte esente da infezioni, i pazienti ricoverati in reparti di terapia intensiva con polmonite nosocomiale presentano tassi di mortalità 2-5 volte maggiori. Il tasso di mortalità aumenta ulteriormente se insorge batteriemia o se la polmonite è sostenuta da specie particolarmente virulente, come *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter* spp.<sup>21,22</sup> (tabella 1). In un recente studio retrospettivo condotto su 27.103 pazienti ricoverati in UTI e comparati con un campione ospedaliero "random" di 41.308 pazienti, si è osservato che il ricovero in terapia intensiva aumenta il rischio di morte di 9 volte<sup>23</sup>. La mortalità è inoltre correlata, con andamento esponenziale, all'età del paziente: nello studio di Fagon e collaboratori, ad ogni incremento dell'età di 10 anni, a partire dal 40° anno di età, il rischio aggiuntivo di morte a 28 giorni è risultato pari ad 1,23<sup>24</sup>. I dati più recenti ed omogenei circa il peso esercitato dall'età nel determinare la mortalità per polmonite nosocomiale proven-

gono dall'analisi retrospettiva di Arozullah e collaboratori<sup>25</sup>. Questo studio si basa sull'analisi sistematica dei dati delle cartelle cliniche di pazienti stratificati in 5 fasce di età: la fascia con età  $\leq 50$  anni è stata utilizzata come controllo, ovvero con un rischio relativo pari ad 1 ed i pazienti più anziani stratificati per decenni successive, fino alla fascia con età  $\geq 80$  anni (tabella 2).

### Eziologia

Nell'85-90% delle polmoniti acquisite dall'adulto in ambito ospedaliero si isolano patogeni di natura batterica. Diversamente da quanto si registra nelle polmoniti nosocomiali del neonato, i virus respiratori sono molto raramente chiamati in causa (<5% vs 25%)<sup>15</sup>. Negli ultimi 20 anni, si è inoltre verificata una notevole evoluzione dei profili infettivi, sia in rapporto alla pressione selettiva esercitata dall'impiego poco accorto di antibiotici a largo spettro, sia alla presenza di serbatoi ospedalieri di flora batterica pluriresistente. I due principali determinanti nell'eziologia delle HAP sono il reparto nel quale avviene il contagio (medicina generale vs UTI), l'esordio rispetto al momento del ricovero (<5 giorni vs  $\geq 5$  giorni) e le condizioni cliniche dell'individuo.

Nei pazienti ricoverati in reparti di medicina generale e con esordio precoce, i patogeni iso-

**Tabella 2.** Incremento del rischio relativo di morte per polmonite nosocomiale in relazione all'età. (Dati adattati da Arozullah AM et al 2001<sup>25</sup>).

Età (anni)	RR
$\leq 50$	1,00
50-59	1,49
60-69	2,38
70-79	3,58
$\geq 80$	5,63

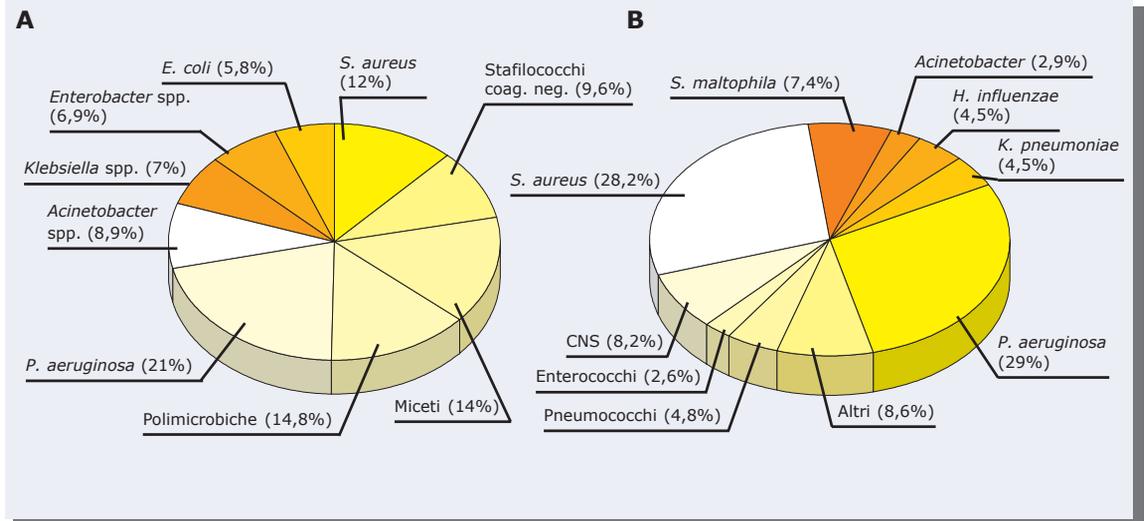
lati sono in ampia misura sovrapponibili a quelli che si osservano nelle forme acquisite in comunità: *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ed *M. catarrhalis* sono ancora una volta predominanti, suggerendo che l'infezione prenda l'avvio dalla colonizzazione di germi presenti nell'albero bronchiale del soggetto già prima del ricovero. Con l'avanzare dell'età e della durata della degenza, si osserva il viraggio verso gli enterobatteri Gram negativi (GNEB). Se si esaminano *in toto* le polmoniti contratte in ospedale da soggetti adulti, a prescindere dal reparto e dall'età media, i patogeni più frequenti risultano essere *S. aureus*, gli stafilococchi Coagulasi negativi e *P. aeruginosa*, cui seguono in ordine decrescente alcuni funghi ed *Acinetobacter* spp. (figura 1).

Tuttavia qualora si prendano in esame i dati provenienti da studi condotti in *setting* differenti, questi possono dare risultati molto diversi. Sulla base di queste osservazioni è utile raggruppare le polmoniti nosocomiali in tre gruppi prevalenti, in relazione all'esordio, ai fattori di rischio in essere ed al reparto. Questa suddivisione, presente in molti studi di intervento, ha ispirato la formulazione delle Linee Guida statunitensi ed esercita tuttora notevole influenza sulla pratica clinica quotidiana<sup>2</sup>. In fi-

**Tabella 1.** Mortalità per polmonite nosocomiale in relazione al patogeno isolato.

Patogeno	Mortalità %
Gram negativi aerobi	50
Gram positivi	5-25
<i>P. aeruginosa</i>	70-80
<i>L. pneumophila</i>	50

**Figura 1.** Specie isolate da 10.000 soggetti adulti inclusi nello studio EPIIC (A) con diagnosi di polmonite nosocomiale. In (B) sono riportati i patogeni più frequenti isolati mediante brushing protetto nelle UTI in Italia nel periodo 1997-1998. (Dati da EPIIC Study<sup>15</sup> e Nicoletti 2000<sup>26</sup>).

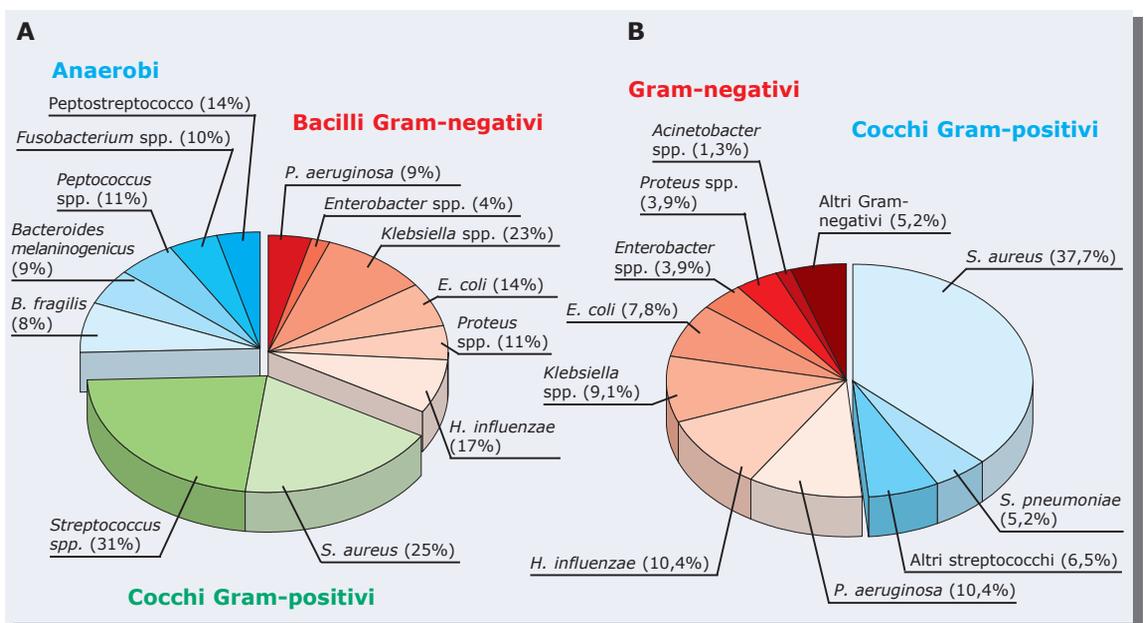


gura 2 sono riportati i profili infettivi rilevati in studi eseguiti in diversi ambiti ospedalieri. *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella*, *Acinetobacter* spp. e *Serratia* costituiscono i patogeni più frequentemente isolati nei pazienti intubati. Anche in questo gruppo di soggetti l'età è una

variabile significativa ed indipendente. Recentemente *Legionella pneumophila* è emersa come importante patogeno negli adulti immunocompromessi e negli anziani, nei quali è stata anche riconosciuta la crescente importanza di *Candida albicans* ed altre specie fungine<sup>29-33</sup>. Nel 15-20%

dei casi l'eziologia è nell'anziano di natura polimicrobica. Vari motivi spiegano la prevalenza dei batteri Gram-negativi nell'eziologia delle polmoniti nosocomiali: le *Enterobacteriaceae* sono parte della flora batterica normalmente presente nel colon e, attraverso l'aspirazione del materiale gastrico refluo, possono

**Figura 2.** Patogeni responsabili di polmonite nosocomiale in rapporto al setting. In (A) polmonite in pazienti anziani (>65 anni) intubati e non. In (B) polmonite post-chirurgica in pazienti di mezza età (~50 anni). (Dati da Craven DE 1995<sup>27</sup> e Woske HJ 2001<sup>28</sup>).



colonizzare le vie respiratorie<sup>9,34</sup>. Viceversa, studi di monitoraggio ambientale indicano che *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* sono prevalentemente trasmessi con le mani dal personale sanitario o attraverso l'uso di strumentazione infetta.

### Patogenesi e fattori di rischio

L'apparato respiratorio è strutturato in modo da prevenire l'ingresso di germi e di eliminarli se, superate le difese meccaniche e biomorali, i patogeni inalati riescono a raggiungere il polmone profondo. I patogeni inalati si depositano lungo le strutture bronchiali a causa della progressiva riduzione della velocità di flusso dell'aria inspirata ed ivi restano intrappolati nello strato di muco che tappezza i bronchi, per venire poi rimossi dalla tosse e dalle ciglia che trasportano alla trachea il muco contenente tutte le particelle inalate e depositate. Se un patogeno riesce a raggiungere la periferia del polmone, i macrofagi alveolari ed i meccanismi umorali provvedono alla distru-

zione del germe.

L'infezione del tessuto polmonare è il frutto dell'interazione fra ospite e patogeno: affinché si inneschi il processo infettivo è necessario che inoculi adeguati raggiungano le basse vie e superino le barriere locali e sistemiche di protezione nei confronti degli agenti esterni. La dimensione degli inoculi varia in rapporto alla virulenza dell'agente: inoculi di dimensioni superiori a  $10^3$  CFU/mL sono ritenuti sufficienti per indurre infezione in un soggetto sano ed in buone condizioni generali. Con l'aumentare dell'età e la riduzione delle barriere protettive, il rischio di contagio aumenta: nell'anziano, inoculi di *P. aeruginosa* e *S. aureus* compresi fra  $10^2$  e  $10^3$  CFU/mL sono in grado di indurre infezione respiratoria clinicamente evidente<sup>35,36</sup>. I fattori di rischio correlati all'insorgenza di polmonite nosocomiale sono legati a numerose variabili quali l'abnorme colonizzazione orofaringea e gastrica, l'aspirazione nelle basse vie respiratorie e la trasmissione crociata, ma, soprattutto, alle condizioni del paziente.

### Diagnosi

La diagnosi di HAP si fonda sulla presenza di sintomi respiratori e dei segni clinici di infezione polmonare. La diagnosi adottata negli studi clinici internazionali rimane ancora oggi quella formulata nel 1998 dai Centers for Disease Control, ovvero sulla presenza di un reperto maggiore più almeno due segni/sintomi minori (tabella 3). In tutti i pazienti nei quali si sospetti un'infezione polmonare deve essere eseguita una radiografia del torace. La presenza di reperti radiografici suggestivi di polmonite deve tuttavia essere suffragata dal contesto clinico in quanto molti processi non infettivi entrano in diagnosi differenziale con la polmonite: atelectasie, insufficienza cardiaca, edema polmonare, ecc. La valutazione della gravità dell'infezione costituisce il primo gradino per un corretto trattamento, soprattutto quando non sia possibile isolare il patogeno e la terapia dovrà quindi essere empirica. La diagnosi ed il monitoraggio della HAP sono più agevoli se il paziente è ricoverato in un reparto ad alta specializzazione

**Tabella 3.** Definizione di polmonite nosocomiale sulla base di reperti maggiori e segni clinici minori (Adattata da Garner JS 1988<sup>37</sup>).

Reperti maggiori	Segni minori
1. Rantoli o ottusità alla percussione + almeno 2 segni minori	1. Comparsa di escreato purulento 2. Viraggio in senso purulento 3. Emocoltura positiva 4. Isolamento del patogeno da aspirato transtracheale o PSB o biopsia polmonare
2. Evidenza radiografica di nuovo infiltrato polmonare o di progressione di precedente infiltrato, o di cavitazione o di consolidamento o di essudato pleurico + almeno 2 segni minori	1. Comparsa di escreato purulento 2. Viraggio in senso purulento 3. Emocoltura positiva 4. Isolamento del patogeno da ATT o PSB o biopsia polmonare 5. Isolamento di virus o antigeni virali 6. Aumento del titolo anticorpale per determinati patogeni

ma, anche in questo contesto, il patogeno non è isolato nel 25-35% dei casi<sup>38-40</sup>. In un reparto di medicina generale, geriatria o chirurgia generale, il lavaggio broncoalveolare o lo spazzolamento bronchiale protetto sono raramente eseguiti: in questi casi la diagnosi etiologica deve essere perseguita basandosi sulla coltura dell'escreato, accompagnata eventualmente dall'emocoltura e dalla ricerca degli antigeni urinari. Negli ultimi anni numerosi studi hanno cercato di correlare l'accuratezza diagnostica con l'outcome, senza fornire risultati positivi ed inequivocabili<sup>41,42</sup>. Solo recentemente due studi hanno dimostrato che l'impiego del lavaggio broncoalveolare nei pazienti intubati ad alto rischio è una misura in grado di migliorare la prognosi, in quanto la più rapida individuazione del patogeno consente terapie mirate più precoci, con riduzione sia della mortalità che della durata della degenza<sup>43-45</sup>.

### Valutazione del rischio

Nel 1997 Fine e collaboratori hanno formulato un sistema a punti sufficientemente attendibile per i pazienti adulti con polmonite acquisita in comunità<sup>46</sup>. Questo sistema è stato oggi avallato da diverse Istituzioni e si dimostra pratico, maneggevole ed affidabile.

Nel corso degli ultimi vent'anni, numerosi studi di sorveglianza epidemiologica coniugati ai risultati dei trial di intervento, hanno cercato di individuare i principali parametri predittivi di prognosi infausta anche nel paziente con polmonite comunitaria: sulla base di questi dati si è accertato che l'età, la durata della ventilazione, il periodo di esordio dell'infezione ed alcuni parametri di laboratorio costitui-

**Tabella 4.** Criteri di formazione del Pneumonia Risk Index. All'aumentare del rischio relativo si associa un punteggio progressivamente maggiore.

Marcatore	RR	Punti
<b>Tipo di chirurgia</b>		
Aneurisma aortico	4,29	15
Toracica	3,92	14
Addome superiore	2,68	10
Collo	2,30	8
Neurochirurgia	2,14	8
Vascolare	1,29	3
Altra (riferimento)	1,00	
<b>Età (anni)</b>		
≥80	5,63	17
70-79	3,58	13
60-69	2,38	9
50-59	1,49	4
<50 (riferimento)	1,00	
<b>Stato funzionale</b>		
Dipendente	2,83	10
Parzialmente dipendente	1,83	6
Indipendente(riferimento)	1,00	
<b>Altri</b>		
Dimagrimento > 10% ultimi 6 mesi	1,92	7
BPCO	1,72	7
Anestesia generale	1,56	5
Anestesia locale	1,00	4
Deficit sensoriale	1,51	4
Accidenti cerebrovascolari	1,47	4
Azoto urinario		
<8 mg/dL	1,47	4
8-21 mg/dL (riferimento)	1,00	
22-29 mg/dL	1,24	2
≥30 mg/dL	1,41	3
Trasfusioni >4 unità	1,35	3
Chirurgia d'urgenza	1,33	3
Corticosteroidi cronici	1,33	3
Fumo	1,28	3
Alcool	1,24	2

scono altrettanti predittori negativi<sup>47-50</sup>.

Nel 2001 Arozullah e collaboratori hanno pubblicato i risultati di un imponente studio prospettico condotto su 160.805 pazienti sottoposti a chirurgia maggiore (non cardiaca)<sup>25</sup>. I risultati ottenuti su questa coorte, che costituiva la base per la costruzione del modello matematico, sono stati quindi validati su un gruppo di controllo di

155.266 pazienti. Nel gruppo di valutazione si sono osservati 2.466 casi di polmonite nosocomiale, con una prevalenza pari all'1,5% (2.466/160.805). L'età media di questa coorte era di 68,9 anni (tabella 4).

Nei pazienti con polmonite nosocomiale la mortalità a 30 giorni è risultata pari al 21%, contro il 2% registrato nei pazienti senza polmonite. Se si considera che molti dei pazienti valutati

**Tabella 5.** Classi di rischio definite sulla base del PRI. La prima riga individua la probabilità di contrarre una polmonite per quella determinata classe; la seconda riga indica la frequenza di ciascuna classe riscontrata da Arozullah nella coorte in valutazione. (Adattata da Arozullah AM et al 2001<sup>25</sup>).

Variabile	Classe di Rischio (punti)				
	1 (0-15)	2 (16-25)	3 (26-40)	4 (41-55)	5 (>55)
Probabilità (%)	0,24	1,20	4,0	9,4	15,3
Frequenza (%)	43	35	20	2	0,1

erano stati ricoverati in centri universitari, ci si rende conto dell'elevato rischio di morte di cui la polmonite nosocomiale è ancora oggi gravata. In tabella 4 sono riportati i vari fattori di rischio, il rischio relativo ed il punteggio associato a ciascuno di essi. Sulla base del Pneumonia Risk Index (PRI) così ottenuto i pazienti possono essere suddivisi in 5 classi, con rischio crescente di morte (tabella 5). Sulla base del PRI così ottenuto un soggetto di età compresa fra 60 e 69 anni (punti 9), fumatore (punti 3), operato in anestesia generale (punti 4) in zona addominale (punti 10) e senza altre comorbilità e complicanze, ha un PRI pari a 27 e ricade nella classe 3 di rischio: la sua probabilità di contrarre una polmonite sarà pari al 4%, ovvero ogni 100 pazienti con queste caratteristiche 4 svilupperanno una polmonite.

### Presentazione clinica

Rispetto alle forme acquisite in comunità, la polmonite nosocomiale si presenta con quadri clinici e radiografici caratterizzati da maggiore gravità, progressione più rapida e risoluzione più lenta. Ciò è correlato a tre fattori: 1) maggiore virulenza dei patogeni; 2) inoculi più consistenti; 3) condizioni generali scadenti. Queste tre condizioni si realizzano in modo paradigmatico nel paziente sottoposto a ventilazione meccanica. In que-

sto gruppo di soggetti è stato possibile documentare che, anche a parità di agente infettante, la presentazione clinica e la prognosi sono in assoluto peggiori. Inoltre, in conseguenza delle maggiori insidie diagnostiche il trattamento è più tardivo, e ciò spiega l'elevata incidenza di forme severe con complicanze secondarie frequenti, come batteriemia (40-50%) e sindrome settica (10-15%)<sup>51,52</sup>.

Per quanto riguarda la definizione di polmonite nosocomiale severa si faccia riferimento alla tabella 6.

### Trattamento

La polmonite nosocomiale costituisce una condizione di grande impegno terapeutico. Poiché la diagnosi rimane difficile e l'inizio del trattamento antibiotico in relazione al riconoscimento dell'infezione costituisce un elemento cruciale nell'influenzare la mortalità, il trattamento deve essere quanto più precoce pos-

sibile e non attendere necessariamente i risultati colturali. I pazienti con diagnosi di polmonite nosocomiale che ricevono una terapia empirica appropriata presentano infatti tassi di mortalità dimezzati. Negli studi di Moore e Torres, la mortalità è risultata ridotta di circa il 50% nei pazienti trattati precocemente con antibioticoteraapia ad ampio spettro (adeguata) rispetto ad un trattamento a spettro più ristretto e/o più tardivo (inadeguato).

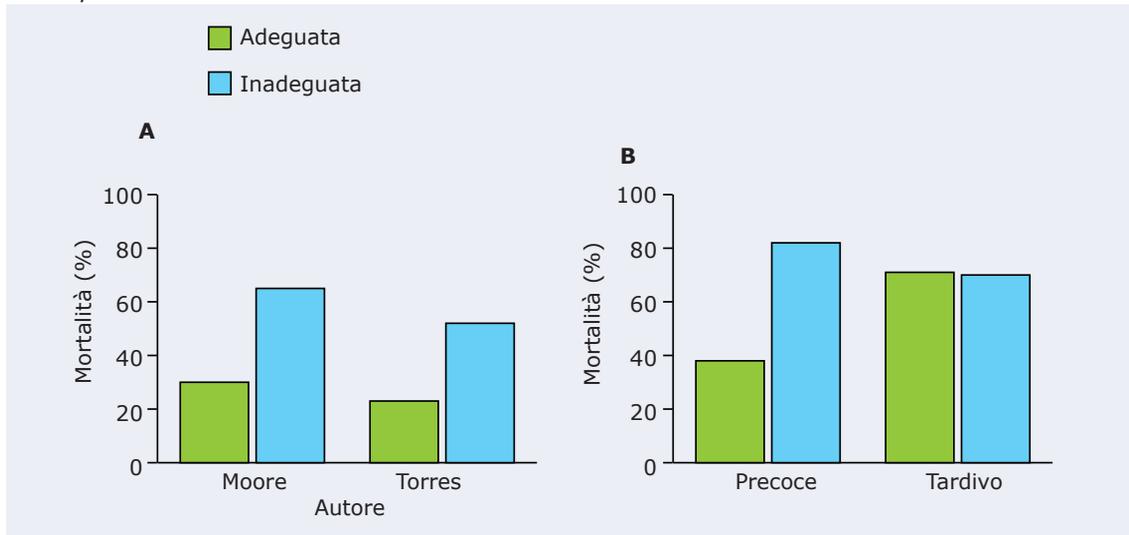
L'approccio al paziente con polmonite nosocomiale si basa oggi sulle Linee Guida formulate nel 1995 dalla American Thoracic Society<sup>2</sup>. Sulla base di questo documento, che si riferisce specificamente al soggetto adulto, l'aggressività del trattamento antiinfettivo deve essere proporzionale a: 1) gravità della malattia; 2) presenza di fattori di rischio per specifici patogeni; 3) tipo di esordio (precoce *vs* tardivo).

Sulla base di questi parametri si

**Tabella 6.** Polmonite nosocomiale grave.

- Necessità di ricovero in UTI per la HAP
- Insufficienza respiratoria
  - necessità di ventilazione meccanica
  - necessità di O<sub>2</sub> >al 35% per ottenere una SAO<sub>2</sub> >90%
- Rapida progressione radiografica
- Interessamento multilobare/escavazione
- Evidenza di sepsi grave
  - ipotensione Pas <90 Pad <60 mmHg
  - necessità di vasopressori >4 ore
  - oliguria, diuresi <20 mL/ora
  - insufficienza renale acuta/dialisi

**Figura 3.** Influenza del trattamento antibiotico sulla mortalità per polmonite nosocomiale. In A sono riportati gli studi di Moore e Torres dai quali si rileva che l'appropriatezza del trattamento riduce la mortalità. In B lo studio di Luna evidenzia che l'inizio di un trattamento tardivo, ancorché appropriato, non è più in grado di modificare la prognosi. (Dati da Moore et al 1984<sup>53</sup>, Torres et al 1990<sup>54</sup> e Luna CM 1997<sup>55</sup>).



possono complessivamente individuare nell'adulto tre categorie di rischio: a ciascun gruppo di rischio si associa un nucleo di patogeni più probabile di altri. Ne consegue che, anche in assenza dell'isolamento microbiologico, questa classificazione consente di "razionalizzare" la terapia empirica sulla base dei microrganismi più probabili (tabella 7). Le Linee Guida ATS sono state pubblicate nel 1995 e riflettono quindi i profili infettivi esistenti all'epoca negli USA; in considerazione di tali limitazioni sono state approntate revisioni ed adattamenti *ad hoc* nei vari Paesi. In Italia la Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI) ha pubblicato nel Luglio del 2002 una revisione del documento ATS, nella quale si tiene conto dei profili infettivi locali, dell'emergenza di nuove resistenze e della recente introduzione di nuove molecole<sup>56</sup>. Le Linee Guida FADOI rispecchiano in ampia misura quelle americane, salvo l'aver intro-

dotto come prima scelta, a fianco delle cefalosporine e delle  $\beta$ -lattamine protette, due fluorochinoloni respiratori di più recente introduzione (levofloxacina o moxifloxacina).

Nei pazienti con infezione lieve moderata, ma con fattori di rischio per alcuni patogeni (*Legionella*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* o anaerobi), le Linee Guida statunitensi prevedono la terapia combinata in cui, agli antibiotici previsti per il gruppo 1, si associano molecole specifiche per ciascuno dei tre patogeni aggiuntivi:

- macrolide  $\pm$  rifampicina (*Legionella* e atipici)
- vancomicina/teicoplanina (*Staphylococcus aureus* MRSA)
- clindamicina (anaerobi).

Nel caso in cui si sospetti un'infezione da *P. aeruginosa* si deve prevedere un trattamento più intensivo (gruppo 3), con introduzione di una cefalosporina di terza generazione ad attività antipseudomonas (ceftazidime, cefepime); allo stesso modo il

dubbio di infezione da *S. aureus*-MR impone l'aggiunta di un glicopeptide (teicoplanina, vancomicina). Anche se è presente il riscontro microbiologico di *S. aureus* nelle secrezioni bronchiali, non è certo che sia il responsabile dell'infezione: infatti, lo *S. aureus* colonizza le cavità nasali di circa il 30% dei soggetti sani con variazioni notevoli in funzione dell'età. Lo *S. Aureus* è il patogeno che diffonde più rapidamente in ospedale, pertanto i pazienti anziani o portatori di patologie che alterino la funzione immunitaria sono ad alto rischio di infezione. La terapia dell'infezione da *S. aureus* si basa sull'impiego di  $\beta$ -lattamici, anche se la penicillino- e soprattutto la meticillino-resistenza (MRSA=Methicillin Resistant *Staphylococcus Aureus*) obbligano oggi a optare sempre più frequentemente per altre molecole (glicopeptidi, linezolid, quinupristin/dalfopristin) (tabella 8).

Nella figura 4A riportiamo la prevalenza di MRSA in Europa: risulta evidente la notevole

**Tabella 7.** Raccomandazioni ATS/FADOI per la terapia della polmonite nosocomiale razionalizzata sulla base dei patogeni più probabilmente coinvolti.

Classe ATS FADOI	Patogeni prevalenti	Trattamento	
		ATS	FADOI
1	<i>Enterobacter</i> spp. (non <i>pseudomonas</i> ) <i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>Proteus</i> <i>S. marcescens</i> <i>H. influenzae</i> MSSA <i>S. pneumoniae</i>	cefalosporine II gen o cefalosporine III gen (ceftriaxone, cefotaxime) o $\beta$ -lat-p (A-S; T-C; P-T) ciprofloxacina (se allergia) in alternativa clindamicina + aztreonam	cefalosporine II gen o cefalosporine III gen (ceftriaxone, cefotaxime, cefepime) o $\beta$ -lat-p (A-S; T-C; P-T) o fluorochinolone respiratorio (levofloxacina, moxifloxacina)
2	come 1 + anaerobi come 1 + <i>S. aureus</i> come 1 + <i>Pseudomonas</i>	come sopra + clindamicina come sopra + vancomicina come gruppo III	non contemplato come sopra + glicopeptide levofloxacina/ciprofloxacina + ceftazidime/cefepime
	come 1 + <i>Legionella</i> spp.	come sopra + eritromicina $\pm$ rifampicina	levofloxacina/cef III/ $\beta$ -lat-p + macrolide
3	come 1 + <i>Acinetobacter</i> o <i>P. aeruginosa</i>	aminoglicoside/cipro + $\beta$ -lat-pr/cefta/carbap/ aztreonam	aminoglic/cipro/levo + $\beta$ -lat-p/cefta/carbap/ aztreonam/cefepime
	come 1 + MRSA	come sopra + vancomicina	come sopra come sopra glicopeptide

Legenda: A-S=ampicillina/sulbactam; T-C=ticarcillina/clavulanato; P-T=piperacillina/tazobactam; MSSA=meticcillino-sensibile *S. aureus*; MRSA=meticcillino-resistente *S. aureus*; Glicopeptide=vancomicina o teicoplanina; cef II=cefalosporina II generazione; cef III=cefalosporina III generazione;  $\beta$ -lat-p= $\beta$ -lattamina protetta; aminoglic=aminoglicoside; cipro=ciprofloxacina; levo=levofloxacina, cefta=ceftazidime; carbap=carbapenemico (imipenem, meropenem)

differenza esistente nella distribuzione geografica, con maggior frequenza in Italia, Regno Unito e Francia. In Italia la prevalenza di MRSA raggiunge il 40%, con maggior incidenza nei reparti di terapia intensiva e di ortopedia. L'elevata prevalenza di MRSA in Italia<sup>57</sup> impone, in terapia empirica, il frequente utilizzo dei glicopetidi sin dalle prime fasi, adeguandola in un secondo tempo in funzione della sensibilità *in vitro*.

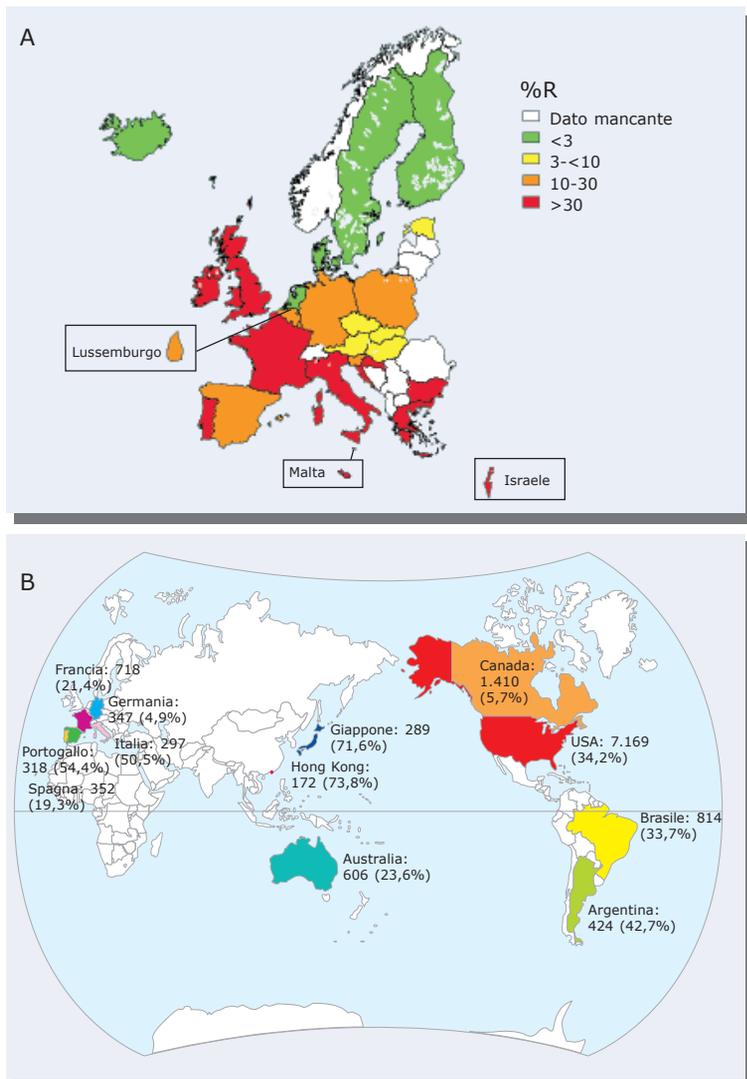
Nei pazienti con polmonite nosocomiale di grado severo, indipendentemente dall'esordio (precoce o tardivo), i patogeni

più frequentemente coinvolti risultano essere, oltre a quelli del gruppo 1, *Acinetobacter* spp, *S. aureus* meticcillino-resistente

**Tabella 8.** Prevalenza di meticcillino-resistenza negli *S. aureus* isolata in 16 ospedali lombardi.

Tipo di batteriemia	Meticillino-resistenza	
	1999	2000
Nosocomiale (n=335)	43,2%	39,2%
Acquisita in comunità (n=199)	23,7%	15,9%
Totale (n=534)	34,6%	32,3%

**Figura 4.** A: prevalenza di *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) nei vari Paesi Europei. B: incidenza di MRSA nel mondo. (Dati da EARSS Annual Report 2001<sup>57</sup> e Diekema DJ 2001<sup>58</sup>).



(MRSA) e *P. aeruginosa*. Allo stesso modo i pazienti con shock cardiocircolatorio, insufficienza

renale (clearance creatinina <20 mL/min), con ventilazione assistita o con rapida progressio-

ne radiografica (cavitazioni o interessamento multilobare) devono essere considerati affetti da infezione severa. In questi pazienti, le Linee Guida ATS prevedono la terapia combinata con la somministrazione di un aminoglicoside o di ciprofloxacina come copertura "aspecifica" ed aggiunta di antimicrobici più "specifici": penicilline, cefalosporine antipseudomonas, carbapenemici o vancomicina, sulla base del sospetto clinico. Le uniche differenze di rilievo nelle Linee Guida FADOI sono quelle relative all'introduzione dei fluorochinoloni respiratori (levofloxacina e moxifloxacina) e della teicoplanina. Un'altra differenza consiste della minore enfasi attribuita agli anaerobi che nel gruppo 2 non sono contemplati. In linea di principio il paziente adulto con infezione batterica tipica dovrebbe essere trattato per almeno 14 giorni. I pazienti con sospetta legionellosi devono essere trattati per periodi più prolungati (4-5 settimane). In assenza di risposta a trattamento adeguato, il paziente deve essere rivalutato in 4<sup>a</sup>-5<sup>a</sup> giornata ed eventualmente sottoposto ad indagini supplementari volte ad individuare altri patogeni: *Aspergillus*, micobatteri tipici (tubercolosi) ed atipici ed alcuni virus, soprattutto nei pazienti trapiantati e/o neutropenici (HSV-1, CMV, VZV). **TiM**

## Bibliografia

1. Centers for Disease Control. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:1058-1059.
2. American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and prevention strategies - A consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 153:1711-1725.
3. Balaguera HU, Mir J, Craven DE. Nosocomial or healthcare facility-related pneumonia in adults. *Curr Infect Dis Rep* 2000; 2:215-223.
4. Dal Nogare AL. Nosocomial pneumonia in the medical and surgical patient. *Med Clin of North Am* 1994; 78:1081-1090.
5. Lipchik RJ, Kuzo RS. Nosocomial pneumonia. *Rad Clin of North Am* 1996; 34:47-58.
6. George DL. Epidemiology of nosocomial ventilator-associated pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1993; 14:163-169.
7. Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia. *JAMA* 1993; 270:1965-1970.
8. Bergogne-Bérézin E. Treatment

- and prevention of nosocomial pneumonia. *Chest* 1995; 108:26S-34S.
9. **McEarchen R, Grier L, Campbell GD Jr.** Hospital-acquired pneumonia: epidemiology, etiology, and treatment. *Infect Dis Clin North Am* 1998; 12:761-769.
  10. **Hughes JM, Culver DH, White JW, et al.** Nosocomial infections surveillance, 1980-1982. *MMWR* 1983; 32:15S-15SS.
  11. **Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) Surveillance Report**, data summary from January 1996 through December 1997: a report from the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *Am J Infect Control* 1999; 27:279-284.
  12. **Costantini M, Dionisi PM, Turrin MG, et al.** Hospital acquired infections surveillance and control in intensive care services. Results of zan incidence study. *Eur J Epidemiol* 1987; 3:347-355.
  13. **Chastre J, Fagon JY.** Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:867-903.
  14. **Haley RW, Hooton TM, Culver DH, et al.** Nosocomial infections in U.S. hospitals, 1975-1976. *Am J Med* 1981; 70:947-959.
  15. **Jarvis WR, Robles B.** Nosocomial infections in pediatric patients. *Adv Ped Inf Dis* 1997; 12:243-295.
  16. **Boyce JM, Potter-Bynoe G, Dziobek L, et al.** Nosocomial pneumonia in Medicare patients: hospital costs and reimbursement patterns under the prospective payment system. *Arch Intern Med* 1991; 151:1109-1114.
  17. **Torres A, Aznar R, Gatell JM, et al.** Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:523-528.
  18. **Craven DE, Kunches LM, Killinsky V, et al.** Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:792-796.
  19. **Leu HS, Kaiser DL, Mori M, et al.** Hospital-acquired pneumonia: attributable mortality and morbidity. *Am J Epidemiol* 1988; 129:1258-1267.
  20. **Chastre J, Fagon JY, Trouillet JL.** Diagnosis and treatment of nosocomial pneumonia in patients in intensive care units. *Clin Inf Dis* 1995; 21 (Suppl. 3):S266-S237.
  21. **Fagon JY, Chastre J, Hance A, et al.** Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993; 94:281-288.
  22. **Bryan CS, Reynolds KL.** Bacteremic nosocomial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:668-671.
  23. **Keenan SP, Dodek P, Chan K, et al.** Intensive care unit admission has minimal impact on long-term mortality. *Crit Care Med* 2002; 30:501-507.
  24. **Fagon J, Chastre J, Wolff M, et al.** Invasive and non invasive strategies for management of suspected Ventilator-Associated Pneumonia. *Ann Intern Med* 2000; 132: 621-630.
  25. **Arozullah AM, Khuri SF, Henderson WG, et al.** Development and validation of a multifactorial risk index for predicting postoperative pneumonia after major non-cardiac surgery. *Ann Intern Med* 2001; 135:847-857.
  26. **Nicoletti G, Bonfiglio G, Bartoloni A, et al.** Distribution and antibiotic resistance of isolates from lower respiratory tract and blood cultures from patients in three Italian intensive care units: a 2-year comparison. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 15:265-269.
  27. **Craven DE, Stegen KA.** Epidemiology of nosocomial pneumonia. New perspectives on an old disease. *Chest* 1995; 108:1S-16S.
  28. **Woske H-J, Rödning T, Schulz I, et al.** Ventilator-associated pneumonia in a surgical intensive care unit: epidemiology, etiology and comparison of three bronchoscopic methods for microbiological specimen sampling. *Crit Care* 2001; 5:167-173.
  29. **Edelstein PH.** Legionnaires' disease. *Clin Infect Dis* 1993; 16:741-749.
  30. **Mayhall CG.** Nosocomial pneumonia. Diagnosis and prevention. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11:427-457.
  31. **Stebbing AE, Ti TY, Tan WC.** Hospital acquired pneumonia in the medical intensive care unit-a prospective study. *Singapore Med J* 1999; 40:508-512.
  32. **Taylor ME, Oppenheim BA.** Hospital-acquired infection in elderly patients. *J Hosp Infect* 1998; 38:245-260.
  33. **von Eiff M, Roos N, Fegeler W, et al.** Hospital-acquired candida and aspergillus pneumonia-diagnostic approaches and clinical findings. *J Hosp Infect.* 1996; 32: 17-28.
  34. **Reusser P, Zimmerli W, Scheidegger D, et al.** Role of gastric colonization in nosocomial infections and endotoxemia: a prospective study in neurosurgical patients on mechanical ventilation. *J Infect Dis* 1989; 160:414-421.
  35. **Niederman MS.** Gram negative colonization of the respiratory tract: pathogenesis and clinical consequences. *Sem Resp Infect* 1990; 173-184.
  36. **Jourdain B, Novara A, Joly-Guillou ML, et al.** Role of quantitative cultures of endotracheal aspirates in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:241-246.
  37. **Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, et al.** CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988; 16:128-140.
  38. **Nardini S.** The diagnosis of nosocomial pneumonia in ventilated patients. *Monaldi Arch Chest Dis* 1996; 51:342-344.
  39. **Gallego M, Valles J, Rello J.** New perspectives in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 1997; 3:116-119.
  40. **Harmanci O, Harmanci O, Akova M.** Hospital-acquired pneumonia: challenges and options for diagnosis and treatment. *J Hosp Infect* 2002; 51:160-167.
  41. **Bregeon F, Papazian L, Visconti A, et al.** Relationship of microbiologic diagnostic criteria to morbidity and mortality in patients with ventilator-associated pneumonia. *JAMA* 1997; 277:655-662.
  42. **Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba M, et al.** Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on

- outcome ventilator-associated pneumonia. A pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:371-376.
43. **San Pedro G.** Are quantitative cultures useful in the diagnosis of hospital-acquired pneumonia? *Chest* 2001; 119:385S-390S.
  44. **Montravers P, Veber B, Auboyer C, et al.** Diagnostic and therapeutic management of nosocomial pneumonia in surgical patients: results of the Eole study. *Crit Care Med* 2002; 30:368-375.
  45. **Niederman MS.** Bronchospasm in nonresolving nosocomial pneumonia. *Chest* 2000; 117 (4 Suppl 2):212S-218S.
  46. **Fine MJ, Auble ET, Yealy DM.** A prediction rule to identify low risk patients with community acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336:243-250.
  47. **Cunhion KM, Weber DJ, Brodhead WE, et al.** Risk factors for nosocomial pneumonia: comparing adult critical-care populations. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:158-162.
  48. **Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, et al.** Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. *JAMA* 1996; 275:866-869.
  49. **Fleming CA, Balaguera HU, Craven DE.** Risk factors for nosocomial pneumonia. Focus on prophylaxis. *Med Clin North Am* 2001; 85:1545-1563.
  50. **Tejada Artigas A, Suarez FJ, Hernandez A.** Risk factors for nosocomial pneumonia in critically ill trauma patients. *Crit Care Med* 2001; 29:304-309.
  51. **Bryan CS, Reynolds KL.** Bacteremic nosocomial pneumonia: analysis of 172 episodes from a single metropolitan area. *Am Rev Resp Dis* 1984; 129:668-671.
  52. **Fagon YJ, Chastre J, Hance AJ, et al.** Detection of nosocomial lung infection in ventilated patients. Use of a protected specimen brush and quantitative culture technique in 147 patients. *Am Rev Resp Dis* 1988; 138:110-116.
  53. **Moore RD, Smith CR, Lietman PS.** Association of aminoglycoside plasma levels with therapeutic outcome in Gram-negative pneumonia. *Am J Med* 1984; 77:657-662.
  54. **Torres A, Aznar R, Gatell JM, et al.** Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev resp Dis* 1990; 142:523-528.
  55. **Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, et al.** Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997; 111:676-685.
  56. **Gruppo multidisciplinare FA-DOI.** Gestione delle infezioni delle basse vie respiratorie in medicina interna. *GIMI* 2002; 1 (Suppl 2):40-51.
  57. **EARSS European Antimicrobial Resistance Surveillance System.** EARSS Annual report 2001 Bilthoven, The Netherlands 2002. <http://www.earss.rivm.nl>.
  58. **Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, et al, and the SENTRY Participants Group.** Survey of Infections Due to *Staphylococcus* Species: Frequency of Occurrence and Antimicrobial Susceptibility of Isolates Collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific Region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Inf Dis* 2001; 32 (Suppl. 2):S114-S132.