



Recenti progressi sulle polmoniti acquisite in comunità*

Pazienti domiciliari e ospedalizzati

Michael S. Niederman, MD, FCCP

La polmonite acquisita in comunità (community acquired pneumonia, CAP) è una patologia comune e, anche se la maggior parte dei pazienti viene trattata domiciliariamente, quelli trattati in ambiente ospedaliero rappresentano un costo notevole per il sistema sanitario. Negli ultimi anni la gestione di questi pazienti è migliorata grazie alle nuove informazioni sulla storia naturale della malattia e sulla prognosi, alla presenza di biomarcatori che indirizzano il trattamento, agli strumenti clinici e alla dimostrazione che lo sviluppo di linee guida può servire a migliorare gli outcome. La sfida nel trattamento di questi pazienti consiste nell'emergenza di nuovi patogeni e nell'insorgenza di antibiotico-resistenza in patogeni comuni come lo *Streptococcus pneumoniae*. Sono disponibili alcuni nuovi trattamenti antibiotici e l'utilità di alcuni di essi è limitata dagli effetti tossici. Le cure complementari per la polmonite grave con proteina C attivata e con i corticosteroidi è in fase di studio, ma, di recente, il trattamento di questa patologia è stato influenzato dallo sviluppo di misure basate sull'evidenza, che sono state promosse dai Centers for Medicare and Medicaid Services e che rappresentano anche la base dei resoconti sull'attività ospedaliera per il trattamento delle CAP.

(CHEST Edizione Italiana 2007; 2:60-70)

Parole chiave: polmoniti acquisite in comunità; resistenza ai farmaci; polmoniti resistenti alla meticillina; polmonite grave; indice di gravità; *Staphylococcus aureus*; *Streptococcus pneumoniae*

Abbreviazioni: APACHE = acute physiology and chronic health evaluation (valutazione fisiologica dello stato acuto e cronico); CAP = polmonite acquisita in comunità; CMS = Centers for Medicare and Medicaid Services; CRP = proteina C reattiva; CURB65 = confusione, livelli elevati di BUN (azoto ureico nel sangue); frequenza respiratoria elevata, pressione sistolica o diastolica bassa, età > 65 anni; DRSP = *Streptococcus pneumoniae* resistente ai farmaci; HCAP = polmonite associata all'ambito sanitario; MRSA = *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente; OR = odds ratio (rapporto di rischio); PCT = procalcitonina; PSI = indice di gravità della polmonite; SARS = severe acute respiratory syndrome (sindrome respiratoria acuta grave)

Negli ultimi anni sono stati fatti notevoli progressi clinici sulle polmoniti acquisite in comunità

*Dal Department of Medicine, State University of New York at Stony Brook, Stony Brook, NY.

Dr. Niederman è portavoce, consulente e ricercatore per Schering, Johnson and Johnson, Aventis, Pfizer, Bayer, Merck, Elan e Wyeth.

Manoscritto ricevuto il 10 agosto 2006; revisione accettata il 5 ottobre 2006.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Corrispondenza: Michael Niederman, MD, FCCP, Department of Medicine, Winthrop-University Hospital, 222 Station Plaza N, Suite 509, Mineola, NY 11501; e-mail: mniederman@winthrop.org

(CHEST 2007; 131:1205-1215)

(CAP), che possono migliorare il trattamento di pazienti ospedalizzati o domiciliari. I problemi maggiori a riguardo ci venivano dalla modifica dello spettro dei patogeni, incluso lo *Streptococcus pneumoniae* resistente ai farmaci (DRSP), lo *Stafilococco aureo* meticillino-resistente (MRSA) e i patogeni virali emergenti (SARS e influenza aviaria). Inoltre, c'è stato interesse verso la storia naturale e la prognosi delle CAP, e si è cercato di definire il ruolo prognostico dei sistemi a punteggio nell'aiutare il medico a prendere decisioni sulla sede dove trattare il paziente (ospedale o domicilio o UTI). Inoltre, si utilizzano vari biomarcatori [proteina C reattiva (CRP) e procalcitonina (PCT)] per stabilire la prognosi. Per la CAP sono disponibili diversi trattamenti antimicrobici,

appartenenti a diverse classi antibiotiche, ma l'utilità di alcuni di questi è limitata dagli effetti tossici che non erano evidenti negli studi di registrazione di questi farmaci (es. gatifloxacina e telitromicina) prima che fossero approvati per l'uso clinico. Oltre all'introduzione di nuovi farmaci, il trattamento è stato migliorato grazie ad una migliore definizione della durata ottimale della terapia e al ruolo di farmaci aggiuntivi quali i corticosteroidi e la proteina C attivata.

Un fattore importante nel trattamento dei pazienti ospedalizzati negli Stati Uniti è rappresentato dalla diffusione di misure o criteri standard per la cura, supportata dai "Centers for Medicare and Medicaid Services" (CMS) e dalla "Joint Commission on the Accreditation of Health-care Organizations". Il successo nell'applicazione di queste misure è stato verificato attraverso un report pubblico ed esse potrebbero servire in futuro come basi di un sistema "pay for performance" esercitando quindi un impatto sul benessere finanziario delle strutture sanitarie. L'interesse per queste misure ha riportato l'attenzione sul fatto che per ogni paziente la scelta dell'antibiotico sia basata sull'evidenza, che il paziente riceva la terapia al momento giusto, che ci sia un uso appropriato dell'emocoltura prima dell'inizio della terapia e che ogni paziente sia stato sottoposto a vaccinazione anti-pneumococcica e anti-influenzale.

CAPIRE LA STORIA NATURALE E LA PROGnosi DELLA CAP

La maggior parte degli studi sulle CAP si è concentrata sugli outcome a breve termine, trenta giorni, e sulla mortalità ospedaliera. Kaplan e coll.¹ hanno usato un database medicare per effettuare uno studio bilanciato caso-controllo per valutare gli outcome a lungo termine (mortalità ad un anno) nei pazienti più anziani affetti da CAP. Gli autori hanno confrontato 158.960 pazienti con CAP e 794.333 controlli ospedalizzati (5 per ciascun paziente) abbinati per età, sesso e razza. Mentre la mortalità ospedaliera per CAP era superiore a quella dei controlli (11% vs 5%, rispettivamente), la differenza nella mortalità a 1 anno era ancora maggiore (40,9% vs 29,1%, rispettivamente, Figura 1). L'alta mortalità era impressionante e la differenza con i controlli non poteva essere spiegata con il tipo di malattia presente; i risultati rimanevano immutati anche se venivano considerati solo coloro che sopravvivevano in ospedale. Questi risultati dimostrano che la CAP è molto più di una patologia auto-limitante per coloro che sopravvivono, e che la mortalità a un anno nei pazienti più anziani è quattro volte più alta della mortalità ospedaliera, con uno su tre malati di CAP che muore nell'anno successivo alla dimissione dall'ospedale. In

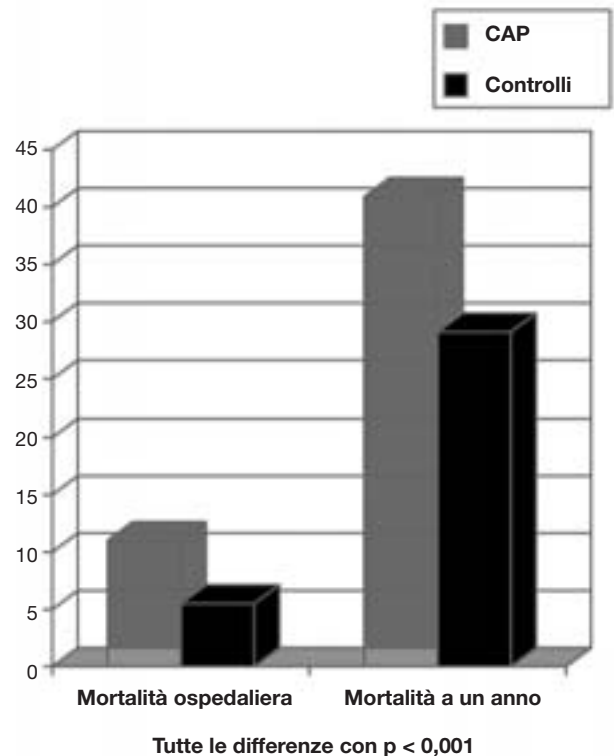


FIGURA 1. In questo studio caso-controllo su pazienti Medicare con CAP, con cinque soggetti di controllo abbinati per età, sesso e razza, la mortalità intraospedaliera e ad un anno era significativamente più alta nei pazienti con CAP rispetto ai controlli. Da Kaplan e coll.¹

questo studio non veniva esaminata la causa esatta di morte, ma la popolazione era in generale più anziana, con l'85% dei pazienti > 65 anni; inoltre, erano inclusi i pazienti assistiti a domicilio e il 70% presentava comorbilità. Questo studio ne richiama uno più vecchio scandinavo² che riportava una sopravvivenza a 10 anni più bassa nei pazienti con CAP > 60 anni rispetto ai controlli di età simile ma senza CAP. In questo studio, il rischio relativo di morte per CAP era pari a 1,5 rispetto a quelli senza CAP e la sopravvivenza a 10 anni era del 39% rispetto al 61% della popolazione senza CAP, con molte delle morti legate a malattie cardiovascolari con conseguente polmonite. Tutti questi dati dimostrano che la CAP che richiede ospedalizzazione è una malattia che deve essere prevenuta, quando possibile, negli anziani.

Sistemi prognostici a punteggio

Il trattamento ottimale della CAP richiede un pronto riconoscimento del paziente gravemente malato per evitare errori quali la mancata ospedalizzazione in reparto o in UTI nei pazienti che lo necessitano. Per contro, il costo maggiore della CAP è determinato dall'ospedalizzazione.³ Negli Stati Uniti sono ospedalizzati meno del 20% dei pazienti con CAP ma

i dollari spesi per loro rappresentano più del 90% del costo totale della patologia, e ciò enfatizza l'importanza della decisione di ospedalizzare o meno.³ Per un certo numero di anni sono stati usati sistemi a punteggio per predire la mortalità e per decidere la sede del trattamento, riservando l'ospedalizzazione a coloro con un rischio predetto di mortalità più alto.

I due sistemi più comunemente usati per predire gli outcome erano l'indice di gravità della polmonite (PSI), sviluppato negli Stati Uniti e la regola della British Thoracic Society modificata recentemente nel CURB-65 [confusione, livelli elevati di BUN (azoto ureico nel sangue); frequenza respiratoria elevata, pressione sistolica o diastolica bassa, età > 65].⁴ Ciascuno di questi approcci ha dei limiti ed è meglio considerarli complementari, idealmente per identificare pazienti che rispetto alla malattia si trovano agli estremi.⁵ Il PSI è stato meglio validato come un sistema per valutare i pazienti con rischio di mortalità basso, ma il sistema occasionalmente può sottovalutare la gravità della malattia, specialmente nei giovani senza comorbidità, perché attribuisce grande peso all'età e alle comorbidità senza considerare la gravità specifica della CAP.⁵ Per contro, il CURB-65 è ideale per identificare i pazienti con alto rischio di mortalità.⁵ Comunque un difetto del CURB-65 è che non tiene conto della presenza di comorbidità e pertanto non è facilmente applicabile ai pazienti più anziani che hanno un rischio di morte sostanziale anche in presenza di una CAP di lieve entità, che destabilizza una patologia cronica, ma compensata.

Un recente studio⁴ che paragonava il PSI e il CURB-65 in 3181 pazienti visti in un pronto soccorso, dimostrava che entrambi i sistemi erano adatti per predire la mortalità e per identificare i pazienti con basso rischio di mortalità. Tuttavia, il PSI era migliore a discriminare i pazienti con un rischio di mortalità basso, con il 68% dei pazienti definiti a basso rischio (classe I-III) e mortalità pari a 1,4%, mentre secondo il CURB-65 il 61% dei pazienti aveva un rischio di mortalità basso (punti da 0 a 1) con una mortalità dell'1,7%. Tuttavia, il CURB-65 era più utile a definire i pazienti più gravi come quelli con punteggio di 2, 3, 4 o 5, ciascuno con un rischio crescente di morte, mentre il PSI era meno discriminante, definendo solo due gruppi di pazienti gravi. In un'altra analisi,⁶ il CURB-65 identificava più accuratamente quei pazienti che avrebbero beneficiato del trattamento con drotrecogin alfa nello studio "recombinant human activated protein C worldwide evaluation in severe sepsis" (o studio PROWESS). Un riesame di questi dati dimostrava che la soglia del CURB-65 > 3 era associata a una riduzione della mortalità a 28 giorni nei pazienti trattati con drotrecogin alfa pari al 10,8%, rispetto ai soggetti di controllo ($p = 0,018$), vs una riduzione della mortalità nei pazienti trattati nella classi PSI

IV e V del 9,7%, rispetto ai controlli ($p = 0,013$).⁶

Capelstegui e coll.⁷ hanno usato sia il PSI che il CURB-65 per valutare un ampio numero di pazienti ospedalizzati e domiciliari con CAP in Spagna. Hanno dimostrato che il CURB-65 (e la sua versione più semplice CRB-65 che non prevedeva la misura del BUN e pertanto poteva essere usata per i pazienti a domicilio) poteva predire accuratamente la mortalità a 30 giorni, la necessità di ventilazione meccanica e la necessità di ospedalizzazione. Inoltre, il CURB-65 correlava con il tempo di stabilità clinica, e, pertanto, un punteggio più alto era predittivo di una maggiore durata della terapia e.v. e dell'ospedalizzazione. Anche il PSI andava bene per predire la mortalità in questo studio.

Anche se entrambi il PSI e il CURB-65 sono buoni per predire la mortalità, nessuno dei due può essere usato per stabilire la sede del trattamento, senza considerare altre variabili cliniche e sociali. Uno studio in un'ospedale pubblico negli Stati Uniti, con molti pazienti indigenti, dimostrava che il PSI non era utile a definire la necessità di ospedalizzare nei pazienti senza tetto o con intossicazione acuta o in coloro che non avevano un ambiente domestico stabile nel quale continuare la terapia antibiotica orale.⁸ In un recente editoriale⁵ il suggerimento era di combinare questi due sistemi, riconoscendo che nessuno dei due è valido da solo. I pazienti con basso rischio (PSI da I a II o CURB-65 da 0 a 1) possono essere trattati a casa in assenza di anomalie dei segni vitali (PSI) o comorbidità (CURB-65) e se il paziente non presenta fattori sociali o altre malattie instabili che richiedono ospedalizzazione. I pazienti con rischio moderato (CURB-65 > 2 o PSI IV e V) dovrebbero essere ammessi in ospedale, e dovrebbe essere fatta una valutazione clinica per stabilire chi deve andare in UTI e chi invece si riprenderà presto necessitando dunque solo una breve ospedalizzazione.

Marcatore sierici per predire gli outcome

I due marcatori sierici più studiati a questo scopo sono la PCR e la PCT (pro-calcitonina). In generale, sono state usate entrambe le misure per la correlazione con gli outcome, ma recentemente sono stati raccolti più dati⁹ per la PCT e la scoperta più interessante è che le misurazioni seriate non solo correlano con gli outcome ma sono utili per guidare la durata del trattamento.

La PCR è stata misurata in uno studio di 201 pazienti con CAP che venivano confrontati con 84 controlli sani e con 25 pazienti con sospetta polmonite, che non veniva confermata al follow-up clinico e i livelli erano più elevati in quelli con polmonite.¹⁰ Tuttavia, tra i pazienti con CAP, i livelli di PCR correlavano con il decorso clinico, con una mediana più

alta nei pazienti ospedalizzati rispetto ai domiciliari (132,0 vs 76,9 mg/l, rispettivamente; $p < 0,001$). Questo potrebbe essere in parte spiegato dall'osservazione che la PCR tende ad essere più elevata nei pazienti con pneumococco e legionella rispetto a quelli affetti da polmoniti virali o atipiche; presumibilmente i pazienti con polmonite batterica erano più gravi e pertanto più bisognosi di ospedalizzazione.

In generale la PCR, un fattore prodotto in fase acuta dal fegato, non è risultata sensibile o specifica per le infezioni come la PCT. La PCT, precursore della calcitonina, non ha effetti ormonali. Il valore di questo marcatore cresce perché crescono i livelli sierici nelle infezioni batteriche gravi, ma non nelle malattie virali. Il rilascio di PCT può essere stimolato dalle tossine microbiche (incluso il lipopolisaccaride), dalle citochine (es. fattore di necrosi tumorale, interleuchina 1 e interleuchina 6) e dalla risposta immune cellulosa-mediata. I livelli possono essere ridotti dalle citochine indotte dai virus (interferone gamma). In uno studio¹¹ su 185 pazienti nei quali la misurazione della PCT era effettuata entro 24 ore dall'ospedalizzazione, i livelli correlavano con il punteggio PSI (più alti nelle classi III e V che nelle classi I e II) e lo sviluppo di complicanze (più alti nell'empirismo, ventilazione meccanica e shock settico) e i livelli erano anche più elevati in coloro che decedevano rispetto a coloro che sopravvivevano. È interessante notare che i livelli erano più elevati nei pazienti con un rischio più basso di mortalità (es. PSI basso) con una eziologia batterica per CAP, ma ciò non era valido per quelli con una CAP più grave. Questo può significare che bassi livelli nei pazienti domiciliari possono indicare la possibilità di sospendere il trattamento.

Un altro studio recente⁹ supporta l'idea di usare misure seriate di PCT per indirizzare l'utilizzo di antibiotici e la durata della terapia. In questo studio venivano randomizzati 302 pazienti al trattamento standard o alla terapia guidata dalle misure seriate di PCT, valutate quando il paziente veniva visto per la prima volta, da 6 a 24 ore più tardi se veniva sospeso l'antibiotico e poi al giorno 4, 6 e 8. Solo il 3% di tutti i pazienti non venivano ammessi all'ospedale e ciò rendeva lo studio primariamente uno studio sui domiciliari. Usando i livelli di PCT nel 15% dei pazienti si sospendeva l'antibiotico, rispetto all'1% di coloro che ricevevano la terapia standard. L'utilizzo dei livelli di PCT per guidare la terapia ha portato a una significativa riduzione della durata della stessa indipendentemente dalla classe PSI. Tuttavia gli outcome erano simili in entrambi i gruppi e ciò sottolinea l'importanza di trovare valide strategie atte alla riduzione della durata della terapia antibiotica.

Le misurazioni seriate di PCT sono state usate anche per stabilire la prognosi nei pazienti con CAP

grave. In uno studio¹² su 110 pazienti, nei quali si effettuava una sola misurazione entro 48 ore dall'ammissione in UTI, i livelli di PCT erano più alti in quelli con batteriologia positiva rispetto a quelli con batteriologia negativa e a quelli con complicanze (es. shock settico e disfunzione d'organo) e nei deceduti. Lo stesso gruppo ha raccolto misurazioni seriate di PCT in 100 pazienti con CAP in UTI ai giorni 1 e 3.¹³ In questo studio nei sopravvissuti si documentava una riduzione dei livelli di PCT mentre nei deceduti si osservava un aumento al giorno 3. Sono stati anche valutati numerosi parametri clinici e i livelli seriatati di PCR, ma nell'analisi multivariata i fattori predittivi di mortalità erano i seguenti: necessità di ventilazione meccanica [odds ratio (OR, rapporto di rischio) 9,9]; presenza di infiltrati multilobari (OR 5,6). aumento dei livelli di PCT (OR 4,5) e peggioramento del punteggio in insufficienza multiorgano. Tra i pazienti ventilati meccanicamente i livelli di PCT al giorno 3 erano altamente predittivi di mortalità se rimanevano elevati. Le misurazioni seriate di CRP non avevano valore predittivo.

NUOVE EVIDENZE SUI PATOGENI CHE CAUSANO CAP

Pneumococco farmaco-resistente

Mentre la rilevanza clinica dello DRSP continua a essere oggetto di dibattito, dati recenti¹⁴ hanno suggerito che la frequenza di alcune forme di resistenza si può stabilizzare o ridurre, mentre le preoccupazioni persistono per altre classi di antibiotici. Usando i dati del 2002-2003, Doern e coll.¹⁴ hanno studiato 1817 isolati di pneumococco da 44 centri in USA e hanno dimostrato che la resistenza alla penicillina era presente, ma la frequenza non era aumentata (34,2%). Gli autori hanno dimostrato che il 15,7% dei batteri aveva una sensibilità intermedia e il 18,5% era altamente resistente alla penicillina. Per contro, la resistenza ai macrolidi aumentava (anche se nella maggior parte dei casi era di basso livello, mediata dalla pompa di efflusso), mentre la resistenza al trimetoprim-sulfa si riduceva. La resistenza ai chinolonici era molto bassa (< 1%), ma nel 21% degli isolati si aveva una mutazione "first-step" (par C) che permetteva ancora agli antibiotici di essere attivi. Tuttavia, se veniva acquisita una seconda mutazione (gyr A) questi organismi diventavano chinolone-resistenti, richiedendo precauzioni nel monitorare i trend in questo tipo di mutazioni. In termini di scelte sicure per il DRSP, i chinolonici rimangono efficaci, ma il ceftriaxone rimaneva l'agente beta-lattamico più attivo, con un tasso di resistenza pari al 6,9%. Negli studi clinici il ceftriaxone ha rappresentato una scelta efficace anche in presenza di DRSP,

mentre tra le cefalosporine il cefuroxime non rappresenta una scelta affidabile perché i pazienti con batteriemia e resistenza *in vitro* a questo farmaco avevano outcome peggiori rispetto a quando i microrganismi erano sensibili a questo antibiotico.^{15,16}

Uno dei fattori clinici che determina la resistenza dello pneumococco è l'uso di antibiotici e nuovi dati hanno dimostrato che la terapia recente, entro tre mesi, è un fattore di rischio per la resistenza dello pneumococco.¹⁷ In uno studio notevole¹⁷ la Toronto Bacterial Network ha valutato dati da 3.339 casi di infezione pneumococcica invasiva, dei quali 563 avevano una storia di antibioticoterapia nei tre mesi precedenti e l'identità della terapia era sconosciuta. Nello studio la terapia recente con penicillina, macrolidi, trimetoprim-sulfa e chinolonici (ma non cefalosporine) era associata ad una frequenza di resistenza più alta allo stesso agente. Tra tutte queste classi di antibiotici, quella con effetto maggiore sulla resistenza (OR più alto di un effetto) era quella dei chinolonici. Questo ultimo dato è in accordo con case report di pazienti con CAP che non rispondevano ai chinolonici e nei quali il rischio principale era rappresentato da terapia recente con chinolonici.¹⁸ Tutti questi dati supportano ulteriormente l'idea della "rotazione antibiotica paziente-specifica" nella CAP, rendendo sicuro il concetto che il clinico dovrebbe documentarsi sulla passata terapia antibiotica a cui il paziente è stato sottoposto e usarne una diversa.

MRSA acquisito in comunità

Il MRSA è stato sempre considerato un patogeno nosocomiale e una causa comune di polmonite associata al ventilatore. Negli ultimi anni, il MRSA ha rappresentato la causa di casi sporadici di CAP grave, soprattutto seguente un'infezione batterica.¹⁹ Questo patogeno non è simile a quello nosocomiale in quanto ha una diversità genetica, una diversa suscettibilità dell'ospite e una diversa virulenza e suscettibilità antibiotica. Il ceppo acquisito in comunità appartiene al ceppo USA 300. Inoltre, possiede i geni per la produzione di una tossina necrotizzante, la Panton-Valentine leucocidina, e presenta resistenza alla meticillina grazie alla presenza del gene di tipo IV *mecA*, che è contenuto nel cromosoma dello stafilococco (elemento SCC-*mec* tipo IV).¹⁹ I casi riportati sono rappresentati da polmoniti gravi necrotizzanti, generalmente in individui sani, dopo un'infezione virale o un'influenza. La polmonite è spesso rapidamente progressiva, bilaterale con shock, cavità polmonari e versamento pleurico. Il microrganismo è sensibile a un vasto spettro di antibiotici inclusi vancomicina, clindamicina, trimetoprim-sulfa e gentamicina, con sensibilità variabile ai chinolonici.¹⁹ La terapia ottimale non è ancora stata definita,

ma uno studio²⁰ ha riportato il fallimento della sola vancomicina, superato con l'aggiunta di clindamicina o l'uso di linezolid. Questi dati sono dovuti al fatto che clindamicina e linezolid possono inibire la produzione della tossina, e pertanto una terapia efficace richiede l'associazione di un trattamento antibatterico e di un'antitossina.

Virus

Negli ultimi anni c'è stato un rinnovato interesse per le malattie virali con l'emergenza della SARS e le recenti preoccupazioni sull'influenza aviaria. Queste esperienze hanno enfatizzato la natura epidemica della malattia e la rapidità del contagio da paziente a paziente. Nel caso della SARS i rischi per gli operatori sanitari erano evidenti. Sappiamo molto poco sulla frequenza delle infezioni virali nella CAP e pertanto uno studio spagnolo²¹ su questo argomento è interessante. Gli autori hanno valutato 338 pazienti con sierologie appaiate per i virus respiratori nell'ambito della CAP e hanno classificato i pazienti con CAP puramente virale, mista virale e batterica o pneumococcica.²¹

I virus studiati includevano i virus dell'influenza, parainfluenza, respiratorio sinciziale e adenovirus. I virus sono stati riscontrati nel 18% dei pazienti e in metà di questi il virus era l'unico patogeno presente. L'influenza era l'infezione più comune, presente nel 64% dei pazienti con infezione virale. Le sole correlazioni cliniche della polmonite virale, rispetto a quella pneumococcica, erano la presenza di scompenso cardiaco e l'assenza di espettorazione. Solo l'8% dei pazienti con polmonite virale necessitava il ricovero in UTI, ma il 58% era nella classe PSI IV e V. È interessante notare che, malgrado l'elevato rischio di mortalità di questi pazienti (definito dalla classe PSI), nessuno è morto. Vista l'importanza dell'influenza e delle infezioni virali in genere, e il ruolo di queste infezioni nel predisporre il paziente a CAP da MRSA questi dati sottolineano l'occorrenza relativamente comune e l'importanza della polmonite virale acquisita in comunità.

Polmonite da aspirazione

La batteriologia della polmonite da aspirazione nel setting comunitario è stata oggetto di confusione e l'esatto ruolo degli anaerobi è incerto. In uno studio²² su 95 pazienti > 65 anni, che erano ricoverati in UTI da un reparto a lunga degenza con presunta polmonite da aspirazione, la batteriologia veniva studiata usando un prelievo con BAL protetto ottenuto entro 4 ore dall'ammissione in UTI. Si presumeva l'aspirazione perché i pazienti avevano fattori di rischio noti come disordini intestinali o della deglutizione, malattie neurologiche e anomalie anatomiche che potevano determinare l'aspirazione. I dati dimo-

stravano che i patogeni Gram-negativi rappresentavano il tipo dominante di patogeno e che gli anaerobi erano presenti solo in 11 di 95 pazienti; solo in 5 pazienti gli anaerobi erano gli unici patogeni presenti.²² (Figura 2). In un altro studio sull'ascesso polmonare,²³ una lesione solitamente attribuita all'aspirazione e all'infezione anaerobica 90 pazienti venivano studiati usando campioni "non contaminati" quali l'agoaspirato transtoracico, il liquido pleurico, l'emocoltura e i prelievi chirurgici, ma non i prelievi broncoscopici da soli. In questo gruppo, la sola infezione anaerobica era presente soltanto in 18 pazienti e altri 10 avevano un'infezione mista. Gli aerobici Gram-negativi erano presenti in 37 pazienti, con la *Klebsiella pneumoniae* trovata in 28 pazienti. Pertanto, il coinvolgimento dei Gram-negativi enterici in queste due malattie da aspirazione è piuttosto elevato e deve essere considerato nella scelta della terapia.

NUOVI APPROCCI TERAPEUTICI

Le linee guida per la CAP hanno sottolineato l'approccio alla terapia empirica, riconoscendo la difficoltà a ottenere dati patogeno-specifici che permettano una precoce focalizzazione delle scelte terapeutiche.

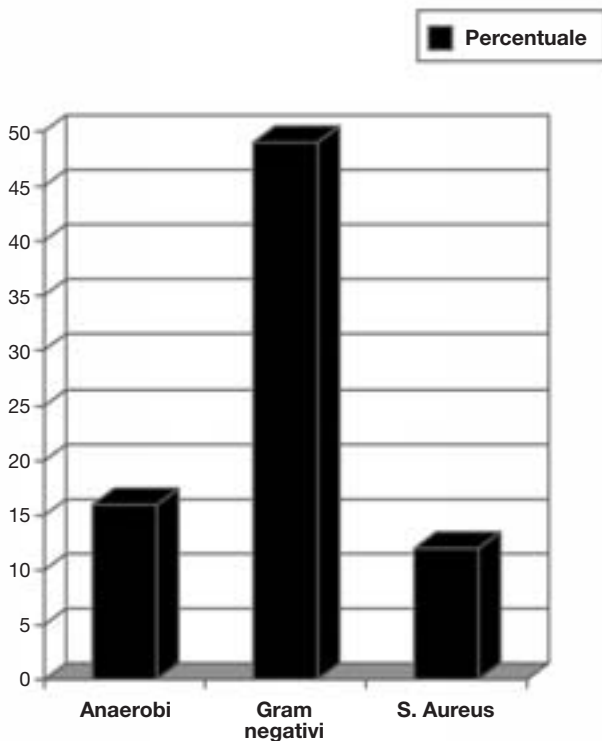


FIGURA 2. Risultati relativi alla coltura del BAL non broncoscopico entro 4 ore dal ricovero in UTI in 95 anziani provenienti da case di riposo con polmonite da aspirazione. I microrganismi predominanti erano i patogeni enterici Gram-negativi, mentre gli anaerobi erano meno comuni e spesso parte di un'infezione mista. Da El-Solh e coll.²²

iniciali. Uno studio recente²⁴ ha evidenziato che, quando la terapia veniva effettuata seguendo le linee guida, il paziente si stabilizzava più velocemente rispetto all'uso di altri regimi terapeutici. Tuttavia, il valore della terapia empirica è stato valutato direttamente da uno studio olandese²⁵ che utilizzava un protocollo prospettico randomizzato per confrontare la terapia empirica con la terapia patogeno-specifica in 262 pazienti con CAP accertata clinicamente e radiologicamente. Tutti i pazienti erano stati sottoposti a test diagnostici ma il gruppo della terapia empirica riceveva terapia con β -lattamico/inibitore della β -lattamasi combinato a eritromicina, se non era in UTI, o ceftazidime con eritromicina in UTI. Nel gruppo patogeno-specifico si effettuava la colorazione di Gram dello sputo, il test antigenico urinario e la valutazione clinica per capire il probabile patogeno; poi veniva usata la penicillina per lo pneumococco, l'eritromicina per gli atipici, l'amoxicillina/acido clavulanico per le infezioni miste e la flucoxacillina con l'aggiunta opzionale di gentamicina dopo l'infezione da influenza. Non c'erano differenze nei gruppi per ciò che riguarda la durata del ricovero, il fallimento clinico precoce o tardivo e la mortalità a 30 giorni (Figura 3). Tuttavia i pazienti trattati con terapia empirica avevano una mortalità più alta se venivano ammessi in UTI e avevano più effetti collaterali forse correlati all'uso e.v. di eritromicina piuttosto che di nuovi macrolidi e.v. con meno effetti collaterali. Mentre lo studio stabiliva la sicurezza della terapia empirica, non evidenziava altri benefici dei test diagnostici, quali il controllo a lungo termine dell'uso di antibiotici e la prevenzione delle resistenze.

Nuove terapie e tossicità

Negli ultimi anni sono state approvate nuove terapie e sono stati raccolti nuovi dati su questi agenti. La moxifloxacina, un fluorochinolone, è stata usata per trattare la CAP e uno studio su pazienti ospedalizzati anziani^{26,27} ha dimostrato una sicurezza a livello cardiaco simile a quella della levofloxacina, con un miglioramento clinico più rapido al terzo e quinto giorno. L'alta biodisponibilità dei chinolonici permette alla terapia orale di sostituire quella e.v., tenendo alcuni pazienti con CAP al domicilio. Usando la levofloxacina in un protocollo randomizzato Loeb e coll.,²⁸ hanno dimostrato la sicurezza di trattare nelle case di cura pazienti con CAP in grado di mangiare e bere, con una frequenza cardiaca < 30/min, una pressione sistolica > 90 mm Hg e una SaO_2 > 92.

La telitromicina, il primo ketolide, è simile a un macrolide in termini di spettro antimicrobico ma è attiva contro gli pneumococchi resistenti ai macrolidi. Quando è stata usata nei pazienti domiciliari con

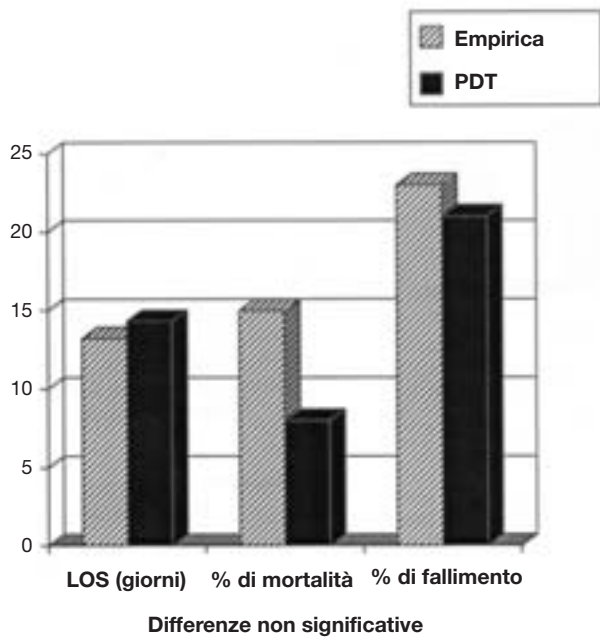


FIGURA 3. Uno studio randomizzato sulla terapia patogeno-specifica (PDT) rispetto a quella empirica in 262 adulti con CAP non ha trovato differenze nella durata della degenza (LOS), nella mortalità e nel fallimento terapeutico. Da Van der Eerden e coll.²⁵

CAP, si è verificata una riduzione del trend d'ospedalizzazione rispetto alla claritromicina.²⁹ Tuttavia, il farmaco non ha attività ottimale verso *Haemophilus influenzae* e i problemi di tossicità ne limitano l'uso. Il linezolid ha dimostrato anche efficacia negli pneumococchi resistenti ma non è considerato un farmaco per la terapia empirica della CAP poiché viene usato contro il MRSA nosocomiale e comunitario.

Uno dei problemi di questi nuovi agenti è di definire il loro ruolo nel trattamento della CAP. La sicurezza è stata uno dei punti di preoccupazione per la classe dei chinolonici ed è stato recentemente dimostrato che la gatifloxacina³⁰ causa ipoglicemia e iperglicemia, limitando pertanto la possibilità di utilizzo nei pazienti diabetici. I chinolonici hanno causato prolungamento del QT e aritmie cardiache e questo ha limitato l'utilizzo di agenti come la sparfloxacina. Come detto prima, uno studio randomizzato, in doppio cieco sulla levofloxacina e moxifloxacina che si avvaleva della valutazione clinica e del monitoraggio Holter, non dimostrava differenze nella frequenza degli eventi cardiaci dovuti ai due farmaci.²⁷ L'uso della telitromicina è stato recentemente associato³¹ con rari casi di necrosi epatica e la consapevolezza di questo problema è indispensabile quando si usa il farmaco.

Durata della terapia

La durata ottimale della terapia per la CAP non è conosciuta, ma recenti evidenze suggeriscono di accorciare la durata, soprattutto nei pazienti domiciliari.

Una nuova formulazione dell'azitromicina permette la somministrazione di un ciclo intero di terapia con una singola dose di 2 g in una popolazione domiciliare.³² La telitromicina è stata usata per 5 giorni nei pazienti con CAP e la levofloxacina, 750 mg, è efficace nella CAP per 5 giorni tanto quanto alla dose di 500 mg somministrata per 10 giorni.^{29,33} Uno studio recente³⁴ ha dimostrato che l'efficacia di una terapia con amoxicillina per tre giorni è pari a quella del trattamento per 8 giorni in pazienti ospedalizzati. Tuttavia, lo studio includeva solo pazienti con polmonite di grado lieve-moderato e i pazienti erano eleggibili per il trattamento a breve durata solo se le condizioni miglioravano con la terapia e.v. entro il terzo giorno. Una possibile implicazione di questo studio è che i pazienti ospedalizzati che diventano stabili con la terapia e.v. possono essere tranquillamente dimessi senza necessità di follow-up domiciliare. Uno studio recente sul database medicare³⁵ paragonava i pazienti con CAP che venivano dimessi con terapia orale tenuti sotto osservazione al domicilio con quelli che non venivano tenuti sotto osservazione. Tra i due gruppi non c'erano differenze nel tasso di riammissioni ospedaliere al quattordicesimo giorno e nella mortalità al trentesimo giorno. Ciò enfatizza il fatto che è sicuro dimettere il paziente dopo la sostituzione della terapia e.v. con quella orale.

Terapie complementari nella CAP grave

La gestione dei pazienti con polmonite grave si basa sulla precoce identificazione di questi pazienti e sulla terapia con più antibiotici. Le linee guida attuali per questi pazienti raccomandano di non usare la monoterapia, nemmeno con i chinolonici, e uno studio recente randomizzato³⁶ sulla monoterapia con la levofloxacina, rispetto alla terapia combinata, su pazienti con CAP in UTI, supporta queste raccomandazioni (Tabella 1). Lo studio valutava 398 pazienti ammessi in UTI e dimostrava che la monoterapia non era efficace come la terapia combinata per i pazienti che necessitavano di ventilazione meccanica. Poiché lo studio escludeva anche quei pazienti con shock settico, gli autori concludevano che la monoterapia non poteva essere raccomandata per i pazienti con CAP con shock settico o per coloro sottoposti a ventilazione meccanica, condizioni presenti nella maggior parte dei pazienti in UTI.

Nei pazienti con CAP grave sono state utilizzate due terapie aggiuntive con la proteina C attivata e i corticosteroidi sistemici.^{6,37} Una analisi retrospettiva dello studio PROWESS sulla proteina C attivata (drotrecogin-alfa) dimostrava che il 35,6% dei pazienti aveva la CAP e che circa un quarto di essi era affetto da pneumococco. I pazienti con CAP che venivano trattati con proteina C attivata avevano bene-

fici sulla sopravvivenza se il loro punteggio APCHE era > 25, o avevano un'infezione pneumococcica, o una classe PSI di IV o V, o un CURB-65 di 3. Per ragioni poco chiare, i pazienti che ricevevano una terapia adeguata avevano una caduta nel tasso di mortalità da 37 a 33%, mentre il beneficio era molto maggiore in quelli che ricevevano una terapia inadeguata con una caduta dal 65,2 al 47,1%. Mentre la riduzione del tasso di mortalità era del 28% a 28 giorni, si riduceva al 14% a 90 giorni. Questi dati sono interessanti e suggeriscono che questa terapia costosa è utile, ma sarebbe più convincente avere uno studio randomizzato sui pazienti con CAP grave, piuttosto che uno studio su un piccolo gruppo di pazienti. Inoltre, il beneficio limitato per coloro che ricevevano una terapia adeguata e la caduta del beneficio sulla sopravvivenza al terzo mese sono fattori da considerare nel calcolo costo-beneficio.

È stato dimostrato che la terapia con corticosteroidi è utile nei pazienti con shock settico che hanno un'insufficienza surrenale relativa. Tuttavia, in un nuovo studio³⁷ la terapia con i corticosteroidi sistemici è stata provata in pazienti con CAP grave, basandosi sull'idea che gli eventi avversi sono mediati dalla risposta infiammatoria all'infezione piuttosto che dall'infezione non controllata. In un piccolo (48 pazienti) studio, multicentrico, randomizzato³⁷ la terapia con infusione continua di idrocortisone era confrontata al trattamento con placebo. Sebbene i pazienti avessero una CAP grave, non tutti venivano trattati in UTI. La terapia con steroidi ha prodotto una riduzione della mortalità, della durata dell'ospedalizzazione e del tempo di ventilazione meccanica. Inoltre la terapia con steroidi riduceva il numero di complicanze tardive. Malgrado i dati siano interessanti è necessaria una conferma con studi più ampi. Tuttavia, questi dati suggeriscono che la terapia steroidea non sia pericolosa, anche per pazienti con un'infezione grave come la CAP.

Tabella 1—Misure correnti per i pazienti ricoverati con CAP

Prima dose di antibiotico entro 4 ore dal ricovero
Valutazione dell'ossigenazione nelle 24 ore dopo il ricovero
Antibiotico corretto per i pazienti ricoverati
Non UTI
UTI
Includere assenza di monoterapia
Emocoltura entro 24 ore per tutti i pazienti ricoverati in UTI nelle prime 24 ore
Prelievo ematico prima della somministrazione dell'antibiotico, se si effettua in PS*
Valutazione e somministrazione della vaccinazione anti-influenzale e anti-pneumococcica
Consigli sulla cessazione del fumo

*PS = Pronto Soccorso.

Sin dal 1998 il CMS (Centers for Medicare and Medicaid Services), insieme alla Joint Commission of the Accreditation of Healthcare Organizations, ha promosso misure standard per il trattamento di pazienti con CAP che migliorano gli outcome, con la speranza che gli ospedali seguano questi standard quando possibile (Tabella 1). La pressione per raggiungere una più alta compliance con queste misure è aumentata grazie alla raccolta di dati sulla compliance e ai report pubblici. L'evidenza a favore di queste misure è piuttosto forte ma esse possono non essere corrette per tutti i pazienti per tutte le situazioni e un obiettivo ragionevole può essere rappresentato da una compliance pari all'80-85%, con una serie di conseguenze avverse se queste percentuali aumentano.³⁸

Gli standard attuali basati sull'evidenza (la maggior parte dei quali basati sull'analisi retrospettiva) sono i seguenti; somministrare la prima dose di antibiotico entro 4 ore dal ricovero del paziente; selezionare l'antibiotico raccomandato in base al fatto che il paziente sia in corsia o in UTI; accertarsi di eseguire un'emocoltura prima della somministrazione dell'antibiotico; consigliare di astenersi dal fumo; somministrare ai pazienti che ne hanno necessità i vaccini antipneumococco e antinfluenzale. Diverse aree sono state problematiche e sono disponibili nuovi dati sulla necessità di somministrare la terapia entro 4 ore, sulla raccomandazione di non usare la monoterapia nelle CAP in UTI, sull'importanza dell'emocoltura e sulla sicurezza di ripetere la vaccinazione anti-pneumococco.

Un importante cambiamento nell'applicazione delle misure consiste nel riconoscimento che alcuni pazienti ricoverati hanno una polmonite correlata all'assistenza sanitaria (HCAP) e questi pazienti hanno rischio di infezione con Gram-negativi multi-resistenti ed MRSA e pertanto necessitano di nuovi approcci terapeutici rispetto alla CAP tradizionale.³⁹ L'HCAP è stata inclusa nelle linee guida 2005 per le polmoniti nosocomiali come forma di infezione nosocomiale. Pertanto, sin da luglio 2005 i pazienti affetti da HCAP sono stati esclusi dalle misure indicate dal CMS sulla scelta della terapia antibiotica per CAP. Questo è giustificato dai dati che mostrano che la HCAP ha una storia naturale diversa dalla CAP, che la batteriologia è anche diversa dalla CAP e che presumibilmente la terapia non dovrebbe essere la stessa.⁴⁰

Le controversie sulla somministrazione di antibiotici entro 4 ore dall'ospedalizzazione sono state molte, e c'è preoccupazione che anche se i database su larga scala mostrano una riduzione della mortalità se la terapia viene data in questo intervallo, possono esserci diverse conseguenze inaspettate.³⁸ Queste includono l'uso indiscriminato di antibiotici in ogni paziente con sintomi respiratori in un pronto soc-

corso, anche prima della certezza diagnostica, con la tendenza a dare priorità ai pazienti con polmonite in un pronto soccorso affollato. Due studi recenti^{41,42} hanno aumentato la controversia. Il primo studio⁴¹ ha confermato che quando la terapia viene somministrata entro 4 ore, la mortalità si riduce ma i predittori di aumento del tempo di attesa per la somministrazione di antibiotici erano rappresentati da alterazione dello stato mentale, assenza di febbre, assenza di ipossia e aumento dell'età. Quando si controllava per questi fattori, il tempo di somministrazione della terapia non aveva influenza sulla mortalità e pertanto gli autori concludevano che il tempo di somministrazione dell'antibiotico non rappresenta una misura valida. A supporto di questi dati esiste un altro studio⁴² che dimostrava che il 22% di 86 pazienti Medicare con CAP si presentava con caratteristiche atipiche che inducevano un'incertezza diagnostica comportando un ritardo nella somministrazione di antibiotici. In un editoriale che accompagnava questi articoli si osservava che il momento della somministrazione di antibiotici modificava la mortalità nei pazienti > 65 anni e che i dati di questi studi supportano l'idea che una compliance del 100% con gli standard non sarebbe una pratica necessariamente giusta.³⁸ Lo standard di somministrare l'antibiotico entro 4 ore sarà probabilmente modificato nel 2007.

L'emocultura non si è dimostrata efficace nel modificare gli outcome nei pazienti con CAP e pertanto tanti hanno criticato l'indicazione a effettuare questo esame di routine. Se l'emocultura non è necessaria in tutti i pazienti, essa può risultare utile nei pazienti più gravi ed è importante raccogliere il campione prima della somministrazione dell'antibiotico. Metersky e coll.⁴³ hanno studiato 13.043 pazienti Medicare con CAP che sono stati ricoverati per definire i predittori di batteriemia. Questi autori hanno dimostrato che certe popolazioni di pazienti (specialmente quelli che hanno ricevuto precedente terapia antibiotica) non avevano probabilità di avere un campione positivo; pertanto, un'ampia percentuale di positivi sarebbe costituita da falsi positivi e potrebbe determinare errori nel trattamento. I predittori di batteriemia sono stati i seguenti: precedente terapia antibiotica (OR 0,5); malattie epatiche (OR 2,3) pressione sistolica < 90 mmHg (OR 1,7); temperatura < 35°C o > 40°C (OR 1,9); frequenza maggiore 125 b/min (OR 1,9); BUN > 30 mg/dl (OR 2,0); livelli sierici di Na < 130 meq/l (OR 1,6); e globuli bianchi < 5.000/mcL o > 20.000 (OR 1,7). Il più comune patogeno trovato nelle emoculture era lo pneumococco ma 643 di 886 patogeni erano contaminanti. Gli autori hanno suggerito che i pazienti che ricevevano precedente terapia antibiotica o non avevano comorbidità non dovevano essere sottoposti

a emocultura poiché solo il 3% aveva una reale batteriemia. Per quelli sottoposti a precedente terapia antibiotica non c'erano predittori, mentre quelli con precedente terapia e un predittore dovevano sottoporsi a emocultura perché l'incidenza di positivi veri era del 5%. Infine, il guadagno è significativamente alto nei pazienti con due predittori (16% batteriemia) o in quelli con un predittore e nessuna terapia precedente (9% batteriemia).

Uno dei problemi relativi alla vaccinazione anti-pneumococcica è che i pazienti ricevono più vaccinazioni in 5 anni, in assenza di notizie affidabili su pregresse vaccinazioni, specialmente in quei pazienti che sono stati ripetutamente ospedalizzati o in quei pazienti trattati in casa di riposo. Un modo per affrontare questo problema è quello di vaccinare i pazienti se c'è incertezza sulla precedente vaccinazione e ciò può essere giustificato dalla provata efficacia del vaccino e dalle conseguenze a lungo termine se il paziente sviluppa polmonite. Uno studio⁴⁴ valutava 179 pazienti che avevano ricevuto almeno tre vaccinazioni e confrontava il decorso clinico rispetto a pazienti che avevano ricevuto una o due vaccinazioni. Anche se il 54,6 % dei pazienti rivaccinati aveva ricevuto i vaccini in un periodo < 6 anni, c'era solo un paziente con eventi avversi, consistenti in tachicardia e rossore al braccio. Pertanto, è sicuro vaccinare il paziente e anche se questo non deve essere fatto indiscriminatamente, i benefici sono superiori ai rischi.

A supportare l'importanza della vaccinazione anti-pneumococcica ci sono i dati di due recenti studi.^{45,46} Uno studio⁴⁵ sul nuovo vaccino antipneumococcico coniugato eptavalente nei bambini ha dimostrato benefici nel ridurre la malattia invasiva non solo per il gruppo di pazienti immunizzati, ma anche per gli adulti, in particolare quelli > 65 anni, che non rappresentavano il target del trattamento. Questi risultati implicano che la vaccinazione di una popolazione a rischio può produrre benefici anche nei pazienti non vaccinati, riducendo l'incidenza della diffusione della malattia invasiva.⁴⁵ Un altro studio⁴⁶ valutava gli effetti di una precedente vaccinazione su pazienti ospedalizzati con CAP. Solo il 12% di 62.918 pazienti con CAP era stato precedentemente vaccinato, ma questo gruppo aveva meno probabilità di decesso per qualunque causa e aveva un rischio più basso di insufficienza respiratoria o altre complicanze, così come una ridotta degenza ospedaliera rispetto ai pazienti non vaccinati.

CONCLUSIONI

Mentre gli studi sulla CAP negli ultimi anni hanno affrontato un ampio numero di problemi, la direzione generale dei nuovi sviluppi, discussa in questa

review, è stata quella di descrivere sistemi per migliorare la gestione e gli outcome dei pazienti. Molti di questi dati sono stati incorporati in misure di comportamento relative alla gestione della patologia e le evidenze che supportano queste raccomandazioni sono forti e continuano a crescere.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Kaplan V, Clermont G, Griffin MF, et al. Pneumonia: still the old man's friend? *Arch Intern Med* 2003; 163:317–323
- 2 Koivula I, Sten M, Makela PH. Prognosis after community-acquired pneumonia in the elderly: a population-based 12 year follow-up study. *Am J Med* 1999; 159:1550–1555
- 3 Niederman MS, McCombs JI, Unger AN, et al. The cost of treating community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 1998; 20:820–837
- 4 Aujesky D, Auble TE, Yealy DM, et al. Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis in community-acquired pneumonia. *Am J Med* 2005; 118:384–392
- 5 Niederman MS, Feldman C, Richards GA. Combining information from prognostic scoring tools for CAP: an American view on how to get the best of all worlds. *Eur Respir J* 2006; 27:9–11
- 6 Laterre PF, Garber G, Levy H, et al. Severe community-acquired pneumonia as a cause of severe sepsis: data from the PROWESS study. *Crit Care Med* 2005; 33:952–961
- 7 Capelastegui A, Espana PP, Quintana JM, et al. Validation of a predictive rule for the management of community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2006; 27:151–157
- 8 Goss CH, Rubenfeld GD, Park DR, et al. Cost and incidence of social comorbidities in low-risk patients with community-acquired pneumonia admitted to a public hospital. *Chest* 2003; 124:2148–2155
- 9 Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:84–93
- 10 Almirall J, Bolibar I, Toran P, et al. Contribution of C-reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest* 2004; 125:1335–1342
- 11 Masia M, Gutierrez F, Shum C, et al. Usefulness of procalcitonin levels in community-acquired pneumonia according to the patients outcome research team pneumonia severity index. *Chest* 2005; 128:2223–2229
- 12 Boussekey N, Leroy O, Georges H, et al. Diagnostic and prognostic values of admission procalcitonin levels in community-acquired pneumonia in an intensive care unit. *Infection* 2005; 33:257–263
- 13 Boussekey N, Leroy O, Alfandari S, et al. Procalcitonin kinetics in the prognosis of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2006; 32:469–472
- 14 Doern GV, Richter SS, Miller A, et al. Antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* in the United States: have we begun to turn the corner on resistance to certain antimicrobial classes? *Clin Infect Dis* 2005; 41:139–148
- 15 Lujan ML, Gallego M, Fontanals D, et al. Prospective observational study of bacteremic pneumococcal pneumonia: effect of discordant therapy on mortality. *Crit Care Med* 2004; 32:625–631
- 16 Yu VL, Chiou CC, Feldman C, et al. An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with *in vitro* resistance, antibiotics administered, and clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2003; 37:230–237
- 17 Vanderkooi OG, Low DE, Green K, et al. Predicting antimicrobial resistance in invasive pneumococcal infections. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1288–1297
- 18 Fuller JD, Low DE. A review of *Streptococcus pneumoniae* infection treatment failures associated with fluoroquinolone resistance. *Clin Infect Dis* 2005; 41:118–121
- 19 Francis JS, Doherty MC, Lopatin U, et al. Severe community-onset pneumonia in healthy adults caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying the Pantone-Valentine leukocidin genes. *Clin Infect Dis* 2005; 100–107
- 20 Micek ST, Dunne M, Kollef MH. Pleuropulmonary complications of Pantone-Valentine leukocidin-positive community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: importance of treatment with antimicrobials inhibiting exotoxin production. *Chest* 2005; 128:2732–2738
- 21 De Roux A, Marcos MA, Garcia E, et al. Viral community-acquired pneumonia in nonimmunocompromised adults. *Chest* 2004; 125:1343–1351
- 22 El Solh AA, Pietrantonio C, Bhat A, et al. Microbiology of severe aspiration pneumonia in institutionalized elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1650–1654
- 23 Wang JL, Chen KY, Fang CT, et al. Changing bacteriology of adult community-acquired lung abscess in Taiwan: *Klebsiella pneumoniae* versus anaerobes. *Clin Infect Dis* 2005; 40:915–922
- 24 Menendez R, Torres A, Zalacain R, et al. Guidelines for the treatment of community-acquired pneumonia: predictors of adherence and outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:757–762
- 25 Van der Eerden MM, Vlaspolde F, de Graaff CS, et al. Comparison between pathogen directed antibiotic treatment and empirical broad spectrum antibiotic treatment in patients with community acquired pneumonia: a prospective randomised study. *Thorax* 2005; 60:672–678
- 26 Anzueto A, Niederman MS, Pearle J, et al. Community-Acquired Pneumonia Recovery in the Elderly (CAPRIE): efficacy and safety of moxifloxacin therapy versus that of levofloxacin therapy. *Clin Infect Dis* 2006; 42:73–81
- 27 Morganroth J, Dimarco JP, Anzueto A, et al. A randomized trial comparing the cardiac rhythm safety of moxifloxacin vs levofloxacin in elderly patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Chest* 2005; 128:3398–3406
- 28 Loeb M, Carusone SC, Goeree R, et al. Effect of a clinical pathway to reduce hospitalizations in nursing home residents with pneumonia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295:2503–2510
- 29 Lonks JR, Goldmann DA. Telithromycin: a ketolide antibiotic for treatment of respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1657–1664
- 30 Park-Wyllie LY, Juurlink DN, Kopp A, et al. Outpatient gatifloxacin therapy and dysglycemia in older adults. *N Engl J Med* 2006; 354:1352–1361
- 31 Clay KD, Hanson JS, Pope SD, et al. Brief communication: severe hepatotoxicity of telithromycin: three case reports and literature review. *Ann Intern Med* 2006; 4:415–420
- 32 Blasi F, Tarsia P. Value of short-course antimicrobial therapy in community-acquired pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26: S148–S155
- 33 Dunbar LM, Wunderink RG, Habib MP, et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis* 2003; 37:752–760
- 34 El Moussai R, de Borgie CA, van den Broek P, et al. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. *BMJ* 2006; 32:1355

- 35 Nathan RV, Rhew DC, Murray C, et al. In-hospital observation after antibiotic switch in pneumonia: a national evaluation. *Am J Med* 2006; 119:512:e1–e7
- 36 Leroy O, Saux P, Bedos JP, et al. Comparison of levofloxacin and cefotaxime combined with ofloxacin for ICU patients with community-acquired pneumonia who do not require vasopressors. *Chest* 2005; 128:172–183
- 37 Confalonieri M, Urbino R, Potena A, et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:242–248
- 38 Houck PM. Antibiotics and pneumonia: is timing everything or just a cause of more problems? *Chest* 2006; 130:1–3
- 39 Hiramatsu K, Niederman MS. Health-care-associated pneumonia: a new therapeutic paradigm. *Chest* 2005; 128:3784–3787
- 40 Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, et al. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture positive patients. *Chest* 2005; 128:3854–3862
- 41 Waterer GW, Kessler LA, Wunderink RG. Delayed administration of antibiotics and atypical presentation in community-acquired pneumonia. *Chest* 2006; 130:11–15
- 42 Metersky ML, Sweeney TA, Getzow MB, et al. Antibiotic timing and diagnostic uncertainty in Medicare patients with pneumonia: is it reasonable to expect all patients to receive antibiotics within 4 hours? *Chest* 2006; 130:16–21
- 43 Metersky ML, Ma A, Bratzler DW, et al. Predicting bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:342–347
- 44 Walker FJ, Singleton RJ, Bulkow LR, et al. Reactions after 3 or more doses of pneumococcal polysaccharide vaccine in adults in Alaska. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1730–1735
- 45 Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003; 348:1737–1764
- 46 Fisman DN, Abrutyn E, Spaude KA, et al. Prior pneumococcal vaccination is associated with reduced death, complications and length of stay among hospitalized adults with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2006; 42:1093–1101