

CEFTOBIPROLO NEL TRATTAMENTO DELLA **POLMONITE** ACQUISITA IN COMUNITÀ E IN OSPEDALE

Esperienze cliniche nel paziente adulto



MENTHALIA®

CEFTOBIPROLO NEL TRATTAMENTO DELLA **POLMONITE** ACQUISITA IN COMUNITÀ E IN OSPEDALE

Esperienze cliniche nel paziente adulto

MENTHALIA®

Supplemento di Open Source in Medicine N. 6/2024
doi: <https://doi.org/10.48218/OSM12>

EDITORE

MENTHALIA®

Piazzale V. Tecchio, 49 - 80125 Napoli

www.menthalia.it • info@menthalia.it

P.IVA 06980851213

Tutti i diritti sono riservati in tutti i Paesi.

Nessuna parte del presente volume può essere riprodotta, tradotta o adattata con alcun mezzo (compresi i microfilm, le copie fotostatiche e le memorizzazioni elettroniche) senza il consenso scritto dell'Editore.

INDICE

DATI DA REAL WORLD

Uso in *real life* di ceftobiprololo nel trattamento della polmonite nosocomiale e comunitaria: approcci di stewardship antimicrobica

Corcione S, De Benedetto I, Carlin M, Pivetta EE, Scabini S, Grosso C, Shbaklo N, Porta M, Lupia E, De Rosa FG.

Microorganisms 2024; 12 (4): 725.

7

ESPERIENZE CLINICHE

Utilizzo di ceftobiprololo per la terapia di polmonite nosocomiale in un paziente precedentemente sottoposto a trapianto di rene

Daniele Roberto Giacobbe

Malattie Infettive, Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL), Università degli Studi di Genova
U.O. di Malattie Infettive e Tropicali, IRCCS Ospedale Policlinico "San Martino", Genova

13

Polmonite acquisita in comunità da *Staphylococcus aureus* sensibile alla meticillina che produce leucocidina di Panton-Valentine

Simone Giuliano, Jessica Zucco, Stefania Marzinotto e Carlo Tascini

A.S.U. Friuli Centrale, Presidio Ospedaliero Universitario "Santa Maria Della Misericordia", Udine

17

Utilizzo di ceftobiprololo per un caso di polmonite comunitaria in un paziente anziano resistente a terapia di prima linea

Alberto Enrico Maraolo

U.O.C. Malattie Infettive, A.O.U. "Federico II" di Napoli

23

Polmonite comunitaria in un paziente grande anziano

Alessandra Oliva

Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma

31

Utilizzo di ceftobiprololo in paziente anziano con polmonite nosocomiale da *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina

Renato Pascale

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Alma Mater Studiorum, Università di Bologna
Dipartimento Gestione integrata del rischio infettivo, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico "Sant'Orsola", Bologna

37

Polmonite batteriemia grave da *Staphylococcus aureus* meticillino-sensibile trattata con ceftobiprololo in paziente in emodialisi trisettimanale

Giusy Tiseo

Unità di Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa

41

PREFAZIONE

Malgrado i numerosi progressi in medicina, la polmonite batterica rimane un problema sanitario rilevante con un'elevata morbilità e mortalità in tutto il mondo. Le due forme più comuni sono la polmonite acquisita in comunità (CAP), contratta al di fuori di ambienti sanitari, e la polmonite acquisita in ospedale (HAP), che si sviluppa 48 ore o più dopo il ricovero in ospedale¹. Entrambe sono associate ad alti tassi di mortalità, in particolare tra gli anziani e gli individui immunocompromessi. Inoltre, queste patologie, soprattutto in considerazione dell'aumento della resistenza agli antibiotici, comportano un onere significativo per i pazienti, con frequenti ospedalizzazioni, ricoveri in terapia intensiva e degenze ospedaliere prolungate, oltre a costi sanitari elevati².

Ceftobiprololo è una cefalosporina di quinta generazione approvata dall'*European Medicines Agency* (EMA) per il trattamento di CAP e HAP³. Presenta un ampio spettro di attività microbica contro i batteri Gram-positivi, inclusi *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA), e Gram-negativi, come la maggior parte degli *Enterobacteriales* e alcuni ceppi di *Pseudomonas aeruginosa*⁴.

Evidenze di *real-life* hanno confermato tassi di guarigione favorevoli e un buon profilo di sicurezza (con eventi avversi solo nel 3% dei casi)⁵, suggerendo un ruolo per ceftobiprololo nel trattamento di CAP e HAP come strumento gestionale per ridurre l'uso di carbapenemi e di agenti anti-MRSA, con la riduzione del rischio di mortalità e degli eventi avversi anche in pazienti con numerosi fattori di rischio⁵.

Allo scopo quindi di condividere esperienze di pratica clinica di esperti italiani sull'uso di ceftobiprololo nel trattamento di CAP e HAP nel paziente adulto, sono stati raccolti alcuni casi esemplificativi, che ci auguriamo possano essere utili a favorire l'ottimizzazione della gestione terapeutica, contribuendo in qualche modo al soddisfacimento dei bisogni clinici e a una migliore qualità della salute pubblica.

Bibliografia

- Sattar SBA, et al. Bacterial Pneumonia. 2024 Feb 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 30020693.
- García AD, et al. Ceft-to-Ceft Study: Real-Life Experience with Ceftaroline and Ceftobiprole in Treatment of the Principal Infectious Syndromes in a Spanish Multicenter Hospital Cohort. *Antibiotics* (Basel). 2023 Dec 2;12(12):1692. doi: 10.3390/antibiotics12121692.
- Jame W, et al. Ceftobiprole mono-therapy versus combination or non-combination regimen of standard antibiotics for the treatment of complicated infections: A systematic review and meta-analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2024 Jul;109(3):116263.
- Corcione S, et al. Real-World Experience of Ceftobiprole for Community- and Hospital-Acquired Pneumonia from a Stewardship Perspective. *Microorganisms*. 2024 Apr 3;12(4):725. doi: 10.3390/microorganisms12040725.
- Gentile I, et al. CEFTO-CURE study: CEFTObiprole Clinical Use in Real-life - a multi-centre experience in Italy. *Int J Antimicrob Agents*. 2023 Jul;62(1):106817. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2023.106817



Uso in *real life* di ceftobiprololo nel trattamento della polmonite nosocomiale e comunitaria: approcci di stewardship antimicrobica

Real-World Experience of Ceftobiprole for Community-and Hospital-Acquired Pneumonia from a Stewardship Perspective

Corcione S, De Benedetto I, Carlin M, Pivetta EE, Scabini S, Grosso C, Shbaklo N, Porta M, Lupia E, De Rosa FG. *Microorganisms* 2024; 12 (4): 725.

Introduzione

Il ceftobiprololo è una cefalosporina di quinta generazione approvata dall'Agencia Europea per i Medicinali (EMA) e dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per il trattamento della polmonite acquisita in comunità (CAP) e della polmonite acquisita in ospedale (HAP). La sua non inferiorità rispetto al ceftriaxone è stata dimostrata in uno studio multicentrico randomizzato e in doppio cieco con linezolid in caso di alto rischio di *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA) o *Streptococcus pneumoniae* resistente al ceftriaxone nella CAP e in uno studio multicentrico randomizzato e in doppio cieco rispetto a ceftazidime con linezolid nella HAP.

Il ceftobiprololo possiede infatti un'attività battericida contro i batteri Gram-positivi, incluso MRSA, la maggior parte degli Enterobacterales e alcuni ceppi di *Pseudomonas aeruginosa*, mentre solitamente non è attivo contro i batteri Gram-negativi che producono β -lattamasi a spettro esteso (ESBL), serine e metallo-carbapenemasi. L'impiego nella CAP grave si basa sulla sua attività contro MRSA e sulla copertura dei Gram-negativi, anche in monoterapia, come nei casi di polmonite batterica post-influenzale o legati al COVID-19, specialmente nei pazienti anziani e con comorbidità come tumori, diabete, obesità o broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Inoltre, nella HAP, il ceftobiprololo garantisce un buono spettro per patogeni con un rischio da basso a medio di resistenza multipla, e un vantaggio in termini di sicurezza rispetto agli oxazolidinoni o ai glicopeptidi che potrebbero provocare anemia, trombocitopenia e insufficienza renale, specialmente nei pazienti fragili con comorbidità.

In uno studio multicentrico italiano, il ceftobiprololo si è dimostrato una scelta terapeutica sicura ed efficace in pazienti con diverse sindromi. È stato utilizzato principalmente come terapia empirica, in combinazione con altri farmaci, inclusi i carbapenemi, e come terapia di seconda linea. Partendo da questa premessa, il presente studio si è posto l'obiettivo di riportare l'evidenza *real world* dell'uso del ceftobiprololo in pazienti con CAP e HAP in un singolo centro.

Metodi

Questo studio osservazionale retrospettivo (2019-2022), condotto presso l'A.O.U. Città della Scienza e della Salute, Ospedale "Molinette" di Torino, ha incluso tutti i pazienti con diagnosi clinica di CAP o HAP, secondo le definizioni dell'*American Thoracic Society* e dell'*European Respiratory*

Society, trattati con ceftobiprololo nei reparti di medicina interna, malattie infettive, pneumologia e reparti dedicati al COVID-19, prima e durante la pandemia da COVID-19.

La diagnosi clinica è stata effettuata tramite segni e sintomi e imaging; gli studi microbiologici sono stati registrati quando disponibili. Gli endpoint primari erano mortalità intraospedaliera, mortalità a 30 giorni o riammissione a 3 mesi. Gli endpoint secondari valutati erano predittori di mortalità intraospedaliera, mortalità a 7 giorni, mortalità a 14 giorni.

Risultati

Dei 159 pazienti inclusi, la maggioranza era di sesso maschile (107; 67%), l'età media era di 70 anni (IQR 60–77); si contavano 105 pazienti (66%) con CAP e 54 (34%) con HAP. Il reparto di ricovero più frequente è risultato quello di medicina interna (49; 30%), seguito da ematologia (29; 18%), medicina d'urgenza (19; 12%) e cardiologia (15; 9%). In 30 pazienti (19%) la polmonite rappresentava una coinfezione o una superinfezione da COVID-19 concomitante. I dati riguardanti il trattamento con ceftobiprololo sono riportati nella **Tabella 1**.

Mortalità intraospedaliera o riammissione entro 3 mesi

Per quanto riguarda gli endpoint primari, il tasso di mortalità intraospedaliera è stato del 25% (41). Rispetto all'outcome composito di mortalità intraospedaliera o riammissione a 3 mesi, i fattori di rischio direttamente associati sono stati: l'indice di gravità di polmonite (PSI) (HR 1,40; CI 1,01-1,95; p=0,03), l'insufficienza cardiaca congestizia (HR 1,73; CI 1,09-2,72; p=0,01), le neoplasie solide (HR 1,18; CI 1,07-1,3; p <0,001) e lo shock settico all'esordio (HR 3,49; CI 2,2-5,55; p <0,0001).

Per quanto riguarda gli endpoint secondari, la mortalità a 7 giorni è stata del 4% (7), la mortalità a 14 giorni del 7% (11) e la mortalità a 30 giorni del 14% (23).

Tabella 1. Caratteristiche del trattamento con ceftobiprololo

Trattamento con ceftobiprololo	N (%) o Mediana (IQR)
Durata del trattamento (giorni)	10 (7; 12)
Terapia di prima linea	42 (26%)
Terapia di seconda linea	117 (74%)
Risparmio di carbapenemici	71 (44%)
Escalation per gravità clinica	14 (9%)
Terapia mirata	32 (20%)
Monoterapia	38 (23%)
Terapia di combinazione con:	121 (77%)
Levofloxacina o azitromicina	94 (59%)
Antibiotico anti-ESBL, ad es. fosfomicina	12 (8%)
Linezolid/daptomicina/vancomicina	4 (2%)
Metronidazolo	11 (7%)

Nel modello di analisi multivariata, le variabili incluse erano: il punteggio INCREMENT-ESBL >11, CAP vs HAP, COVID-19 e immunodepressione. Il punteggio INCREMENT-ESBL >11 era significativamente associato a un rischio incrementale sia per la mortalità intraospedaliera (HR 3,96, CI 2,21-7,09, $p < 0,0001$) che per l'esito composito (HR 3,24, CI 1,90-5,5, $p < 0,0001$).

Sopravvivenza globale in base al trattamento

Il metodo di Kaplan-Meier ha mostrato come la sopravvivenza globale e l'outcome composito fossero più favorevoli quando ceftobiprollo veniva utilizzato come terapia primaria o come regime di risparmio di carbapenemici (Figure 1 e 2) rispetto al suo utilizzo come seconda linea di terapia.

Figura 1. Stime di Kaplan-Meier sulla sopravvivenza globale in base all'uso di ceftobiprollo in prima o seconda linea

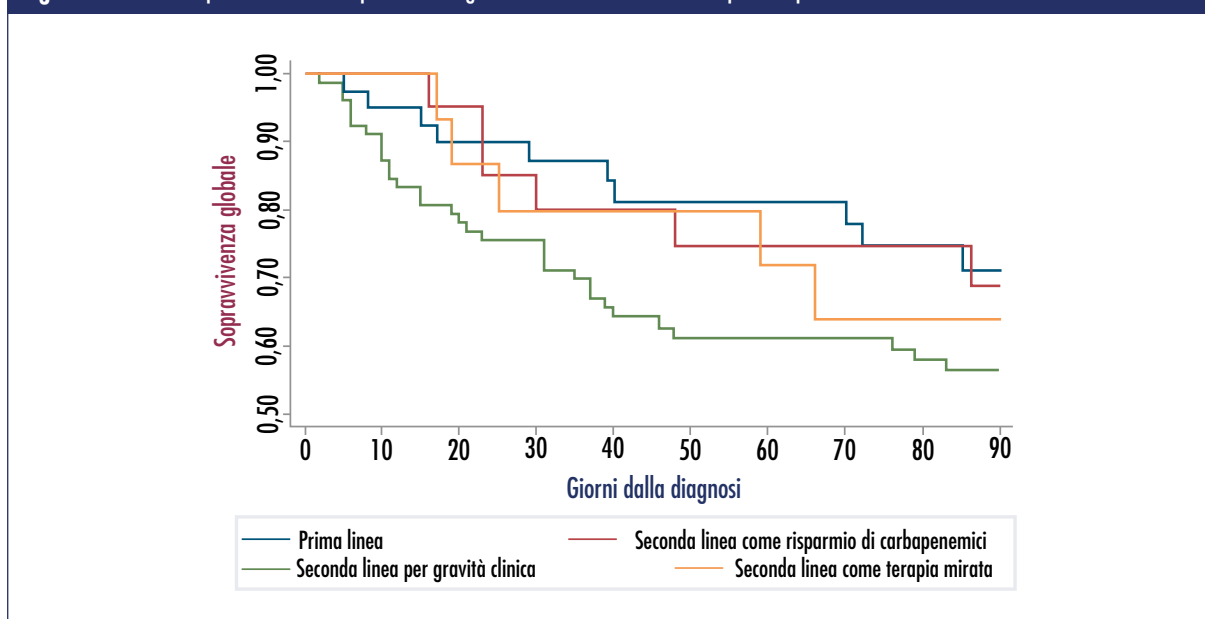
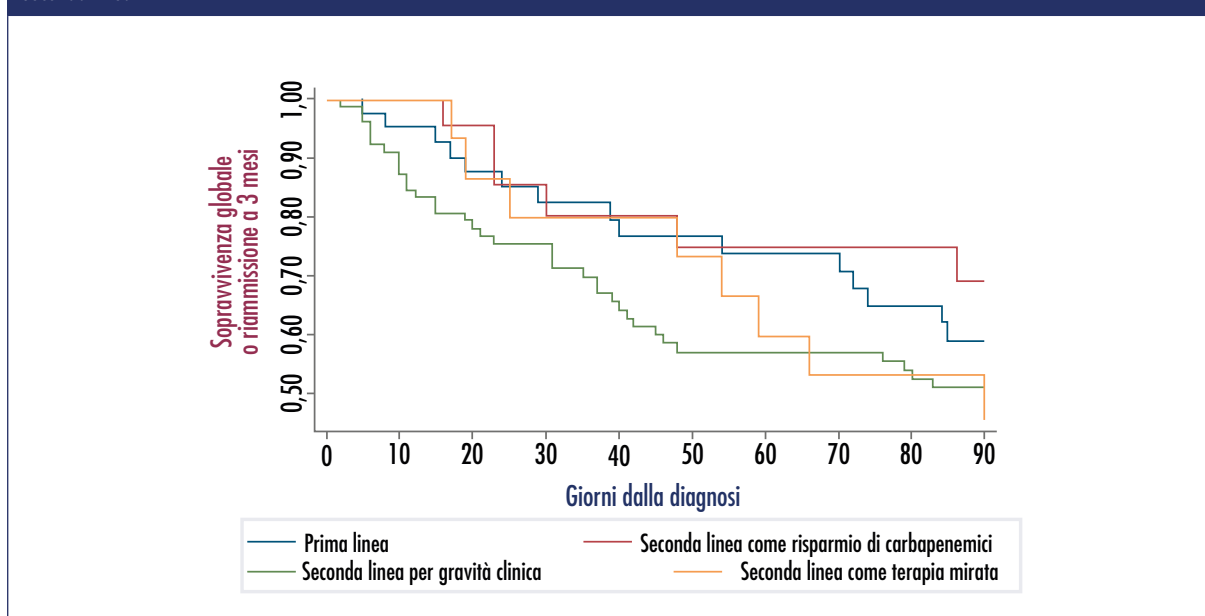


Figura 2. Stime di Kaplan-Meier sulla sopravvivenza globale o sulla riammissione a 3 mesi in base all'uso di ceftobiprollo in prima linea o in seconda linea



Non sono emerse differenze statisticamente significative per la mortalità tra l'uso di ceftobiprololo come terapia di prima linea (HR 1,00; CI 0,46-2,17; $p=0,989$) rispetto all'uso di ceftobiprololo come terapia di seconda linea, sia dopo un carbapenemico o un agente anti-MRSA (HR 1,34; CI 0,54-3,35; $p=0,52$) o come seconda linea con altri trattamenti combinati (HR 0,53; CI 0,14-2,04; $p=0,364$).

Inoltre, non sono state riportate differenze statisticamente significative con una durata del trattamento inferiore a 7 giorni rispetto ad una durata del trattamento pari o superiore a 7 giorni (HR 1,02; CI 0,58-1,77; $p=0,93$).

Discussione

Negli ultimi dieci anni, le cefalosporine hanno visto un'importante evoluzione, con la creazione di molecole ad ampio spettro che permettono un uso oculato e sicuro nelle terapie antimicrobiche. Lo studio presentato ha analizzato un'ampia coorte *real world* di pazienti con polmonite trattati con ceftobiprololo in un unico centro, con un'età media di 70 anni, un alto grado di comorbilità e con alto rischio di mortalità.

La maggior parte dei pazienti è stata ricoverata nei reparti di medicina interna mentre il 20% in ematologia, includendo così una percentuale rilevante di pazienti immunodepressi. Solo una piccola percentuale di casi presentava infezione concomitante da COVID-19, fattore che poteva predisporre a coinfezioni batteriche, comprese quelle da patogeni multiresistenti (MDR). Oltre il 90% dei pazienti presentava almeno un fattore di rischio per infezione da MRSA, come recenti ospedalizzazioni, condizioni di immunodepressione e influenza recente.

Un dato interessante emerso è che il trattamento di prima linea con ceftobiprololo è stato associato a una migliore sopravvivenza rispetto all'utilizzo di ceftobiprololo come escalation terapeutica o in terapia mirata di seconda linea, contrariamente a quanto riportato da altri studi dove il ceftobiprololo veniva impiegato prevalentemente come terapia di salvataggio.

Un elemento chiave di questa ricerca è stata la possibilità di utilizzare, laddove il rischio di batteri ESBL fosse basso, una strategia di risparmio dei carbapenemi, con il ceftobiprololo che ha dimostrato di offrire buoni risultati di sopravvivenza usato sia in prima linea che come opzione di *sparing*.

Infine, non sono state osservate differenze significative nella mortalità quando il ceftobiprololo veniva usato come trattamento di prima linea o per ridurre l'uso di carbapenemi empirico, laddove possibile, in pazienti con CAP e HAP. È stato inoltre rilevato che un punteggio INCREMENT-ESBL superiore a 11 si conferma come predittore indipendente di mortalità e riammissione a tre mesi, supportando l'identificazione precoce di pazienti che potrebbero beneficiare di strategie differenziali di trattamento.

Conclusioni

L'uso del ceftobiprololo nella CAP o HAP in *real world* è efficace sia come trattamento di prima che di seconda linea, e può essere considerato una valida opzione terapeutica in ambito di *antimicrobial stewardship*. Sono necessari ulteriori studi per esplorare il pieno potenziale del ceftobiprololo, inclusa la sua applicazione come strumento di gestione per ridurre l'uso di carbapenemi e di agenti anti-MRSA, riducendo così il rischio di eventi avversi, in particolare nei pazienti internistici fragili.

TAKE HOME MESSAGES

- Il ceftobiprololo si è dimostrato una scelta terapeutica sicura ed efficace in pazienti con diverse comorbidità.
- Il trattamento di prima linea con ceftobiprololo è stato associato a una migliore sopravvivenza rispetto al suo utilizzo come escalation terapeutica o come regime mirato di seconda linea.
- Non sono state osservate differenze significative nella mortalità quando il ceftobiprololo veniva usato come trattamento di prima linea o per ridurre l'uso di carbapenemi in pazienti con CAP e HAP con ridotti fattori di rischio per ESBL.
- Il ceftobiprololo può ridurre l'uso di carbapenemi e di agenti anti-MRSA, riducendo il rischio di effetti collaterali nel paziente fragile con plurime comorbidità.



Utilizzo di ceftobiprololo per la terapia di polmonite nosocomiale in un paziente precedentemente sottoposto a trapianto di rene

Daniele Roberto Giacobbe

Malattie Infettive, Dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL), Università degli Studi di Genova
U.O. di Malattie Infettive e Tropicali, IRCCS Ospedale Policlinico "San Martino", Genova

Introduzione

La polmonite nosocomiale (*Hospital-Acquired Pneumonia*, HAP) è una delle principali complicanze infettive nei pazienti ospedalizzati. Tra questi ultimi vi sono anche soggetti sottoposti a trapianto d'organo solido, in cui sia la prevalenza che l'impatto prognostico delle infezioni in ambito nosocomiale sono aumentati rispetto alla popolazione generale. Questi pazienti sono particolarmente vulnerabili a causa della terapia immunosoppressiva antirigetto d'organo, che li rende più suscettibili alle infezioni nosocomiali, tra cui quelle polmonari. In questo contesto, l'utilizzo di antibiotici efficaci contro i patogeni responsabili della HAP è cruciale per migliorare l'outcome clinico e ridurre la mortalità. Ceftobiprololo è una cefalosporina di quinta generazione con un ampio spettro di azione nei confronti dei batteri Gram-positivi, incluso *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (*Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus*, MRSA) e Gram-negativi, approvata in Italia per la terapia delle HAP.

Presentazione del caso clinico

Il paziente, di 59 anni, era stato sottoposto due anni prima (all'età di 57 anni) a trapianto di rene in quadro di policistosi renale. In anamnesi si rilevava tonsillectomia in età giovanile, ernia iatale, cardiomiopatia dilatativa. Nel post-trapianto è stata effettuata profilassi con trimetoprim/sulfametossazolo e con valganciclovir. La terapia immunosoppressiva impostata consisteva di tacrolimus, micofenolato mofetile e corticosteroidi. Per quanto riguarda l'anamnesi infettivologica si segnalano tre precedenti ricoveri per batteriemie da *Escherichia coli*. Il paziente accedeva quindi al pronto soccorso del nostro ospedale per iperpiressia, artralgie e diarrea. Gli esami effettuati in corso di ricovero non indicavano eziologia batterica e si assisteva a un progressivo miglioramento delle condizioni cliniche, in linea con l'ipotesi di eziologia virale. Tuttavia, una nuova sintomatologia respiratoria insorgeva dopo più di 48 ore dal ricovero in ospedale.

Iter diagnostico

Veniva eseguita una radiografia del torace che mostrava la comparsa di un addensamento parenchimale al campo medio di destra. Gli esami di laboratorio mostravano leucocitosi neutrofila, oltre a un valore di proteina C reattiva pari a 166 mg/l e un valore di procalcitonina pari a 183 ng/ml. Venivano inoltre effettuate emocolture e antigeni urinari per Legionella e pneumococco.

Iter terapeutico

Nell'attesa dei risultati degli esami microbiologici effettuati, veniva posta diagnosi clinica di HAP e avviata terapia empirica con ceftobiprololo. Nei giorni successivi si assisteva a un progressivo miglioramento delle condizioni cliniche e normalizzazione degli indici di flogosi, senza osservare nessun peggioramento della funzione renale. Le emocolture effettuate risultavano negative, così come gli antigeni urinari per Legionella e pneumococco. Veniva pertanto concluso un ciclo terapeutico di 7 giorni per HAP con completa risposta clinica e scomparsa della sintomatologia.

Discussione e conclusioni

Ceftobiprololo agisce inibendo la sintesi della parete cellulare batterica, in virtù della sua affinità per diverse *Penicillin-Binding Proteins* (PBPs) dei batteri Gram-positivi e Gram-negativi, inclusa PBP2a, responsabile della resistenza alla meticillina e a tutti i beta-lattamici escluse le cefalosporine di quinta generazione, in *Staphylococcus aureus*. Questo peculiare spettro di azione lo rende efficace nella maggior parte delle HAP, sia come scelta empirica che come scelta mirata, per esempio nelle HAP da MRSA (Tabella 1). Nei pazienti sottoposti a trapianto di rene, una delle principali sfide della terapia antibiotica è rappresentata dalla necessità, qualora possibile, di evitare farmaci nefrotossici, che potrebbero compromettere la funzione del rene trapiantato. A tal riguardo, ceftobiprololo ha dimostrato un profilo di sicurezza favorevole negli studi registrativi e nelle successive esperienze *real life*, con una bassa incidenza di nefrotossicità rispetto ad altri antibiotici comunemente usati per la HAP, come la vancomicina. Inoltre, ceftobiprololo è in genere associato ad un profilo di tollerabilità più favorevole rispetto a linezolid, altro farmaco comunemente utilizzato nelle HAP con attività anti-MRSA, per quanto riguarda gli effetti collaterali e le interazioni classiche (es., piastrinopenia, interazione con farmaci anti-monoamminossidasi [MAO]). Infine, ceftobiprololo consente una monoterapia della HAP, in virtù dell'inclusione dei batteri Gram-negativi nel suo spettro d'azione (seppur vada considerata l'inattività nei confronti dei microrganismi produttori di beta-lattamasi a spettro esteso [*Extended-Spectrum Beta-Lactamases*, ESBLs] e di carbapenemasi), diversamente da vancomicina e linezolid.

Tabella 1. Ragionamento clinico nella scelta della terapia antibiotica mirata nei pazienti con HAP da MRSA, inclusi i pazienti con trapianto di rene

Scenario clinico	Considerazioni terapeutiche
HAP da MRSA	<ul style="list-style-type: none"> • Considerare ceftobiprololo o linezolid, con particolare attenzione alle interazioni farmacologiche e al rischio di trombocitopenia in caso di terapia con linezolid • Vancomicina rappresenta un altro farmaco approvato per la terapia delle HAP da MRSA; nel caso di utilizzo di vancomicina è richiesto uno stretto aggiustamento del dosaggio basato sulla misurazione dell'AUC, e vi è un rischio di nefrotossicità aumentato in confronto alle altre opzioni terapeutiche • Non vi è al momento evidenza con un livello di certezza elevato per raccomandare altre opzioni terapeutiche come clindamicina, trimetoprim/sulfametossazolo, minociclina o doxiciclina come prima linea nella terapia della HAP da MRSA

Abbreviazioni: AUC, area sotto la curva; HAP, polmonite acquisita in ospedale; MRSA, *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente

Modificato da Bossetti M, et al. *Expert Opin Pharmacother.* 2022.

Nei pazienti sottoposti a trapianto di rene, il regime terapeutico immunosoppressivo include in genere farmaci come il tacrolimus, la ciclosporina e/o il micofenolato mofetile. Questi farmaci richiedono un attento monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche, poiché possono interagire con diversi altri farmaci, inclusi antifungini e alcuni antibiotici. Da questo punto di vista, ceftobiprololo non ha mostrato un rischio clinicamente significativo di interazioni con gli immunosoppressori, rendendolo una scelta

terapeutica sicura in questo contesto. L'approvazione del ceftobipolo per HAP si basa su uno studio clinico randomizzato di fase 3 (*Randomized Controlled Trial*, RCT) pubblicato nel 2014. L'endpoint primario di efficacia era rappresentato dalla guarigione clinica (*clinical cure*, definita come risoluzione di segni e sintomi di infezione o come un miglioramento tale da rendere non necessaria la continuazione della terapia antibatterica) alla visita *test-of-cure* (TOC, effettuata 7-14 giorni dopo la fine del trattamento) nelle popolazioni *intention-to-treat* (ITT) e *clinically evaluable* (CE).

La guarigione clinica è stata registrata nel 59,6% dei pazienti con HAP trattati con ceftobipolo e nel 58,8% dei pazienti con HAP trattati con ceftazidime e linezolid nella popolazione ITT (differenza 0,8%; intervallo di confidenza [IC] al 95% da -7,3 a 8,8). Nella popolazione CE, la guarigione clinica è stata registrata nel 77,8% dei pazienti trattati con ceftobipolo e nel 76,2% dei pazienti trattati con ceftazidime e linezolid (differenza 1,6%; IC al 95% da -6,9 a 10,0). Tali risultati soddisfano i criteri di non inferiorità in entrambe le popolazioni (ITT e CE), in quanto il margine di non inferiorità era stato prefissato al 15%. Risulta inoltre interessante notare come nella popolazione CE i pazienti con HAP trattati con ceftobipolo hanno mostrato un tasso più elevato di miglioramento precoce (valutato al giorno 4 di terapia) rispetto ai pazienti HAP trattati con ceftazidime e linezolid. Infatti, un miglioramento precoce è stato osservato nell'86,9% dei pazienti con HAP trattati con ceftobipolo e nel 78,4% dei pazienti con HAP trattati con ceftazidime e linezolid, con una differenza pertanto del 8,5%, con IC al 95% da 0,9 a 16,1. Inoltre, la differenza maggiore in tale ambito è stata osservata in pazienti con colture positive per MRSA al basale (94,7% nei pazienti trattati con ceftobipolo e 52,6% nei pazienti trattati con ceftazidime e linezolid, con una differenza quindi del 42,1%, con IC al 95% da 17,5 a 66,7). Va infine notato che in analisi post-hoc, una differenza favorevole per ceftobipolo in termini di miglioramento precoce è stata osservata nei pazienti ad aumentato rischio di outcome sfavorevole alla luce della letteratura precedente (differenza 12,5%; IC al 95% da 3,5 a 21,4) e nei pazienti con HAP e un numero di comorbilità al basale superiore a 10 (differenza 15,3%, con IC al 95% da 0,3 a 30,4). I risultati di efficacia del trial registrativo per HAP sono riassunti in **Tabella 2**.

Tabella 2. Risultati di efficacia di ceftobipolo per la terapia della HAP negli studi registrativi di fase 3

Studio	Ceftobipolo (dosaggio)	Farmaci confrontati (dosaggio)	Endpoint primario	Infezione e popolazioni primarie	Cure rates (curati/trattati)	Differenza % (IC al 95%)
2014	Ceftobipolo (500 mg ogni 8 ore)	Ceftazidime (2 g ogni 8 ore) + Linezolid (600 mg ogni 12 ore)	Clinical cure (risoluzione di segni e sintomi di infezioni o miglioramento tale da rendere non necessaria la continuazione della terapia antibiotica)	HAP		
				Popolazione ITT		
				Ceftobipolo	59,6% (171/287)	+0,8 (-7,3 a +8,8)
				Ceftazidime + linezolid	58,8% (167/284)	Riferimento
Popolazione CE						
Ceftobipolo	77,8% (154/198)	+1,6 (-6,9 a +10,0)				
Ceftazidime + linezolid	76,2% (141/185)	Riferimento				

Abbreviazioni: CE, *clinically evaluable*; HAP, *hospital-acquired pneumonia*; ITT, *intention-to-treat*.

Modificato da Giacobbe DR, et al. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2019.

In conclusione, ceftobipolo rappresenta una valida opzione terapeutica per il trattamento della HAP nei pazienti sottoposti a trapianto di rene, grazie al suo ampio spettro d'azione, comprendente sia batteri Gram-negativi che Gram-positivi, incluso MRSA, e al suo profilo di sicurezza favorevole per

quanto riguarda la nefrotossicità. L'inclusione di ceftobipolo tra le opzioni terapeutiche per la polmonite nosocomiale nei pazienti trapiantati di rene rappresenta complessivamente un passo avanti nella cura della HAP in questo gruppo di pazienti vulnerabili.

TAKE HOME MESSAGES

- Ceftobipolo rappresenta una valida opzione terapeutica per il trattamento di polmoniti nosocomiali (HAP) nei pazienti sottoposti a trapianto di rene per
 - ampio spettro d'azione, comprendente sia batteri Gram-negativi che Gram-positivi, incluso MRSA;
 - profilo di sicurezza favorevole per quanto riguarda la nefrotossicità.
- Ceftobipolo è in genere associato ad un profilo di tollerabilità favorevole, in relazione agli effetti collaterali e alle interazioni classiche.
- Differentemente da vancomicina e linezolid, ceftobipolo consente una monoterapia della HAP, in virtù dell'inclusione dei batteri Gram-negativi nel suo spettro d'azione.
- Nei pazienti sottoposti a trapianto di rene, ceftobipolo non ha mostrato un rischio clinicamente significativo di interazioni con gli immunosoppressori, rendendolo una scelta terapeutica sicura in questo contesto.

Riferimenti bibliografici

- Awad SS, Rodriguez AH, Chuang YC, et al. A phase 3 randomized double-blind comparison of ceftobiprole medocaril versus ceftazidime plus linezolid for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2014; 59 (1): 51-61.
- Bassetti M, Labate L, Melchio M, et al. Current pharmacotherapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) pneumonia. *Expert Opin Pharmacother*. 2022 Feb; 23 (3): 361-75.
- Bassetti M, Mularoni A, Giacobbe DR, et al. New Antibiotics for Hospital-Acquired Pneumonia and Ventilator-Associated Pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2022 Apr; 43 (2): 280-94.
- Corcione S, De Benedetto I, Carlin M, et al. Real-World Experience of Ceftobiprole for Community- and Hospital-Acquired Pneumonia from a Stewardship Perspective. *Microorganisms*. 2024 Apr 3; 12 (4): 725.
- Gentile I, Buonomo AR, Corcione S, et al. CEFTO-CURE study: CEFTObiprole Clinical Use in RealLife - a multi-centre experience in Italy. *Int J Antimicrob Agents*. 2023 Jul; 62 (1): 106817.
- Giacobbe DR, De Rosa FG, Del Bono V, et al. Ceftobiprole: drug evaluation and place in therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2019 Sep; 17 (9): 689-98.

Polmonite acquisita in comunità da *Staphylococcus aureus* sensibile alla meticillina che produce leucocidina di Panton-Valentine

Simone Giuliano, Jessica Zucco, Stefania Marzinotto e Carlo Tascini

A.S.U. Friuli Centrale, Presidio Ospedaliero Universitario "Santa Maria Della Misericordia", Udine

Introduzione

La polmonite acquisita in comunità (CAP) causata da *Staphylococcus aureus* con produzione di leucocidina di Panton-Valentine (PVL) rappresenta un'infezione grave caratterizzata da un elevato tasso di mortalità, soprattutto nei giovani adulti sani. Si descrive qui un caso di CAP da *S. aureus* sensibile alla meticillina (MSSA) che produce PVL in una paziente di 55 anni.

Presentazione del caso clinico

Una donna di 55 anni, che non assumeva alcuna terapia farmacologica e con anamnesi patologica remota pressoché muta, accedeva al Pronto Soccorso per dolore addominale e dispnea.

La paziente appariva in stato di grande sofferenza. La pressione arteriosa era di 124/72 mmHg, la frequenza cardiaca 102 battiti per minuto, la temperatura 37,2 °C, la frequenza respiratoria era di 20 atti respiratori per minuto e la saturazione di ossigeno era del 96%.

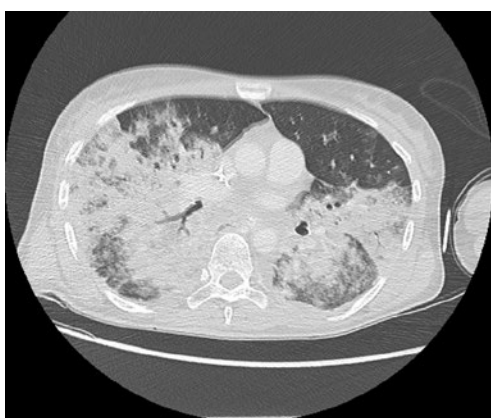
All'esame obiettivo segmentale dell'addome si osservavano contrattura e dolorabilità alla palpazione profonda. All'auscultazione del torace si documentavano rumori discontinui fini in sede medio-basale a sinistra. L'esame cardiaco era nella norma.

Le condizioni cliniche della paziente peggiorarono improvvisamente a causa di shock settico e insufficienza respiratoria di tipo 1 che ne richiesero il trasferimento nel reparto di terapia intensiva e l'intubazione orotracheale. Per danno renale acuto, iniziava terapia renale sostitutiva continua (CVWH). Purtroppo, la paziente decedette dopo 72 ore dal ricovero in ospedale. I risultati dell'autopsia avrebbero mostrato reperti compatibili con polmonite necrotico-emorragica e insufficienza multiorgano legata a coagulazione intravascolare disseminata.

Iter diagnostico

Gli esami del sangue mostravano leucopenia con neutropenia grave ($80/\text{mm}^3$) e un aumento della proteina C-reattiva (79 mg/l, range normale 0-5 mg/l) e della procalcitonina (31,27 ng/ml, range normale < 10 ng/ml). I test antigenici urinari per Legionella e *Streptococcus pneumoniae* e le emocolture erano negativi. La ricerca dei genomi dei virus respiratori su tampone nasale mostrava positività dell'RNA del virus influenzale tipo B. Si eseguiva esame TC torace con mezzo di contrasto (**Figura 1**) che mostrava multipli addensamenti parenchimali confluenti con aspetto di *crazy paving* per ispessimento

Figura 1. TC torace con mezzo di contrasto: multipli addensamenti parenchimali confluenti e ampie aree di tipo consolidativo. Minimo versamento pleurico bilaterale

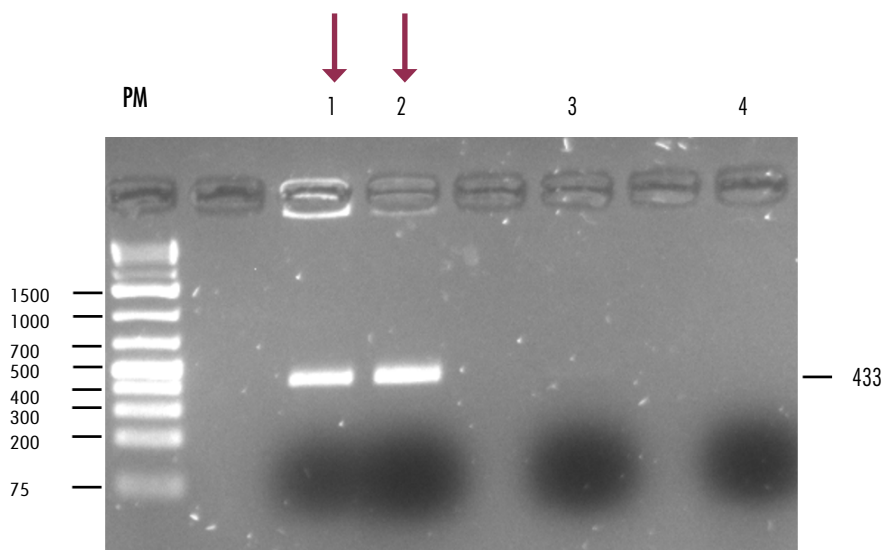


dei setti interlobulari e ampie aree di tipo consolidativo come da interessamento alveolare diffuso, che interessano estesamente i lobi inferiori, gran parte del lobo superiore medio con risparmio dei settori apicali e anteriori e i settori dorsali del lobo superiore di sinistra con diffusi segni di broncogramma aereo. Rilevato inoltre un minimo versamento pleurico bilaterale.

Veniva eseguita fibrobroncoscopia con lavaggio bronco-alveolare (BAL). La PCR *multiplex* risultava positiva per *S. aureus*; la ricerca dei geni di resistenza microbica era negativa per *mecA/mecC* o *MREJ*. L'esame colturale del BAL mostrava crescita di MSSA.

Sull'isolato di *S. aureus* veniva eseguita la ricerca del gene della PVL secondo il metodo descritto da Akram e collaboratori¹. I risultati della conferma dei prodotti della PCR tramite elettroforesi sono illustrati in **Figura 2**.

Figura 2. PCR tramite elettroforesi



Legenda: PM= pesi molecolari noti per definire lunghezza dell'amplicone generato in PCR; Camp 1= ns campione *S. aureus* PVL+ (da colonia); Camp 2= ns campione *S. aureus* PVL+ (da sospensione); Camp 3= ctrl neg *S. aureus* PVL; H2O= ctrl neg di PCR

Iter terapeutico

Si avviava terapia con oseltamivir e ceftobipolo 500 mg ogni 8 ore in infusione estesa.

Si aggiungeva inoltre linezolid. Alla paziente si somministravano anche immunoglobuline umane ad alto titolo di IgM.

Dopo l'avvio del trattamento antifettivo di combinazione il conteggio assoluto dei neutrofili era tornato normale.

Discussione e conclusioni

S. aureus viene identificato in circa il 4% dei pazienti adulti ospedalizzati con evidenza radiologica di polmonite e per i quali viene eseguito un test per la rilevazione di patogeni respiratori sia virali che batterici². Sebbene i casi di polmonite comunitaria (CAP) da *S. aureus* possano essere associati all'infezione da virus influenzale, essi si verificano durante tutto l'anno senza una particolare stagionalità. In uno studio che ha analizzato le caratteristiche cliniche di 2259 pazienti adulti ricoverati per CAP, una percentuale pari a 1,6% presentava infezione da *S. aureus*, (0,7% *S. aureus* meticillina-resistente -MRSA-, 1,0% MSSA); la terapia sostitutiva renale era più comunemente associata a infezione da MRSA (20,0%) rispetto ai pazienti con polmonite pneumococcica (2,6%) e CAP non causata da *S. aureus* (3,7%); per il resto, le caratteristiche cliniche all'ammissione, compresi i reperti radiologici di infiltrati multi lobari, la precedente esposizione a farmaci antibiotici, l'emottisi e la concomitante infezione da influenza, erano simili nei pazienti con polmonite stafilococcica rispetto a quelle dei pazienti con polmonite non stafilococcica; infine i pazienti con CAP da MRSA avevano esiti clinici più gravi rispetto a quelli con CAP pneumococcica, inclusi il ricovero in terapia intensiva (86,7% contro 34,8%) e mortalità intra-ospedaliera (13,3% contro 4,4%)³.

Le manifestazioni cliniche della polmonite da *S. aureus* sono spesso indistinguibili da quelle della polmonite causata da altri patogeni, sebbene la polmonite causata da *S. aureus* sia tipicamente un'infezione necrotizzante. I meccanismi tramite i quali *S. aureus* raggiunge i polmoni sono molteplici: il più frequente è la microaspirazione o la macroaspirazione del microbiota residente nelle prime vie aeree, la disseminazione ematogena (per es. batteriemia stafilococcica, endocardite destra), la diffusione diretta da un focolaio contiguo; meno frequentemente il batterio può provocare polmonite per inalazione di materiale aerosolizzato.

La CAP da *S. aureus* in pazienti altrimenti sani può presentarsi con gravi sintomi respiratori, emottisi, febbre elevata, leucopenia, indici di flogosi molto elevati, ipotensione e reperti radiologici compatibili con consolidamenti multi lobari, necrosi, cavitazioni, emboli settici, infarti polmonari, ascessi polmonari, pneumotorace, versamento pleurico, anche atipico.

S. aureus possiede moltissimi fattori di virulenza, tra i quali meccanismi di evasione immunitaria attraverso i quali *S. aureus* può sfuggire alla risposta del sistema immunitario dell'ospite. Tra i meccanismi di evasione immunitaria deve essere annoverata la capacità di neutralizzare i leucociti. *S. aureus* uccide le cellule eucariotiche tramite emolisine, leucocidine e moduline solubili in fenolo (PSM); esistono quattro tipi di emolisine, denominate α -emolisina (Hla), β -emolisina (Hlb), δ -emolisina (Hld) e γ -emolisina (Hlg)⁴.

PVL è un'omologa di Hlg⁴ originariamente descritta da Pantone e Valentine nel 1932⁵ come un fattore di virulenza appartenente alla famiglia delle tossine sinergoimotropiche⁶.

In *S. aureus*, il locus che codifica la PVL consiste di due *open reading frames* cotrascritti, *lukS-PV* che codifica la componente S della leucocidina e *lukF-PV* che codifica la componente F⁷. La componente S e la componente F possono assemblarsi tra loro oppure con componenti della Hlg, dando origine a complessi chimerici⁴. L'azione sinergica delle due componenti determina la formazione di pori sulla membrana dei leucociti dell'ospite⁶. PVL è regolata da *accessory gene regulator* (*agr*)⁴. Il sistema *agr* rientra nel meccanismo del *quorum sensing*, il quale reagisce alla densità batterica, permettendo l'espressione preferenziale delle adesine superficiali durante la fase esponenziale di crescita (bassa densità cellulare); nel passaggio dalla fase esponenziale a quella post-esponenziale, l'espressione delle proteine della parete cellulare viene repressa, mentre la sintesi di tossine ed enzimi extracellulari predomina⁴.

La proporzione di *S. aureus* con produzione di leucocidina di Pantone-Valentine (PVL-PA) può variare notevolmente in base alla resistenza alla meticillina.

In uno studio pubblicato nel 2012, tutti gli isolati PVLP-SA erano meticillino-sensibili e non vi erano PVLP-SA con fenotipo di meticillino-resistenza; i ceppi isolati da infezioni acquisite in comunità (CA) mostravano una positività alla PVL superiore rispetto ai ceppi isolati da infezioni nosocomiali (HA): 15,2% contro 5,3% (OR=3,19; $P<0,009$)⁸. In un altro studio la produzione di PVL era maggiore nei ceppi meticillino-resistenti (48%) rispetto ai ceppi meticillino-sensibili (11%)⁹. In ogni caso, PVLP-SA è l'agente eziologico della maggioranza delle polmoniti comunitarie necrotizzanti¹⁰.

In uno studio che ha analizzato le caratteristiche di 50 pazienti ricoverati dal 1986 al 2005 per polmonite da PVLP-SA il tasso di mortalità complessivo è stato del 56% e il tempo mediano di sopravvivenza è stato di 10 giorni; tutti i decessi sono stati attribuiti all'infezione da *S. aureus* e sono stati secondari a shock settico e/o insufficienza respiratoria; le principali caratteristiche associate al decesso erano state l'emottisi, la leucopenia e l'eritrodermia verificatasi entro le prime 24 ore dopo il ricovero in ospedale¹¹.

Nella nostra paziente la scelta del trattamento prima empirico e poi mirato con ceftobiprololo si è basata sull'evidenza di non inferiorità di ceftobiprololo rispetto alla combinazione di ceftriaxone e linezolid nel trattamento dei pazienti con CAP che richiedono ospedalizzazione¹². In particolare, ceftobiprololo, se comparato con altri antibiotici come piperacillina, ceftriaxone, imipenem, meropenem e ceftarolina, è l'unico beta-lattamico in grado di legarsi a tutte le *penicillin binding proteins* (PBPs) di *S. aureus*, comprese PBP2a e PBP4¹³⁻¹⁶.

La scelta di associare linezolid è stata dettata dal tentativo di sopprimere efficacemente la produzione delle esotossine stafilococciche¹⁷. Il caso presentato di CAP da PVLP-SA evidenzia la gravità di questa infezione. Nonostante l'uso tempestivo di ceftobiprololo, un antibiotico con capacità uniche di legarsi a tutte le PBP di *S. aureus*, la paziente ha avuto un esito infausto.

TAKE HOME MESSAGES

- Ceftobiprololo è l'unico beta-lattamico in grado di legarsi a tutte le *penicillin binding proteins* (PBPs) di *S. aureus*, comprese PBP2a e PBP4: ciò lo rende adatto all'impiego in caso di infezioni gravi in cui una più efficace attività antibatterica potrebbe fare la differenza.
- Nelle polmoniti gravi e necrotizzanti da *S. aureus* si dovrebbe considerare la produzione di leucocidina di PVL.
- Sarebbe utile approfondire con ulteriori studi l'uso di ceftobiprololo nelle polmoniti da PVL-SA.

Bibliografia

1. Akram A, Izhar M, Lal C, et al. Frequency Of Panton Valentine Leucocidin Gene In Staphylococcus Aureus From Skin And Soft Tissue Infections. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2020; 32: 487-91.
2. Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *New England Journal of Medicine* 2015; 373: 415-27.
3. Self WH, Wunderink RG, Williams DJ, et al. Staphylococcus aureus Community-acquired Pneumonia: Prevalence, Clinical Characteristics, and Outcomes. *Clinical Infectious Diseases* 2016; 63: 300-9.
4. Bennet J, Dolin R, Blaser M. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Ninth Edition. Philadelphia: Elsevier, 2020.
5. Panton PN, Valentine FCO. STAPHYLOCOCCAL TOXIN. *The Lancet* 1932; 219: 506-8.
6. Melles DC, van Leeuwen WB, Boelens HAM, Peeters JK, Verbrugh HA, van Belkum A. Panton-Valentine Leukocidin Genes in Staphylococcus aureus. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1174-5.
7. Prévost G, Cribier B, Couppié P, et al. Panton-Valentine leucocidin and gamma-hemolysin from Staphylococcus aureus ATCC 49775 are encoded by distinct genetic loci and have different biological activities. *Infect Immun* 1995; 63:4121-9.
8. Demir T, Coplu N, Bayrak H, et al. Panton-Valentine leucocidin gene carriage among Staphylococcus aureus strains recovered from skin and soft tissue infections in Turkey. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2012; 67: 837-40.
9. Brown ML, O'Hara FP, Close NM, et al. Prevalence and Sequence Variation of Panton-Valentine Leukocidin in Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus Strains in the United States. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 86-90.
10. Saeed K, Gould I, Esposito S, et al. Panton–Valentine leukocidin-positive Staphylococcus aureus: a position statement from the International Society of Chemotherapy. *Int J Antimicrob Agents* 2018; 51: 16-25.
11. Gillet Y, Vanhems P, Lina G, et al. Factors Predicting Mortality in Necrotizing Community-Acquired Pneumonia Caused by Staphylococcus aureus Containing Panton-Valentine Leukocidin. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 45: 315-21.
12. Nicholson SC, Welte T, File TM, et al. A randomised, double-blind trial comparing ceftobiprole medocaril with ceftriaxone with or without linezolid for the treatment of patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalisation. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 39: 240-6.
13. Davies TA, Page MGP, Shang W, et al. Binding of ceftobiprole and comparators to the penicillin-binding proteins of Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, and Streptococcus pneumoniae. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 2621-4.
14. Yang Y, Bhachech N, Bush K. Biochemical comparison of imipenem, meropenem and biapenem: permeability, binding to penicillin-binding proteins, and stability to hydrolysis by beta-lactamases. *J Antimicrob Chemother* 1995; 35: 75-84.
15. del Río A, García-de-la-Mària C, Entenza JM, et al. Fosfomicin plus β -Lactams as Synergistic Bactericidal Combinations for Experimental Endocarditis Due to Methicillin-Resistant and Glycopeptide-Intermediate Staphylococcus aureus. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60:478–86.
16. Morosini MI, Díez-Aguilar M, Cantón R. Mechanisms of action and antimicrobial activity of ceftobiprole. *Rev Esp Quimioter* 2019; 32 Suppl 3:3–10.
17. Diep BA, Afasizheva A, Le HN, et al. Effects of Linezolid on Suppressing In Vivo Production of Staphylococcal Toxins and Improving Survival Outcomes in a Rabbit Model of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Necrotizing Pneumonia. *J Infect Dis* 2013; 208:75–82.



Utilizzo di ceftobiprololo per un caso di polmonite comunitaria in un paziente anziano resistente a terapia di prima linea

Alberto Enrico Maraolo

U.O.C. Malattie Infettive, A.O.U. "Federico II" di Napoli

Introduzione

La polmonite acquisita in comunità (*Community-Acquired Pneumonia*, CAP) è una delle principali cause di ospedalizzazione e mortalità nei pazienti anziani, in particolar modo al di sopra degli 80 anni. Molteplici comorbidità, polifarmacoterapia, immunosenescenza e fragilità contribuiscono a un aumento del rischio di polmonite in questa popolazione, in cui la presentazione è spesso atipica rendendo difficile la diagnosi¹.

La gestione dei pazienti molto anziani con CAP dovrebbe essere guidata dalle loro caratteristiche di base, dalla presentazione clinica e dai fattori di rischio per patogeni resistenti a più farmaci¹. I patogeni responsabili della CAP sono diversi, inclusi batteri, virus e, meno comunemente, funghi, con *Streptococcus pneumoniae* quale batterio più frequentemente implicato nei casi gravi².

Presentazione del caso clinico

Accesso in Pronto Soccorso

Il paziente è un uomo di 76 anni affetto da alcune comorbidità rilevanti quali ipertensione, sindrome depressiva, diabete mellito di tipo 2 ben controllato e insufficienza renale cronica di stadio IIIa, con una clearance della creatinina stimata tra 45 e 59 ml/min.

In anamnesi non sono segnalate reazioni avverse note a farmaci né farmacoallergie; assenza di abitudini voluttuarie tossiche. L'anamnesi farmacologica include terapia domiciliare con irbesartan 300 mg/idroclorotiazide 25 mg ogni 24 ore, duloxetina 60 mg ogni 24 ore, diazepam 5 mg ogni 24 ore, insulina rapida prima dei pasti e lenta *bedtime*.

Il paziente si presentava in un giorno di fine inverno presso il Pronto Soccorso (PS) di un nosocomio non dotato di reparto di malattie infettive. La moglie riferiva da circa tre giorni la comparsa di febbre, malessere, con una significativa riduzione dell'appetito, astenia marcata, nonché necessità di supporto da parte dei familiari per le attività di base come vestirsi e lavarsi. Nella mattinata del ricovero si evidenziava un importante rialzo febbrile, tosse, dispnea ed episodio di delirium. La moglie peraltro riferiva un recente episodio di "sindrome influenzale" e che il marito aveva praticato due mesi prima la vaccinazione anti-zosteriana (mediante preparato ricombinante adiuvato), mentre non si era sottoposto a immunizzazione anti-influenzale.

Nel PS di afferenza, a cui arrivava nel tardo pomeriggio, praticava radiografia del torace, emogasa-

nalisi arteriosa, esame chimico-fisico delle urine ed esami di biochimica clinica. Tampone antigenico SARS-CoV-2 negativo.

Alla visita, il paziente risultava collaborante ma non perfettamente orientato nello spazio e nel tempo; presentava: temperatura di 38,7°C; stato generale mediocre associato a lieve disidratazione; tachipnea con saturazione di ossigeno basale al 90%, dolore di tipo pleuritico all'emitorace destro. All'auscultazione cardiaca, toni ritmici senza soffi; all'auscultazione polmonare, murmure vescicolare conservato nell'emitorace sinistro e rantoli sparsi e crepitanti in tutto l'emitorace sinistro. Addome e arti inferiori senza segni particolari.

Dalle analisi sieriche emergevano: AST 35 U/l, sodio 126 mEq/l, potassio 2,8 mEq/l, creatinina 1,8 mg/dl (configurando quadro di insufficienza renale acuta grado 1), procalcitonina (PCT) 24,44 ng/ml e proteina C-reattiva (PCR) 150,1 mg/l; 19100 leucociti/ μ l con 13660 neutrofili/ μ l (71,5%) e 230 linfociti/ μ l; piastrine 345×10^3 / μ l, fibrinogeno 1150 mg/dl. L'emogasanalisi mostrava alcalosi respiratoria (pH 7,43, pCO₂ di 34 mmHg, bicarbonato 22,6 mmol/l) causata da iperventilazione persistente. L'esame delle urine risultava normale. La radiografia torace rivelava un addensamento parenchimale destro. Di fronte a questa situazione, veniva somministrata come terapia antibiotica ceftriaxone 1 g/die per via endovenosa (ev) più levofloxacina 500 mg/die ev. È stata prescritta ossigenoterapia con cannule nasali a 3 l/min per mantenere la saturazione sopra il 95%. Inoltre, veniva praticata idratazione e supplementazione di potassio ev.

Nella mattinata successiva si praticavano antigeni urinari per Legionella e Pneumococco, che davano esito negativo, e partiva un esame microbiologico standard dell'espettorato. Nel frattempo, per assenza di posto letto in area medica, si praticava da parte dei medici di PS, tramite la centrale operativa regionale, ricerca di posto letto in reparto opportuno per quadro di verosimile polmonite in soggetto anziano. Nel pomeriggio, circa 24 ore dopo l'accesso in PS, veniva dunque accolto presso altra struttura in reparto di malattie infettive.

Iter diagnostico

Ricovero in malattie infettive

All'arrivo del paziente presso il reparto infettivologico dedicato, pur in un contesto di emodinamica stabile, la visita rivelava polso aritmico. Veniva prontamente eseguito tracciato elettrocardiografico (quello del PS era negativo per aritmie), che mostrava un quadro di fibrillazione atriale a normale risposta ventricolare (frequenza cardiaca 93 battiti al minuto), reperto di nuova insorgenza (Figura 1). Il mattino seguente gli esami ematochimici continuavano a mostrare leucocitosi significativa (16790/ μ l) con predominanza di neutrofili (91,4%), elevati livelli di proteina C-reattiva (189 mg/l) in incremento, con PCT pari a 18,98 ng/ml (in lieve decremento), e creatininemia 1,6 mg/dl (in piccolo miglioramento) una modesta insufficienza renale acuta con creatinina sierica aumentata (2,2 mg/dl rispetto al valore basale di 1,5 mg/dl). L'emogasanalisi evidenziava un quadro di ipossiemia moderata (PaO₂: 55 mmHg) e acidosi respiratoria compensata, con desaturazione a 89% in cannule nasali 3 l/min. Pertanto, si modificava il supporto respiratorio applicando una ventimask con un flusso di 12 l/min e una FiO₂ del 50%.

Veniva dunque richiesto imaging specifico, ovvero tomografia assiale computerizzata (TC) del torace, senza mezzo di contrasto e in regime d'urgenza, che evidenziava "grossolano processo consolidativo con broncogramma aereo occupante la quasi totalità del lobo medio con parziale risparmio del segmento laterale ed incrementata densitometria del parenchima limitrofo di tipo *ground-glass*; diffuso ispessimento interstizio nodulare si segnala al lobo inferiore destro con associati altri focolai consolidativi di analoga natura di cui i maggiori rispettivamente di 35x17 mm al segmento medio-basale e di 54x33 mm al segmento antero-basale..." (Figura 2).

Figura 1. Elettrocardiogramma eseguito all'accesso in reparto di malattie infettive: diagnosi di fibrillazione atriale di nuova insorgenza

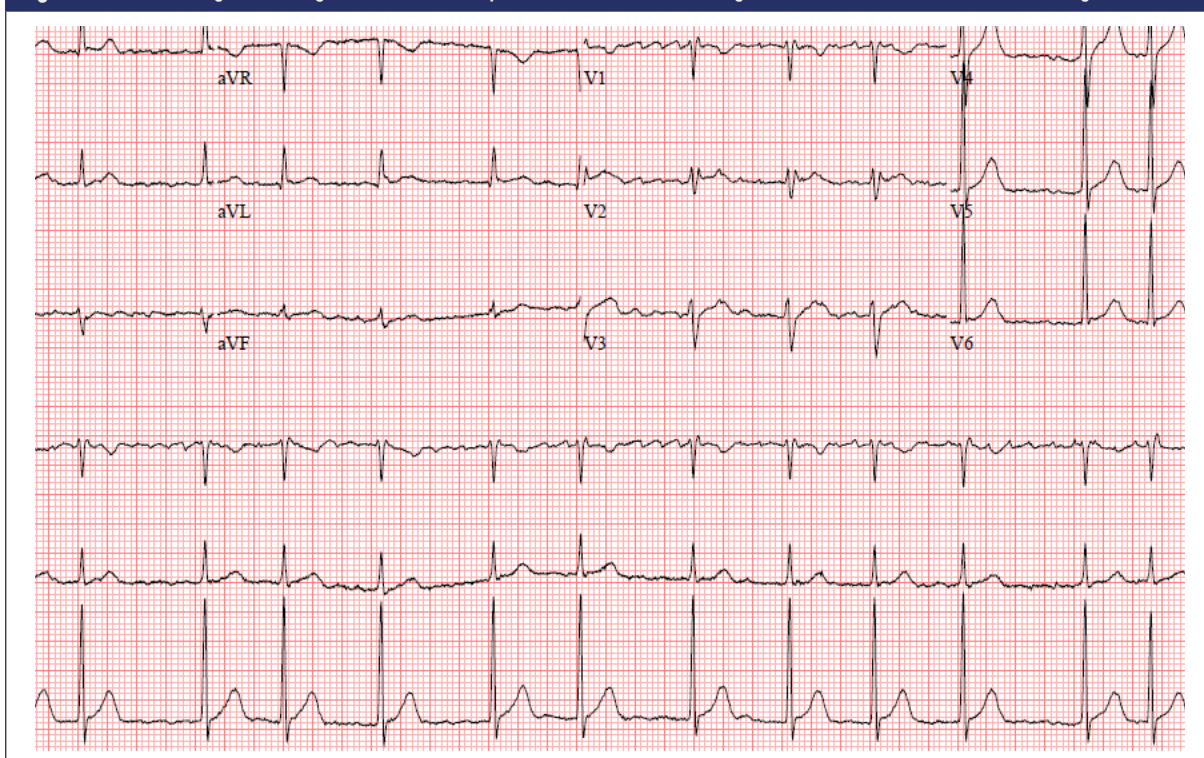
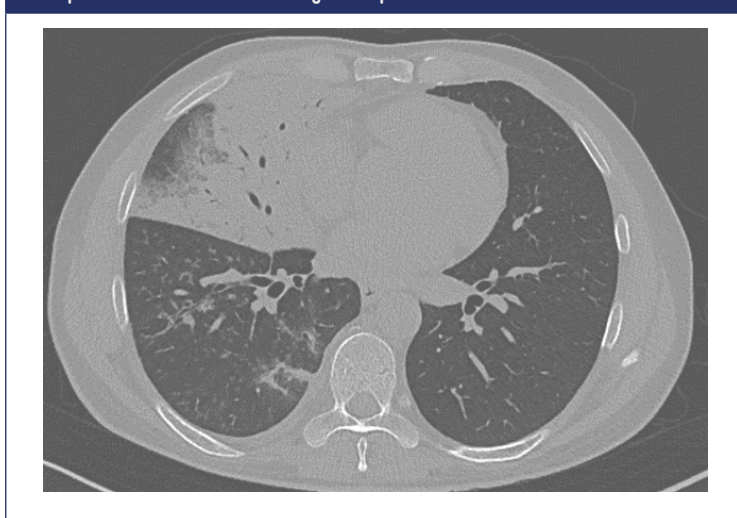


Figura 2. Tomografia assiale computerizzata del torace il secondo giorno di ricovero nel reparto di malattie infettive: diagnosi di polmonite destra interessante il lobo medio



Contemporaneamente venivano inviati al laboratorio emocolture, espettorato per ricerca di germi comuni tramite esame colturale standard e ricerca di patogeni respiratori tramite test *film array*, (pannello molecolare batteri tipici e atipici, incluso di geni di resistenza, più virus) tampone nasale di screening per rilevazione di *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA). Il dato di quest'ultimo perveniva in giornata (Figura 3).

Iter terapeutico

All'ingresso del paziente nel reparto di malattie infettive innanzitutto si rivalutava la terapia antibiotica, ottimizzando il dosaggio di ceftriaxone (2 g/die) e sospendendo la levofloxacina, poco tollerata nell'anziano e non indicata in prima linea (peraltro come monoterapia). Alla luce della complicanza cardiologica (la comparsa di aritmia), con la prescrizione di amiodarone ai fini di cardioversione farmacologica (dose da carico più dose di mantenimento, accompagnata da anticoagulante – enoxaparina sottocutanea), per evitare interazioni farmacologiche quale farmaco anti-batteri atipici si sceglieva la doxiciclina 100 mg compresse 1 x 2/die.

Figura 3. Esame multiplex mediante *Polymerase Chain Reaction (PCR)* per ricerca di patogeni respiratori

Multiplex PCR ricerca patogeni respiratori espettorato			
Campione: Espettorato		Metodo: Filmarray FAPN PANEL	
Batteri Gram Positivi (risultato quantitativo espresso in copie/mL)			
Staphylococcus aureus	Non rilevato	Streptococcus agalactiae	Non rilevato
Streptococcus pneumoniae	Rilevato 10 E+6	Streptococcus pyogenes	Non rilevato
Batteri Gram Negativi (risultato quantitativo espresso in copie/mL)			
Complesso Enterobacter cloacae	Non rilevato	Acinetobacter calcoaceticus -baumannii complex	Non rilevato
Klebsiella aerogenes	Non rilevato	Haemophilus influenzae	Non rilevato
Escherichia coli	Non rilevato	Klebsiella oxytoca	Non rilevato
Klebsiella pneumoniae group	Non rilevato	Pseudomonas aeruginosa	Non rilevato
Moraxella catarrhalis	Non rilevato	Serratia marcescens	Non rilevato
Proteus spp	Non rilevato		
Ricerca geni di resistenza agli antimicrobici			
Carbapenemasi KPC	N.A.	Carbapenemasi NDM	N.A.
Carbapenemasi IMP	N.A.	Carbapenemasi OXA - 48 - like	N.A.
ESBL CTX - M	N.A.	Carbapenemasi VIM	N.A.
Meticillino resistenza MEC A/C and MREJ	N.A.		
Batteri Atipici			
Chlamydia pneumoniae	Non rilevato	Mycoplasma pneumoniae	Non rilevato
Legionella pneumophila	Non rilevato		
Virus			
Adenovirus	Non rilevato	Coronavirus	Non rilevato
Human metapneumovirus	Non rilevato	Human Rhinovirus/Enterovirus	Non rilevato
Influenza A	Non rilevato	Influenza B	Non rilevato
MERS - CoV	Non rilevato	Respiratory Syncytial Virus	Non rilevato
Parainfluenza virus	Non rilevato		

Con il peggioramento clinico il giorno successivo, al di là dell'aumento del fabbisogno di ossigeno, si decideva di rivalutare anche la terapia antibiotica considerando l'evoluzione in corso come un fallimento a 48 ore circa dall'inizio del percorso ospedaliero nel contesto di una CAP grave (tre criteri minori secondo le linee guida statunitensi – esordio con delirium, insufficienza renale acuta, riduzione rapporto P/F < 250)³. Si decideva di iniziare altresì terapia steroidea con desametasone 6 mg/die ev. Per il sospetto di un'infezione da MRSA, si stabiliva dunque di sostituire ceftriaxone con ceftobiprololo, cefalosporina di quinta generazione con attività anche contro batteri Gram-negativi non *multidrug-resistant* (MDR), incluso *Pseudomonas aeruginosa*, il cui coverage è consigliato nelle CAP gravi³. Si procedeva con un dosaggio

pieno (500 mg ev 3 volte/die) ritenendo di natura settica il danno renale acuto. Una volta pervenuto il test molecolare su espettorato (vedi **Figura 3**), rilevante *Streptococcus pneumoniae*, e contestualmente il tampone nasale negativo per MRSA, si disponeva la sospensione della doxiciclina, per l'assenza di coinvolgimento di patogeni atipici, ma di mantenere la scelta di ceftobiprololo, nel sospetto di un ceppo di pneumococco non pienamente suscettibile ai beta-lattamici. Tale sospetto veniva sostanziato una volta fornito dalla microbiologia, circa 72 ore dopo, l'invio del campione di espettorato, che dimostrava la crescita di uno pneumococco MDR resistente a cefalosporine di terza generazione e ad altre classi di farmaci (**Tabella 1**). Nel frattempo il paziente aveva iniziato un graduale miglioramento con riduzione del supporto di ossigeno e progressiva riduzione leucocitosi, indici di flogosi, creatininemia. Le emocolture consensuali rispetto all'espettorato davano esito negativo.

La frequenza cardiaca tornava a ritmo sinusale dopo 5 giorni dalla comparsa dell'aritmia. In settima giornata dal peggioramento clinico il paziente ritornava a cannule nasali a basso flusso.

Nonostante il netto miglioramento, è stato deciso di prolungare la terapia con ceftobiprololo per un totale di 14 giorni, in considerazione delle condizioni generali del paziente e del rischio di ricadute.

Il paziente veniva poi dimesso in aria ambiente, con indici di flogosi spenti e normalizzazione degli esami di biochimica clinica inizialmente alterati.

Tabella 1. Esito culturale di espettorato con antibiogramma secondo EUCAST per ceppo di pneumococco

Antibiotico	Concentrazione minima inibitoria (Minimal Inhibitory Concentration, MIC)	Interpretazione
Ampicillina	2	R
Benzilpenicillina	2	R
Ceftriaxone	4	R
Clindamicina	> 0,5	R
Eritromicina	> 4	R
Levofloxacina	0,5	I
Linezolid	≤ 2	S
Moxifloxacina	0,12	S
Rifampicina	≤ 0,06	S
Tetraciclina	4	R
Trimetoprim-sulfametoxazolo	1	S
Vancomicina	≤ 0,12	S
Ceftarolina	≤ 0,25	S
Ceftobiprololo	≤ 0,5	S

Discussione e conclusioni

Il trattamento della polmonite comunitaria negli anziani rappresenta una sfida clinica significativa, a causa della maggiore suscettibilità alle infezioni severe e delle complicanze dovute a comorbidità multiple.

Streptococcus pneumoniae è la principale causa batterica di polmonite nei bambini sotto i 5 anni e negli anziani in tutto il mondo; la mortalità è più alta tra gli adulti più anziani. Sebbene l'età anagrafica sia un fattore di rischio importante, la maggior parte delle malattie pneumococciche e della mortalità tra gli anziani si verifica in soggetti con comorbidità, quali per esempio diabete e immunodepressione, che hanno dunque un ruolo indipendente o additivo rispetto all'età nel configurare il rischio di esito sfavorevole⁴.

Manifestazioni quali tosse, febbre, dispnea, brividi, sudorazione, espettorato purulento e dolore toracico pleuritico, rimangono i sintomi più frequenti della polmonite pneumococcica. I pazienti anziani possono presentare una sindrome clinica meno ben definita e solo un lieve o nessun aumento della temperatura, il che può ritardare o mascherare la diagnosi⁵.

L'infezione pneumococcica si può associare a eventi cardiaci maggiori (*Major Cardiac Events*, MACEs), quali infarto miocardico, peggioramento dello scompenso cardiaco congestizio e aritmia, evenienza quest'ultima accaduta nel paziente. Possibili spiegazioni includono: una risposta infiammatoria locale aumentata in una placca aterosclerotica coronarica vulnerabile; ischemia da sepsi con aumento della domanda nel muscolo miocardico, esacerbata da squilibrio ventilazione-perfusione e ipossiemia; effettiva invasione o danno al miocardio da parte degli pneumococchi⁶.

Il test diagnostico rapido più comunemente utilizzato è il test immunocromatografico a membrana su campione urinario per il polisaccaride C. In realtà il test ha una sensibilità limitata (75% circa), pertanto un esito negativo non esclude eziologia pneumococcica⁷, scenario verificatosi nel paziente in esame.

Il dato saliente dal punto di vista microbiologico è la resistenza non solo a macrolidi, ma anche a penicillina e soprattutto a cefalosporine di terza generazione, evento in genere legato a mutazioni a carico delle *Penicillin-Binding Protein 2x* (PBP 2x) e associato a resistenza ad altri antibiotici ampiamente utilizzati, derivando la resistenza di solito dall'acquisizione di elementi mobili chiamati "cassette geniche"; fortunatamente a livello globale la resistenza a ceftriaxone è ancora infrequente, anche se in crescita in alcune aree del mondo come l'Asia⁸: in Italia gli ultimi dati sono comunque positivi, con una proporzione di ceppi resistenti pari solo allo 0,8%⁹.

Le cefalosporine di quinta generazione non offrono solo il vantaggio di attività anti-MRSA, ma rappresentano un'opzione anche per pneumococchi non suscettibili a beta-lattamici di prima linea, e da anni è nota l'efficacia di ceftobiprololo in tal senso¹⁰.

I beta-lattamici rimangono difatti la categoria antimicrobica principe: al di là dei dati di suscettibilità, adottare altri farmaci, pur indicati dalle linee guida come i chinoloni, nel caso specifico avrebbe significato un notevole aumento del rischio di effetti collaterali in un soggetto anziano fragile, e anche di seria interazione farmacologica con l'antiaritmico amiodarone.

Restano comunque numerosi aspetti da chiarire nella gestione delle CAP¹¹. Per esempio, è molto dibattuta la durata della terapia antibiotica, nel paziente in esame estesa fino a 14 giorni, sebbene la letteratura stia producendo evidenze per un accorciamento delle durate stesse³. L'utilizzo dello steroide pure è controverso, sebbene vi sia ormai un certo consenso sull'efficacia nelle forme gravi¹². Non specifico delle polmoniti ma nella sepsi in generale, e il paziente in questione era comunque settico, è infine il discorso del dosaggio dei beta-lattamici in presenza di funzione renale alterata: laddove il danno renale acuto è indotto dalla stessa sepsi, può essere ragionevole differire l'eventuale adeguamento del dosaggio antibiotico ai giorni successivi quelli iniziali ove necessario¹³; la determinazione dei livelli sierici di farmaco (il cosiddetto *therapeutic drug monitoring*), purtroppo non disponibile di routine in tanti ospedali e non effettuato nel caso in questione, può essere uno strumento molto importante per un tailoring della quantità di farmaco da somministrare¹⁴.

Il paziente non risultava vaccinato contro pneumococco nonostante rientrasse nelle categorie a

rischio per cui l'immunizzazione è raccomandata. Nonostante il rischio del fenomeno del *serotype replacement*, la vaccinazione rimane un'arma fondamentale per prevenire l'infezione da pneumococchi, anche resistenti.

Ceftobiprolo ha dimostrato di essere una scelta terapeutica efficace in questo caso clinico, che evidenzia l'importanza di un approccio personalizzato nel trattamento delle infezioni gravi negli anziani, tenendo conto non solo dell'efficacia del trattamento, ma anche delle caratteristiche individuali del paziente, come le comorbidità, la funzione renale o le interazioni farmacologiche. Inoltre, sottolinea il ruolo cruciale dei nuovi antibiotici come ceftobiprolo nella gestione delle infezioni da patogeni resistenti.

TAKE HOME MESSAGES

- Nelle polmoniti acquisite in comunità (CAP) il test antigenico urinario per pneumococco ha una sensibilità subottimale e una sua negatività non esclude l'infezione.
- In caso di mancata risposta a terapia di prima linea per CAP, valutare l'utilizzo di farmaci attivi contro batteri resistenti come MRSA o pneumococchi non suscettibili a cefalosporine di terza generazione.
- La vaccinazione è un'arma fondamentale per prevenire l'infezione da pneumococchi, anche resistenti.
- È possibile non modificare il dosaggio dei beta-lattamici in pazienti con insufficienza renale acuta da sepsi (anche se anziani; laddove possibile l'esecuzione del TDM dovrebbe guidare il dosaggio dei farmaci in tali scenari).
- Ceftobiprolo è stato ben tollerato in un paziente anziano con insufficienza renale acuta da sepsi nonostante la durata della terapia estesa a 14 giorni.

Bibliografia

1. Cillóniz C, Dominedò C, Pericàs JM, et al. Community-acquired pneumonia in critically ill very old patients: a growing problem. *Eur Respir Rev*. 2020 Mar 31; 29 (155): 190126.
2. Musher DM, Thorner AR. Community-Acquired Pneumonia. *N Engl J Med*. 2014 Oct 23; 371 (17): 1619-28.
3. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Oct 1; 200 (7): e45-67.
4. Weiser JN, Ferreira DM, Paton JC. Streptococcus pneumoniae: transmission, colonization and invasion. *Nat Rev Microbiol*. 2018 Jun; 16 (6): 355-67.
5. Womack J, Kropa J. Community-Acquired Pneumonia in Adults: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician*. 2022 Jun 1; 105 (6): 625-30.
6. Africano HF, Serrano-Mayorga CC, Ramirez-Valbuena PC, et al. Major Adverse Cardiovascular Events During Invasive Pneumococcal Disease Are Serotype Dependent. *Clinical Infectious Diseases*. 2021 Jun 1; 72 (11): e711-9.
7. Davis MR, McCreary EK, Trzebucki AM. Things We Do for No Reason — Ordering Streptococcus Pneumoniae Urinary Antigen in Patients with Community-Acquired Pneumonia. *Open Forum Infectious Diseases*. 2024 Feb 29; 11 (3): ofae089.
8. Wang JL, Lai CC, Ko WC, Hsueh PR. Global trends in non-susceptibility rates of Streptococcus pneumoniae isolates to ceftriaxone: Data from the antimicrobial testing leadership and surveillance (ATLAS) programme, 2016–21. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2024 Feb; 63 (2): 107072.

9. Iacchini S, Boros S, Pezzotti P, et al. (con il gruppo di lavoro AR-ISS). AR-ISS: sorveglianza nazionale dell'Antibiotico-Resistenza. Dati 2022. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2023. (Rapporti ISS Sorveglianza RIS-4/2023).
10. Davies TA, Flamm RK, Lynch AS. Activity of ceftobiprole against *Streptococcus pneumoniae* isolates exhibiting high-level resistance to ceftriaxone. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2012 Jun; 39 (6): 534–8.
11. Candel FJ, Salavert M, Basaras M, et al. Ten Issues for Updating in Community-Acquired Pneumonia: An Expert Review. *JCM*. 2023 Oct 30; 12 (21): 6864.
12. Pitre T, Abdali D, Chaudhuri D, et al. Corticosteroids in Community-Acquired Bacterial Pneumonia: a Systematic Review, Pairwise and Dose-Response Meta-Analysis. *J Gen Intern Med*. 2023 Aug; 38 (11): 2593-606.
13. Crass RL, Rodvold KA, Mueller BA, Pai MP. Renal Dosing of Antibiotics: Are We Jumping the Gun? *Clinical Infectious Diseases*. 2019 Apr 24; 68 (9):1596-602.
14. Gatti M, Cojutti PG, Bartoletti M, et al. Expert clinical pharmacological advice may make an antimicrobial TDM program for emerging candidates more clinically useful in tailoring therapy of critically ill patients. *Crit Care*. 2022 Jun 14; 26 (1): 178.

Polmonite comunitaria in un paziente grande anziano

Alessandra Oliva

Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma

Introduzione

Nonostante i recenti progressi diagnostici e terapeutici, la polmonite è ancora associata a un'elevata morbilità e mortalità. In particolare, la polmonite acquisita in comunità (CAP) presenta un tasso di mortalità fino al 40% in caso di pazienti con comorbidità o anziani¹. Nell'ambito delle CAP, è importante stratificare il rischio di patogeni antibiotico-resistenti, tra cui *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA)².

Presentazione del caso clinico

Il caso prende in analisi un uomo di 98 anni, affetto da plurime comorbidità (insufficienza renale cronica con clearance stimata di 35 ml/min, scompenso cardiaco cronico, ipertensione arteriosa sistemica, disturbo dell'umore non meglio precisato) e in polifarmacoterapia (tamsulosina, cardioaspirina, carvedilolo, pantoprazolo e citalopram), che si recava presso il Pronto Soccorso (PS) per una sintomatologia caratterizzata da febbre, dispnea, stato confusionale ed espettorazione purulenta dalla mattina. Non presentava allergie farmacologiche. Si riferiva recente ricovero ospedaliero (4 mesi precedenti) per frattura del femore sinistro complicato da deiscenza della ferita chirurgica, in assenza di altre informazioni su terapia ed eventuali ulteriori episodi infettivi. Il paziente vive al proprio domicilio ed è coadiuvato da un'assistente familiare; è autonomo nelle principali attività quotidiane e non presenta disfagia né per solidi né per liquidi. L'assistente familiare riferisce che nei giorni precedenti il paziente aveva mostrato una sintomatologia simil-influenzale.

Presso il PS, il paziente si presentava in condizioni generali sufficienti, condizioni cliniche gravi: piretico (TC 37,8 °C), in stato soporoso, dispnoico a riposo. I parametri vitali mostravano una pressione arteriosa di 110/80 mmHg, azione cardiaca ritmica alla frequenza di 93 bpm, frequenza respiratoria di 33 atti/minuto. L'emogasanalisi (EGA) in ventimask al 40% mostrava severa ipossiemia (PaO₂ 52 mmHg), normocapnia (pCO₂ 40 mmHg), lattati 1,2 mmol/l, sO₂ 87% (P/F 130). Gli esami ematochimici rivelavano leucocitosi neutrofila (globuli bianchi 17870/mm³, neutrofili 87,6%) e aumento degli indici di flogosi [Proteina C reattiva (PCR) 4,12 mg/dl, procalcitonina (PCT) 3,56 mg/dl] con stabilità della funzione renale (clearance stimata di 35 ml/min).

Iter diagnostico

Alla luce della presentazione clinica, il principale sospetto era una CAP, confermata da Rx del torace, che mostrava la presenza di addensamento parenchimale con consensuale versamento a sinistra (Figura 1), e da una TC del torace, che mostrava "addensamenti di aspetto flogistico nel lobo inferiore di destra, aree consolidative nel lobo inferiore sinistro e nella lingula" (Figura 2).

Figura 1. Rx del torace che mostra addensamento parenchimale con consensuale versamento a sinistra

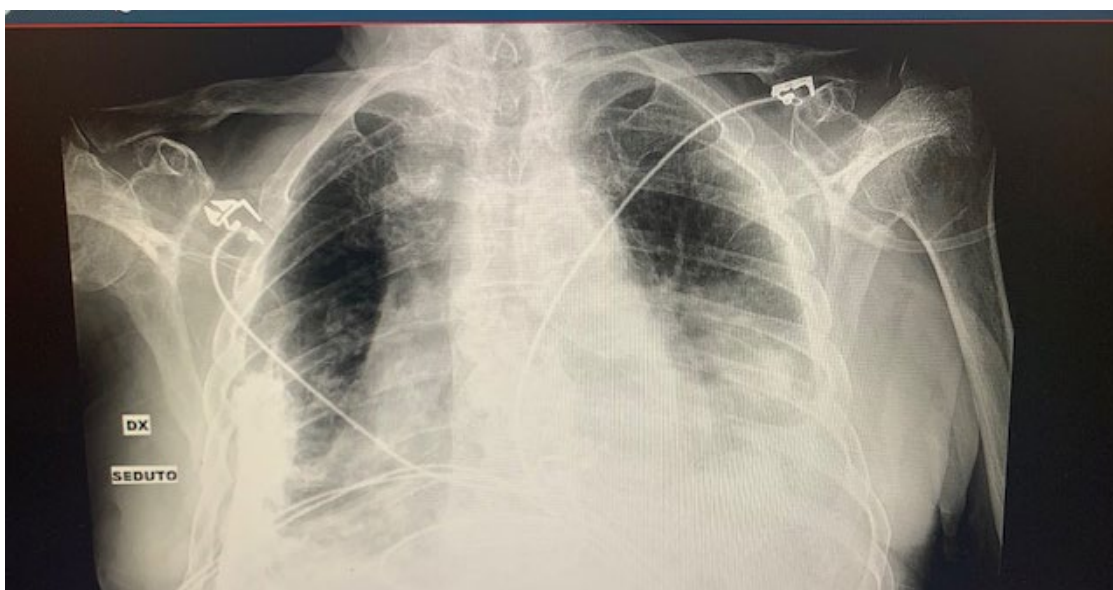
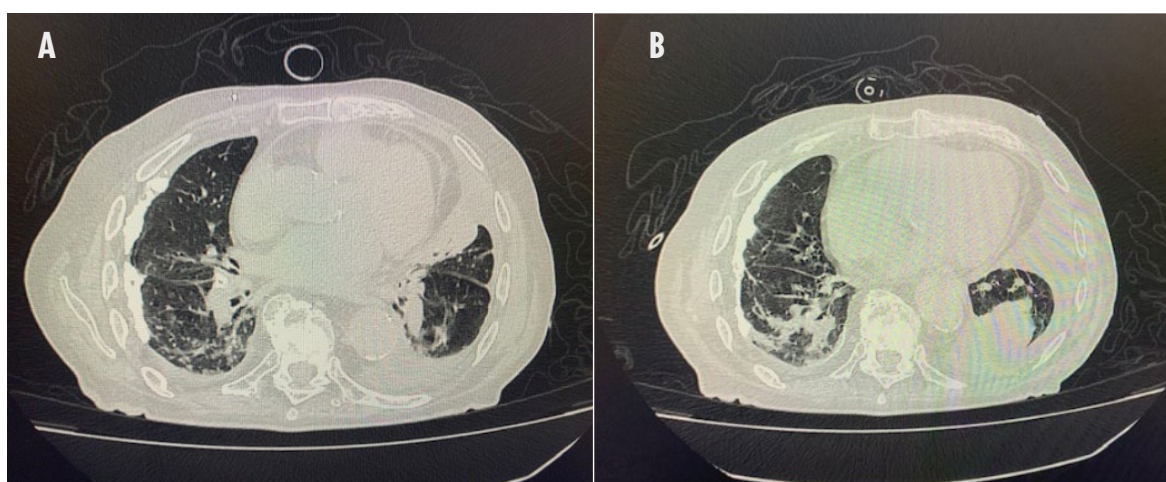


Figura 2. TC del torace ad alta risoluzione che mostra addensamenti di aspetto flogistico nel lobo inferiore di destra (A), aree consolidative nel lobo inferiore sinistro e nella lingula (B)



Sono stati effettuati i seguenti accertamenti diagnostici: antigenuria per Legionella; antigenuria per Pneumococco (negativa); tampone nasofaringeo per SARS-CoV2, influenza e virus respiratori negativi; esame batterioscopico dell'espettorato (presenza di rari Gram-positivi), esame colturale dell'espettorato.

torato (negativo); emocolture (negative). Veniva richiesto all'ingresso in PS anche il tampone nasale per la ricerca di MRSA che però, per problematiche tecniche, veniva effettuato solo all'ingresso in reparto, dopo 48 ore dal ricovero in PS, e che risulterà poi negativo.

Iter terapeutico

Veniva quindi iniziata ossigenoterapia ad alti flussi (HFNC: 60 L, FiO₂ 40%) con i seguenti parametri a un successivo EGA: pO₂ 67 mmHg, pCO₂ 44 mmHg, lattati 0,8 mmol/l, sO₂ 96,2%, P/F 216. Veniva impostata terapia antibiotica con ceftobiprolo 500 mg ogni 12 ore (secondo la funzione renale) e azitromicina 500 mg ogni 24 ore (questa sospesa con l'antigenuria per Legionella negativa), associata a terapia steroidea (metilprednisolone 20 mg ogni 12 ore). Il paziente veniva quindi trasferito presso il reparto di Pneumologia dopo 48 ore.

A 48 ore dall'inizio della terapia con ceftobiprolo, si assisteva a un progressivo miglioramento delle condizioni generali (apiressia, miglioramento dello status di coscienza, riduzione della tosse), condizioni respiratorie (progressivo svezzamento da HFNC, con ripristino dapprima della ventimask e a seguire, in settima giornata di terapia, cannule nasali 1 l/min) e di laboratorio (progressiva riduzione della PCR e della PCT, che si normalizzavano in settima giornata di terapia).

Il paziente non manifestava effetti collaterali in corso di terapia con ceftobiprolo, che è stata portata avanti, sempre al dosaggio di 500 mg ogni 12 ore, per un totale di 7 giorni.

Il paziente, in condizioni generali discrete, vigile, orientato e collaborante, eupnoico in aria ambiente in assenza di ossigenoterapia supplementare, veniva quindi dimesso al proprio domicilio in decima giornata di ricovero.

Discussione e conclusioni

Il caso clinico esposto è quello di un paziente grande anziano, affetto da plurime comorbidità che si è presentato in PS con un quadro di CAP severa secondo i criteri della *Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society* del 2007³ (Tabella 1). Il paziente è stato trattato con ossigenoterapia ad alti flussi e ricoverato presso un reparto di terapia sub-intensiva quale la Pneumologia. Nell'ambito del processo decisionale, è stato valutato il rischio di patogeni antibiotico-resistenti (in particolare MRSA) sulla base dell'algoritmo proposto da Falcone et al. (Figura 3)⁴. A tal fine, è stato utilizzato il PES score², che posizionava il paziente a elevato rischio.

Ceftobiprolo è una cefalosporina di quinta generazione con un'attività antimicrobica ad ampio spettro contro vari patogeni respiratori, tra cui anche MRSA, approvato in Italia per il trattamento delle CAP e delle polmoniti acquisite in ospedale (HAP).

In questo caso clinico, il farmaco è stato utilizzato in virtù del rischio per il paziente di avere una polmonite da MRSA e in considerazione della possibile tossicità ascrivibile ad altri farmaci anti-MRSA (quali vancomicina e linezolid).

Da una parte infatti, il paziente era affetto da un'insufficienza renale cronica, per cui l'utilizzo della vancomicina risultava controindicato; dall'altra, il linezolid presenta un rischio di mielosoppressione e piastrinopenia, che appare aumentato nei pazienti anziani, nei soggetti con insufficienza renale cronica e che assumono contemporaneamente farmaci quali gli inibitori di pompa protonica: tutte condizioni presenti nel paziente oggetto del caso clinico. Inoltre, è stata anche considerata la possibilità di interazione farmacologica tra linezolid e citalopram, con il conseguente rischio di sindrome serotoninergica. Infine, ceftobiprolo ha permesso l'adozione di una monoterapia, limitando quindi l'esposizione del paziente a ulteriori farmaci.

Tabella 1. Criteri della *Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society* del 2007³ per la definizione della polmonite grave acquisita in comunità

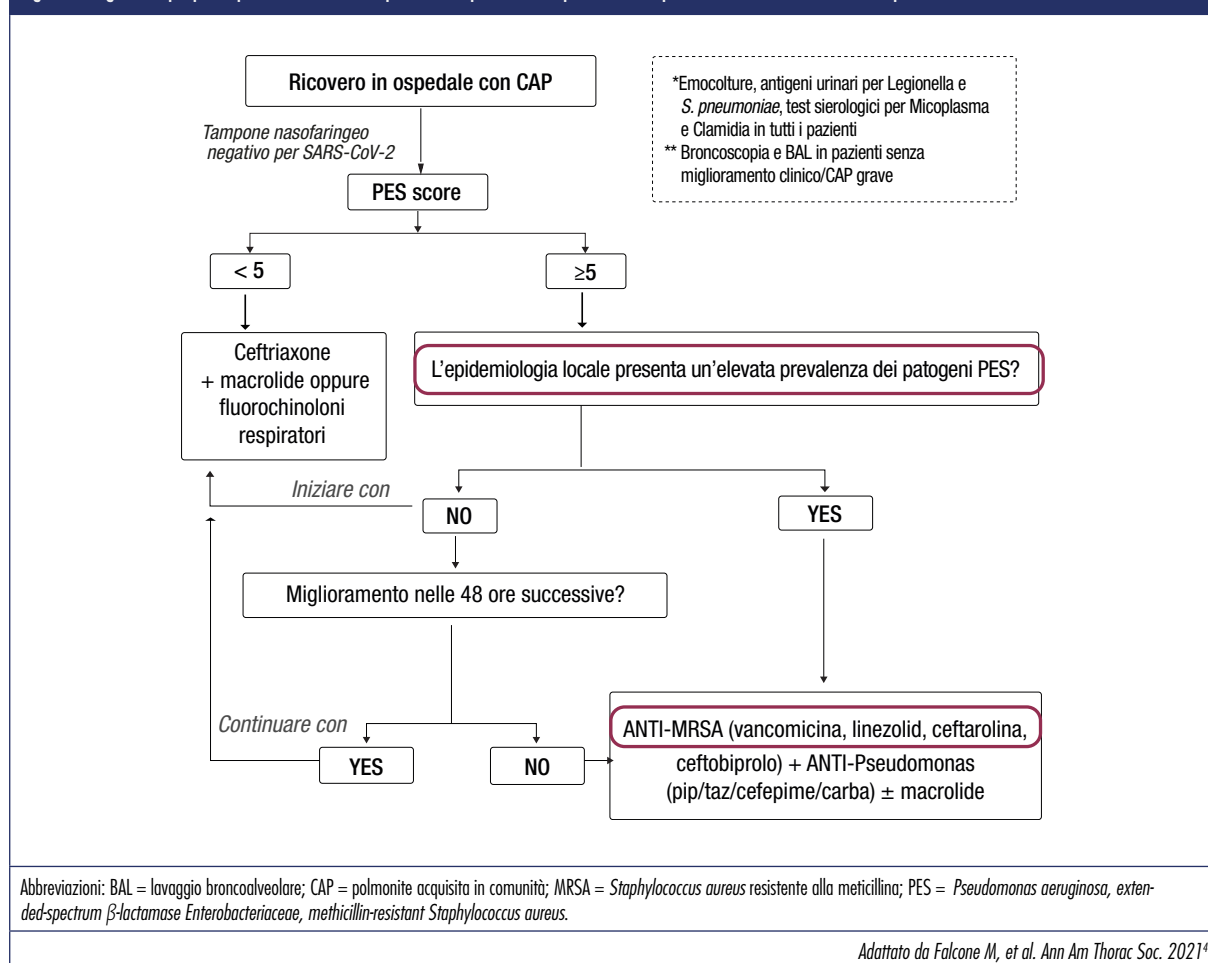
La definizione convalidata include un criterio principale o tre o più criteri minori

Criteri minori	
✓	Frequenza respiratoria ≥ 30 atti respiratori/min
✓	Rapporto $Pa_{O_2}/F_{I_{O_2}} \leq 250$
✓	Infiltrati multilobari
✓	Confusione/disorientamento
✓	Uremia (livello di azoto ureico nel sangue ≥ 20 mg/dl)
✓	Leucopenia * (conta dei globuli bianchi < 4.000 cellule/ μ l)
✓	Trombocitopenia (conta piastrinica < 100.000 / μ l)
✓	Ipotermia (temperatura interna < 36 °C)
✓	Ipotensione che richiede una rianimazione aggressiva con liquidi
Criteri principali	
✓	Shock settico con necessità di vasopressori
✓	Insufficienza respiratoria che richiede ventilazione meccanica

*Solo a causa dell'infezione (cioè non indotta dalla chemioterapia).

Adattato da Metlay JP, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2019³

Figura 3. Algoritmo proposto per la decisione terapeutica nei pazienti con polmonite acquisita in comunità ricoverati al pronto soccorso

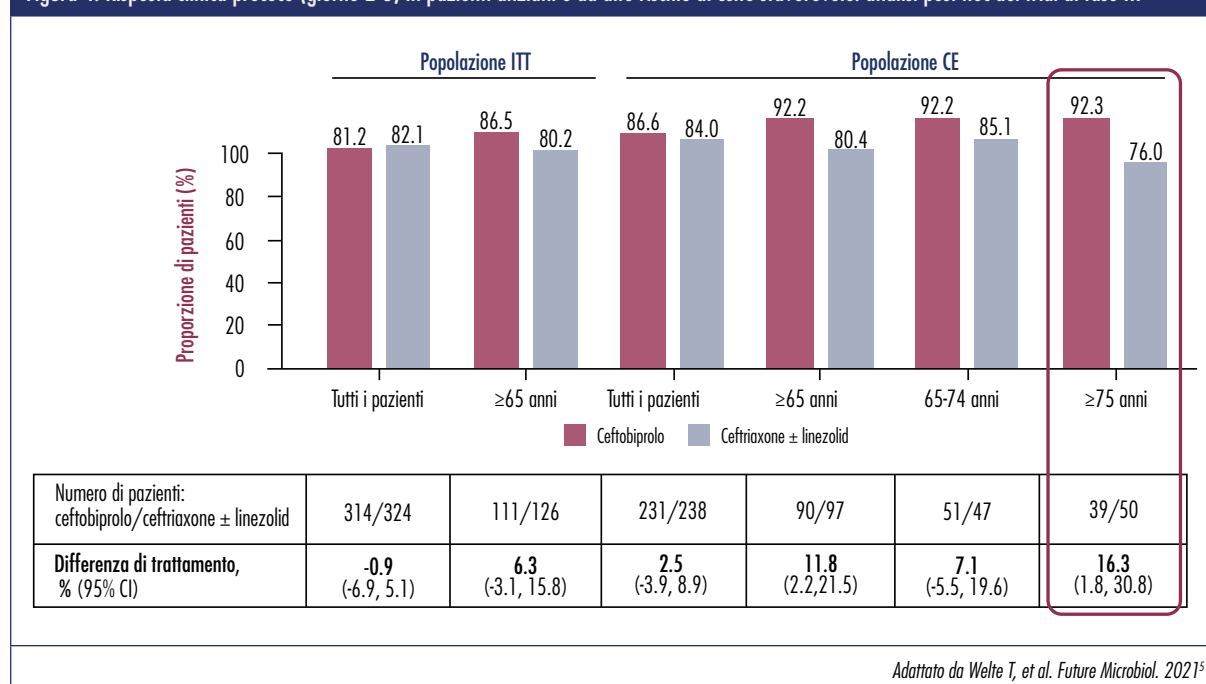


Adattato da Falcone M, et al. *Ann Am Thorac Soc.* 2021⁴

In linea con i dati di letteratura provenienti sia dagli studi *post hoc* (Figura 4) sia dalle esperienze *real life*⁵⁻⁸, l'impiego del ceftobiprololo ha permesso di ottenere un rapido miglioramento delle condizioni generali e respiratorie del paziente.

Il miglioramento precoce è particolarmente importante se si considera l'età estremamente avanzata del paziente (98 anni): il rapido miglioramento clinico, che si è associato a una guarigione completa del processo infettivo, ha permesso una breve degenza e ha così limitato il rischio di conseguenze correlate all'ospedalizzazione (quali sviluppo di infezioni nosocomiali e rischio di allettamento). Inoltre, da non sottovalutare l'elevato profilo di sicurezza e tollerabilità del farmaco, aspetto estremamente importante in un *setting* di infezioni in un paziente fragile come un soggetto grande anziano e con multiple comorbidity.

Figura 4. Risposta clinica precoce (giorno 2-3) in pazienti anziani o ad alto rischio di esito sfavorevole: analisi *post hoc* dei trial di fase III



TAKE HOME MESSAGES

- In pazienti grandi anziani con polmonite acquisita in comunità (CAP) grave è importante verificare il rischio di patogeni antibiotico-resistenti quale MRSA (ad esempio mediante l'utilizzo del PES score).
- Ceftobiprololo ha mostrato efficacia clinica e miglioramento precoce in un paziente "notevolmente" grande anziano con CAP grave.
- Ceftobiprololo è stato ben tollerato anche in un paziente "notevolmente" grande anziano permettendo di evitare la somministrazione di farmaci meno maneggevoli.

Bibliografia

1. Tsoumani E, Carter JA, Salomonsson S, et al. Clinical, economic, and humanistic burden of community acquired pneumonia in Europe: a systematic literature review. *Expert Rev Vaccines*. 2023 Jan-Dec; 22 (1): 876-84.
2. Ceccato A, Mendez R, Ewig S, et al. Validation of a Prediction Score for Drug-Resistant Microorganisms in Community-acquired Pneumonia. *Ann Am Thorac Soc*. 2021 Feb; 18 (2): 257-65.
3. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Oct 1; 200(7): e45-e67.
4. Falcone M, Tiseo G, Menichetti F. Community-acquired Pneumonia Owing to Multidrug-Resistant Pathogens: A Step toward an Early Identification. *Ann Am Thorac Soc*. 2021 Feb; 18 (2): 211-3.
5. Welte T, Scheeren TW, Overcash JS, et al. Efficacy and safety of ceftobiprole in patients aged 65 years or older: a post hoc analysis of three Phase III studies. *Future Microbiol*. 2021; 16: 543-55.
6. Gentile I, Buonomo AR, Corcione S, et al. CEFTO-CURE study: CEFTObiprole Clinical Use in Real-life - a multi-centre experience in Italy. *Int J Antimicrob Agents*. 2023 Jul; 62 (1): 106817.
7. Oliva A, Savellon G, Cancelli F, et al. Real-life experience in the use of ceftobiprole for the treatment of nosocomial pneumonia: a case series. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021 Sep; 26: 52-4.
8. Bellut H, Arrayago M, Amara M, et al. Real-life use of ceftobiprole for severe infections in a French intensive care unit. *Infect Dis Now*. 2024 Feb; 54 (1): 104790.

Utilizzo di ceftobiprololo in paziente anziano con polmonite nosocomiale da *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina

Renato Pascale

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Alma Mater Studiorum, Università di Bologna
Dipartimento Gestione integrata del rischio infettivo, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico "Sant'Orsola", Bologna

Introduzione

Ceftobiprololo medocaril è una cefalosporina di quinta generazione che agisce attraverso l'inibizione delle *Penicillin Binding Protein* (PBP), enzimi della membrana citoplasmatica batterica. A differenza delle cefalosporine delle precedenti generazioni, il ceftobiprololo è attivo anche nei confronti delle specifiche PBP prodotte da *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA)¹; è inoltre stabile nei confronti di diverse penicillinasi comprese le beta-lattamasi del gruppo TEM e nei confronti degli enzimi AmpC prodotti da Enterobacterales. Di seguito si riporta un caso clinico sull'utilizzo di ceftobiprololo in *real life* per polmonite nosocomiale in corso di endocardite su dispositivo elettronico impiantabile cardiaco (*cardiac implantable electronic device*, CIED) da MRSA.

Presentazione del caso clinico

Si presenta il caso clinico di un paziente di 85 anni di sesso maschile. Dall'anamnesi patologica remota risultava ipertensione arteriosa sistemica, dislipidemia, ateromasia carotidea, prostatectomia radicale nel 2019 per neoplasia, lieve insufficienza renale cronica, scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta in cardiopatia dilatativa, fibrillazione atriale in terapia scoagulante. Il paziente era portatore di pacemaker bicamerale per blocco atrio-ventricolare di III grado dal 1988; il *device* era stato posizionato in sede sotto-claveare destra. Nel 1996 e nel 2015 si è proceduto a sostituzione del generatore per esaurimento della batteria.

In data 20/02/2024 il paziente presentava comparsa di segni di flogosi locale a livello della tasca del pacemaker destro, compatibili con infezione di tasca². Per tale motivo, dopo valutazioni ambulatoriali cardiologica e infettivologica, si poneva indicazione a estrazione del dispositivo intracardiaco. In data 06/03/2024 si procedeva al ricovero presso la U.O. di Cardiologia dell'IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna.

All'ingresso in Reparto il paziente appariva vigile, orientato nello spazio-tempo e collaborante. I parametri vitali mostravano una pressione arteriosa pari a 100/60 mmHg, frequenza cardiaca di 65 battiti per minuto, saturazione di ossigeno in aria ambiente pari a 96%, apiretico. All'obiettività cardiologica il paziente non presentava segni di scompenso cardiovascolare. La tasca sotto-claveare destra, sede del generatore del pacemaker, presentava una tumefazione eritematosa con piccola soluzione di continuo cutanea da cui si osservava fuoriuscita di materiale sieropurulento (Figura 1).

Figura 1. Fistola cutanea di tasca di pacemaker

Iter diagnostico

Alla luce del quadro clinico complessivo veniva eseguita una valutazione infettivologica che consigliava approfondimento con esecuzione di ecocardiografia per studio degli apparati valvolari e degli elettrocateri.

Veniva eseguita in prima battuta un'ecocardiografia transtoracica che non mostrava segni di endocardite infettiva a carico degli elettrocateri endoventricolari o degli apparati valvolari. Vista la negatività dell'ecocardiografia transtoracica, si decideva di eseguire un approfondimento strumentale con ecocardiografia transesofagea che rilevava la presenza a carico di un elettrocatero di una piccola area iperecogena, compatibile morfologicamente con vegetazione endocarditica.

Dopo discussione collegiale del caso, vista la diagnosi di probabile endocardite su pacemaker, si decideva di non eseguire ulteriore approfondimento strumentale con Tomografia ad Emissione di Positroni con glucosio marcato (PET-FDG) ma di sottoporre il paziente ad estrazione del pacemaker.

Iter terapeutico

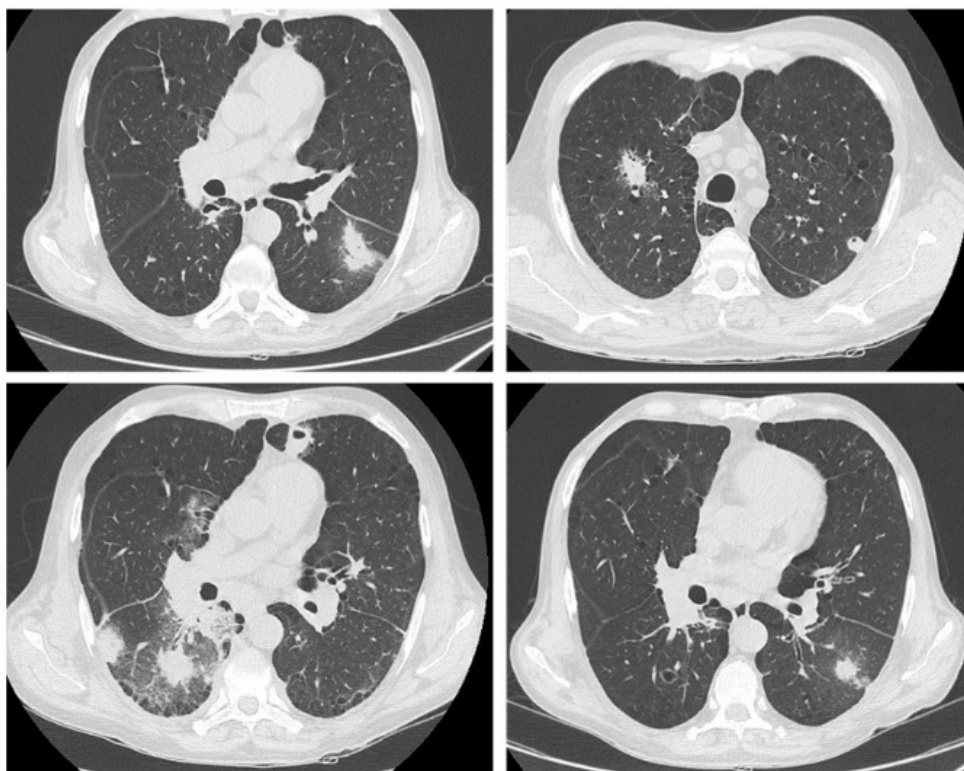
In data 7/03/2024 veniva eseguita procedura di estrazione completa del *device* cardiaco (elettrocateri e generatore del pacemaker) in assenza di complicanze periprocedurali. Al momento dell'estrazione venivano eseguiti multipli campionamenti di materiale di sala per esame microbiologico, in particolare tessuto flogistico dalla tasca del generatore, generatore ed elettrocateri. Dopo la raccolta del materiale intraoperatorio, si impostava terapia antibiotica empirica a spettro esteso, come da indicazione delle attuali Linee Guida della Società Europea di Cardiologia³, con daptomicina in associazione a piperacillina/tazobactam.

Al rientro dalla sala operatoria si osservava la comparsa di iperpiressia (TC 38,5 °C) per cui si eseguiva prelievo ematico per esame colturale, proseguendo la terapia antibiotica empirica impostata dal postprocedura.

Il giorno successivo si osservava la comparsa di dispnea e una deflessione degli scambi respiratori con valori emogasanalitici suggestivi per insufficienza respiratoria acuta lieve. Si rendeva necessario un approfondimento radiologico con esecuzione di *imaging* del torace mediante TC del torace ad alta risoluzione (*High-resolution TC*, HRTC). La HRTC del torace mostrava multipli addensamenti polmonari bilaterali di aspetto confluyente (**Figura 2**).

Contestualmente al riscontro delle lesioni a livello polmonare giungeva esito delle emocolture eseguite per rialzo febbrile nel postoperatorio, con isolamento di MRSA.

Figura 2. Immagini HRTC di addensamenti polmonari bilaterali



In considerazione dell'isolamento da emocolture di MRSA e degli addensamenti polmonari insorti successivamente all'estrazione del dispositivo cardiaco, si ipotizzava *Staphylococcus aureus* come agente eziologico responsabile delle lesioni parenchimali polmonari, verosimilmente causate da embolizzazione dal dispositivo di stimolazione intracardiaco.

Alla luce di tale sospetto clinico si decideva di modificare la terapia antibiotica in atto con sospensione di piperacillina/tazobactam e inizio di ceftobiprol, proseguendo daptomicina. La scelta di ceftobiprol si basava sulla sua ottima penetrazione a livello polmonare, l'attività nei confronti di MRSA e il suo profilo di tollerabilità.

Parallelamente, giungeva esito degli esami colturali dei campioni intraoperatori che confermavano la crescita di MRSA anche dai tessuti della tasca, del generatore e degli elettrocateri. Si confermava quindi la terapia in atto con ceftobiprol e daptomicina.

La presenza di localizzazioni settiche polmonari ha reso ceftobiprol una scelta terapeutica adeguata al caso in oggetto, considerando la bassa penetrazione di daptomicina nel tessuto polmonare e il difficile utilizzo di altre molecole a penetrazione polmonare come linezolid o vancomicina in considerazione di età e comorbidità del paziente.

La terapia con ceftobiprol portava a un miglioramento respiratorio e al raggiungimento di stabile apiressia per cui veniva sospesa dopo 8 giorni complessivi di trattamento.

Vista la concomitante diagnosi di endocardite su CIED da MRSA, si riteneva necessario prolungare la terapia con daptomicina per complessive 6 settimane³. Durante il trattamento antibiotico, le emocolture si confermavano negative in più occasioni. Si osservava inoltre una progressiva e rapida riduzione degli indici di flogosi fino a completa normalizzazione. Il paziente al termine delle 6 settimane di terapia è stato dimesso al domicilio. Ai controlli ambulatoriali di follow-up a 1, 3 e 6 mesi ha confermato la stabilità clinica.

Discussione e conclusioni

Ceftobiprololo è una cefalosporina di nuova generazione estremamente promettente da un punto di vista clinico. Uno dei punti di forza del farmaco è lo spettro di azione esteso con attività non solo nei confronti di microrganismi Gram-positivi, incluso MRSA, ma anche nei confronti di alcuni microrganismi Gram-negativi. Inoltre, studi *in vitro* hanno mostrato come ceftobiprololo abbia effetto sinergico se utilizzato in combinazione con daptomicina nei confronti di *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*⁴. Ceftobiprololo è un farmaco attualmente approvato in Europa per il trattamento delle polmoniti comunitarie (*community-acquired pneumonia, CAP*) e delle polmoniti nosocomiali (*hospital-acquired pneumonia, HAP*)^{4,5}. Inoltre, si sottolinea come rispetto a possibili altri *comparator* per il trattamento di polmoniti da MRSA, ceftobiprololo sia un farmaco estremamente interessante in quanto caratterizzato da ottima tollerabilità anche nel paziente anziano con plurime comorbidità.

Recentemente sono stati pubblicati i risultati dello studio ERADICATE, il primo trial randomizzato controllato (RCT) multicentrico che ha dimostrato la non-inferiorità di ceftobiprololo nei confronti di daptomicina per il trattamento delle batteriemie complicate da *Staphylococcus aureus*⁶. Nel caso clinico presentato, vista la gravità complessiva, si decideva di mantenere inizialmente una combinazione tra ceftobiprololo e daptomicina, utilizzando la penetrazione polmonare della cefalosporina per il trattamento della polmonite da MRSA e avvalorando l'ipotesi di effetto sinergico di tale combinazione nei confronti della batteriemia da *Staphylococcus aureus*⁷. In conclusione, ceftobiprololo si conferma un'ottima opportunità terapeutica per il trattamento di polmoniti da MRSA. L'utilizzo di tale molecola è una strategia terapeutica ipotizzabile anche per pazienti anziani con multiple comorbidità, visto l'ottimo profilo di tollerabilità.

TAKE HOME MESSAGES

- In un paziente grande anziano con endocardite su CIED e concomitante polmonite nosocomiale da MRSA la terapia con ceftobiprololo è risultata un'efficace scelta terapeutica.
- Ceftobiprololo è un farmaco ben tollerato che ha consentito di evitare l'uso di alternative terapeutiche meno maneggevoli in un paziente anziano e con multiple comorbidità.

Bibliografia

1. Davies TA, Page MGP, Shang W, et al. Binding of ceftobiprole and comparators to the penicillin-binding proteins of *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, and *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* Jul 2007; 51 (7): 2621-4.
2. Blomström-Lundqvist C, Traykov V, Erba PA, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) international consensus document on how to prevent, diagnose, and treat cardiac implantable electronic device infections-endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS), International Society for Cardiovascular Infectious Diseases (ISCVID), and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* Jun 2020; 41 (21): 2012-32.
3. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J.* Oct 2023; 44 (39): 3948-4042.
4. Campanile F, Bongiorno D, Mongelli G, et al. Bactericidal activity of ceftobiprole combined with different antibiotics against selected Gram-positive isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis.* Jan 2019; 93 (1): 77-81.
5. Nicholson SC, Welte T, File TM, et al. A randomised, double-blind trial comparing ceftobiprole medocaril with ceftriaxone with or without linezolid for the treatment of patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalisation. *Int J Antimicrob Agents.* Mar 2012; 39 (3): 240-6.
6. Holland TL, Cosgrove SE, Doernberg SB, et al. Ceftobiprole for Treatment of Complicated *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *N Engl J Med.* 27 settembre 2023 Oct 12; 389 (15): 1390-401.
7. Barber KE, Werth BJ, Ireland CE, et al. Potent synergy of ceftobiprole plus daptomycin against multiple strains of *Staphylococcus aureus* with various resistance phenotypes. *J Antimicrob Chemother.* Nov 2014; 69 (11): 3006-10.

Polmonite batteriemica grave da *Staphylococcus aureus* meticillino-sensibile trattata con ceftobipolo in paziente in emodialisi trisettimanale

Giusy Tiseo

Unità di Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa

Introduzione

Ceftobipolo è una cefalosporina di quinta generazione con attività battericida nei confronti di batteri Gram-positivi, incluso *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA), e batteri Gram-negativi, inclusi Enterobacterales e *Pseudomonas aeruginosa*¹.

Le evidenze dai trial randomizzati controllati (RCT) in pazienti con polmonite acquisita in comunità (CAP)² e in pazienti con polmonite acquisita in ospedale (HAP)³ hanno portato all'approvazione di tale antibiotico nelle CAP e HAP^{4,5}.

Oltre ad incoraggianti esperienze *real world* su ceftobipolo in pazienti con polmonite^{6,7}, uno studio osservazionale multicentrico condotto in Italia (CEFTOCURE) ha mostrato che nella pratica clinica ceftobipolo viene utilizzato in diverse sindromi cliniche, incluse polmoniti, endocarditi, osteomieliti ed altre infezioni¹.

Uno dei vantaggi di ceftobipolo è rappresentato dall'elevato profilo di sicurezza. Ceftobipolo può inoltre essere somministrato in pazienti con diversi gradi di insufficienza renale, seppur con necessità di aggiustamento del dosaggio^{8,9}. In letteratura sono limitati i dati circa l'utilizzo di tale antibiotico in corso di emodialisi intermittente. Pertanto, riportiamo un'esperienza di *real life* con utilizzo di ceftobipolo in un paziente con polmonite acquisita in comunità batteriemica da *Staphylococcus aureus* meticillino-sensibile (MSSA) in emodialisi trisettimanale.

Presentazione del caso clinico

Un uomo di 49 anni si presentava presso il Pronto Soccorso (PS) per insorgenza a domicilio di ipertensione, tosse, dispnea e astenia. In anamnesi manifestava insufficienza renale terminale di 5° stadio in dialisi trisettimanale per malattia policistica renale in attesa di trapianto. La terapia domiciliare consisteva in bisoprololo, furosemide, trazodone, citalopram.

All'ingresso il paziente si presentava vigile, disorientato nel tempo e nello spazio; dispnoico, tachipnoico (frequenza respiratoria 30 atti/min), tachicardico, piretico (temperatura corporea 39°C), utilizzo dei muscoli respiratori accessori. Gli esami ematochimici riportavano: PCR 33,43 mg/dl, procalcitonina (PCT) negativa, leucocitosi neutrofila (18.040/mm³, N 92,9%); l'emogasanalisi mostrava insufficienza respiratoria (pO₂ 56 mmHg), lattati nei limiti (0,7 mmol/L). Si rendeva necessario iniziare ventilazione non invasiva. La Rx del torace mostrava addensamenti in campo superiore a sinistra e inferiore bilateralmente. Venivano inviate emocolture al picco febbrile.

Iter diagnostico

Sulla base delle prime indagini, veniva quindi posta diagnosi di polmonite e, sulla base dei fattori di rischio (paziente in emodialisi con periodici contatti con strutture ospedaliere) e le caratteristiche radiologiche (polmonite a focolai multipli), si sospettava eziologia da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA). Il PES score, punteggio volto ad identificare i soggetti con CAP grave a più alto rischio di eziologia dai microrganismi PES (*Pseudomonas aeruginosa*, Enterobacterales produttrici di ESBL, MRSA) (Tabella 1), risultava pari a +5 (alto rischio di microrganismi PES). L'applicazione di questo score può essere di rilevante utilità per le considerazioni circa la terapia antibiotica empirica^{10,11}.

Tabella 1. Score di rischio per patogeni PES (in grassetto i parametri presenti nel nostro paziente)

Score per patogeni PES	Punteggio
Età, anni <40 40-65 >65	0 1 2
Sesso maschile	1
Precedente terapia antibiotica	2
Patologia respiratoria cronica	2
Malattia renale cronica	3
In Pronto Soccorso	
Compromissione neurologica	2
Febbre	-1

Di seguito si riportano i successivi esami diagnostici effettuati con relativi esiti:

- emocolture: positive in 9 ore per MSSA;
- ecocardiogramma trans-toracico: negativo ma con scarsa finestra acustica;
- ecocardiogramma trans-esofageo: negativo;
- ecografia addome: negativa;
- TC torace ad alta risoluzione: addensamenti polmonari multipli bilaterali, alcuni dei quali con iniziale cavitazione, il maggiore dei quali in sede paracardiaca sinistra di circa 5x3 cm;
- PET/TC: non aree di significativo ipermetabolismo glucidico in ambito cardiaco.
- A livello polmonare multipli consolidamenti parenchimali iperattivi bilateralmente (SUV max. 6,2).

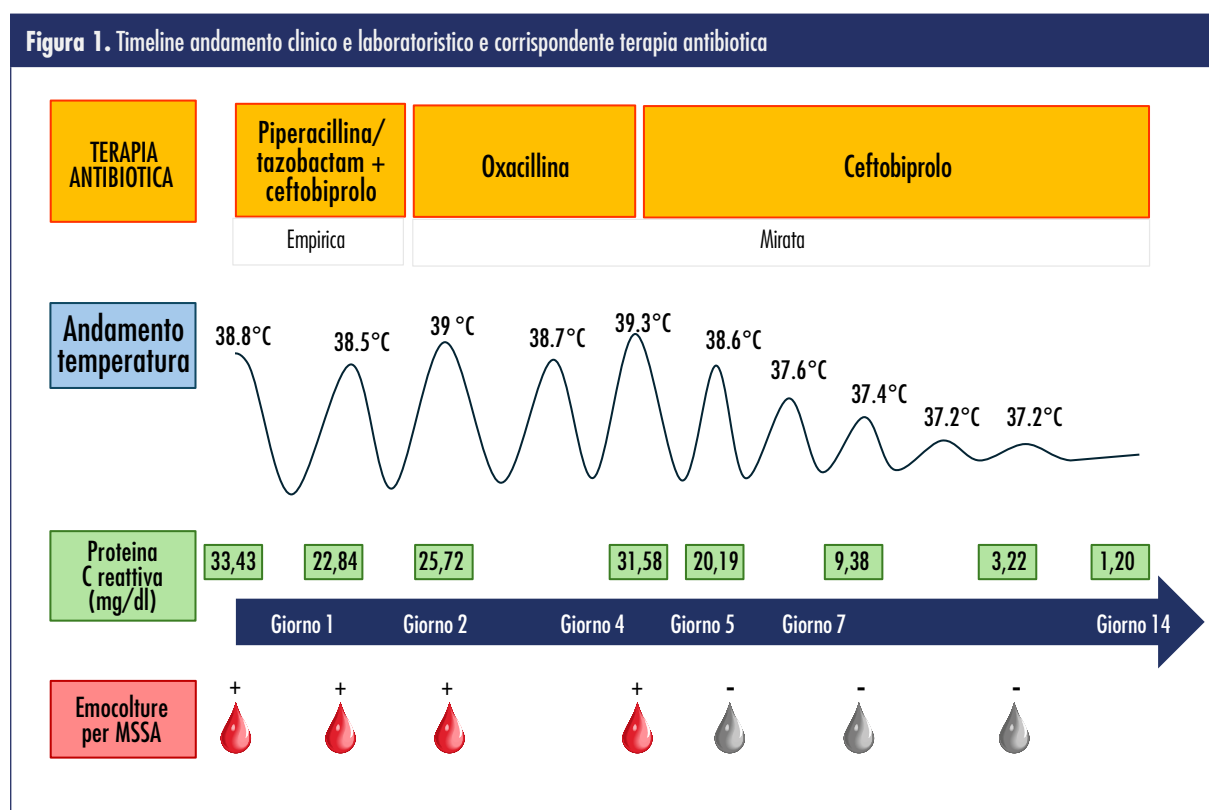
Iter terapeutico

Al momento dell'accesso in PS, dato il PES score, veniva considerata la necessità di iniziare un regime di terapia antibiotica che includesse un farmaco attivo nei confronti di MRSA. Tuttavia, il linezolid era controindicato per la presenza di interazione farmacologica maggiore con trazodone e citalopram.

Veniva quindi iniziata empiricamente terapia con piperacillin/tazobactam 4,5 g dose da carico, poi 2,25 g ev ogni 6 ore + ceftobiprololo 250 mg ev ogni 12 ore, dosaggi più elevati di quanto indicato in emodialisi ma scelti data la gravità del quadro clinico.

Nelle successive 24 ore, alla luce delle emocolture positive per MSSA, venivano sospesi piperacillina/tazobactam e ceftobiprololo e proseguita oxacillina 12 g ev/die in infusione continua in monote-

rapia. Tuttavia, si assisteva ad una mancata negativizzazione delle emocolture nelle successive 72 ore, persistenza della febbre e mancato miglioramento degli scambi respiratori e degli indici flogistici (Figura 1). Pertanto, veniva sospesa oxacillina e reintrodotta ceftobiprola al dosaggio di 250 mg ev ogni 12 ore per le prime 48 ore (fino a defervescenza e clearance microbiologica), poi ridotto a 250 mg ev/die. Le emocolture di sorveglianza eseguite dopo 24 ore dalla modifica della terapia antibiotica risultavano negative. La terapia antibiotica con ceftobiprola in monoterapia veniva proseguita per un totale di 14 giorni con successo clinico.



Discussione e conclusioni

Il caso clinico riportato riassume l'approccio ad un paziente complesso con polmonite batteriemia da *Staphylococcus aureus* e suggerisce alcune importanti considerazioni che possono essere utili al clinico che si trova a gestire casi simili.

La prima considerazione riguarda la necessità di considerare *Staphylococcus aureus* (incluso MRSA) quale agente eziologico di polmonite grave in pazienti con specifici fattori di rischio. Il PES score può essere uno strumento utile in tal senso ed è stato proposto all'interno di algoritmi diagnostico/terapeutici per la scelta della terapia antibiotica empirica in pazienti con CAP grave (come nel presente caso). Un PES score ≥ 5 deve allertare il clinico circa la necessità di considerare antibiotici anti-MRSA e anti-*Pseudomonas*¹².

Ceftobiprola rappresenta un'opzione terapeutica empirica in questi pazienti, specialmente in coloro in cui altri antibiotici anti-MRSA, quali linezolid o vancomicina, sono controindicati o risultano subottimali.

La seconda considerazione riguarda la scelta dell'antibiotico antistafilococcico in specifiche popolazioni di pazienti. Se confrontato a linezolid (antibiotico dotato di penetrazione polmonare pari al 100% delle concentrazioni sieriche), ceftobiprola presenta un migliore profilo di sicurezza (non

presentando il rischio di piastrinopenia associato a linezolid) e un minor rischio di interazioni farmacologiche. Se confrontato a vancomicina (la cui penetrazione polmonare è subottimale, variando tra il 5% e il 25% rispetto alle concentrazioni sieriche nei pazienti critici), ceftobiprololo presenta una migliore penetrazione polmonare e non determina nefrotossicità. Pertanto, ceftobiprololo nel nostro caso è stata la prima scelta in terapia empirica, considerando l'impossibilità di somministrare linezolid per via delle interazioni farmacologiche e il rischio di raggiungere livelli polmonari subottimali di vancomicina.

La terza considerazione riguarda la terapia mirata. Nel nostro caso infatti, nonostante terapia attiva con oxacillina, non si assisteva a miglioramento clinico né a clearance microbiologica. Al contrario, ceftobiprololo in monoterapia ha determinato successo clinico ed eradicazione microbiologica. I motivi di ciò non sono chiari, ma possiamo supporre che un ruolo possa essere stato rappresentato dagli aspetti farmacocinetici/farmacodinamici, di particolare importanza in pazienti con alterata funzione renale o in emodialisi¹². Ceftobiprololo (somministrato in questo paziente a dosaggio aumentato rispetto a quello suggerito da scheda tecnica) potrebbe aver garantito delle adeguate penetrazioni a livello del fluido di rivestimento epiteliale (*Epithelial Lining Fluid, ELF*), facilitando la guarigione clinica e la risoluzione della batteriemia. I dati farmacocinetici (in particolare circa la penetrazione polmonare) di oxacillina sono limitati. Al contrario la penetrazione media di ceftobiprololo nell'ELF è riportata del 69% in modelli murini e del 25,5% in volontari sani¹². Non è noto se l'uso di un dosaggio elevato di ceftobiprololo (ad esempio come quello utilizzato nell'RCT sulla batteriemia da *Staphylococcus aureus*) possa migliorare ulteriormente la penetrazione del farmaco a livello polmonare, specialmente in pazienti settici, con alterata funzione renale o in emodialisi.

In conclusione, ceftobiprololo rappresenta un'ottima opzione terapeutica in pazienti con CAP e HAP, caratterizzato da buona maneggevolezza e buon profilo di tollerabilità anche in pazienti complessi quali quelli in emodialisi. Tale molecola rappresenta una strategia terapeutica in particolare nei casi di polmonite batteriemia da *Staphylococcus aureus*. In questo caso clinico la monoterapia con ceftobiprololo ha garantito il successo clinico e microbiologico.

TAKE HOME MESSAGES

- Ceftobiprololo può essere un'opzione terapeutica in pazienti con polmonite batteriemia da *S. aureus*, inclusi i pazienti in emodialisi.
- Sarebbero necessari studi su pazienti con polmonite per valutare la penetrazione nell'*Epithelial Lining Fluid* (ELF) di ceftobiprololo e ben definirne i dosaggi in pazienti settici e/o in emodialisi.

Bibliografia

1. Gentile I, Buonomo AR, Corcione S, et al. CEFTO-CURE study: CEFTObiprole Clinical Use in Real-life - a multi-centre experience in Italy. *Int J Antimicrob Agents*. 2023; 62: 106817.
2. Nicholson SC, Welte T, File TM Jr, et al. A randomised, double-blind trial comparing ceftobiprole medocaril with ceftriaxone with or without linezolid for the treatment of patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalisation. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 39: 240-6.
3. Awad SS, Rodriguez AH, Chuang Y-C, et al. A phase 3 randomized double-blind comparison of ceftobiprole medocaril versus ceftazidime plus linezolid for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 51-61.
4. Tiseo G, Brigante G, Giacobbe DR, et al. Diagnosis and management of infections caused by multidrug-resistant bacteria: guideline endorsed by the Italian Society of Infection and Tropical Diseases (SIMIT), the Italian Society of Anti-Infective Therapy (SITA), the Italian Group for Antimicrobial Stewardship (GISA), the Italian Association of Clinical Microbiologists (AMCLI) and the Italian Society of Microbiology (SIM). *Int J Antimicrob Agents*. 2022; 60: 106611.
5. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2011; 52: e18-55.
6. Crapis M, Venturini S, Della Siega P, et al. Ceftobiprole and pneumonia in adults admitted to the emergency department is it time to assess a new therapeutic algorithm? *J Chemother* 2021; 33: 174–179.
7. Oliva A, Savellon G, Cancelli F, et al. Real-life experience in the use of ceftobiprole for the treatment of nosocomial pneumonia: a case series. *J Glob Antimicrob Resist* 2021; 26: 52-4.
8. Giacobbe DR, De Rosa FG, Del Bono V, et al. Ceftobiprole: drug evaluation and place in therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2019; 17 (09) 689-98.
9. Torres A, Mouton JW, Pea F. Pharmacokinetics and dosing of ceftobiprole medocaril for the treatment of hospital- and community-acquired pneumonia in different patient populations. *Clin Pharmacokinet*. 2016; 55: 1507-20.
10. Ceccato A, Mendez R, Ewig S, et al. Validation of a prediction score for drug-resistant microorganisms in community-acquired pneumonia. *Ann Am Thorac Soc*. 2021; 18: 257-65.
11. Falcone M, Tiseo G, Menichetti F. Community-acquired pneumonia owing to multidrug-resistant pathogens: a step toward an early identification. *Ann Am Thorac Soc*. 2021; 18: 211-3.
12. Galfo V, Tiseo G, Riccardi N, Falcone M. Therapeutic drug monitoring of antibiotics for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: an updated narrative review for clinicians. *Clin Microbiol Infect*. 2024 Aug 27: S1198-743X(24)00420-8.

