

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN

MEDICINA E CHIRURGIA



TESI DI LAUREA

Utilizzo di ceftarolina nei pazienti ospedalizzati
con e senza COVID-19: uno studio descrittivo
trasversale

Relatore:

Candidato:

Prof. Daniele Roberto Giacobbe

Veronica Martini

Anno accademico: 2020-2021

“Per aspera ad astra”

*Dedicato a tutte le persone che
hanno sempre creduto in me.*

INDICE

SEZIONE INTRODUTTIVA

1.	LA CEFTAROLINA	4
1.1	STRUTTURA.....	5
1.2	MECCANISMO D'AZIONE.....	8
1.2.1	Meccanismo generale d'azione delle cefalosporine	8
1.2.2	Meccanismo d'azione della ceftarolina	9
1.3	SPETTRO D'AZIONE.....	10
1.3.1	Spettro d'azione delle cefalosporine.....	10
1.3.2	Attività della ceftarolina.....	12
1.4	FARMACOLOGIA.....	14
1.4.1	Farmacocinetica.....	14
1.4.1.1	Assorbimento.....	14
1.4.1.2	Distribuzione.....	15
1.4.1.3	Metabolismo ed eliminazione	15
1.4.2	Farmacodinamica.....	16
1.5	EFFETTI AVVERSI E PROFILO DI SICUREZZA.....	17
1.5.1	Effetti collaterali.....	18
1.5.2	Interazioni con altri medicinali	20
1.6	STUDI REGISTRATIVI.....	20
1.6.1	FOCUS 1e 2	21
1.6.2	CANVAS 1 e 2	24
1.7	STUDI OSSERVAZIONALI DI FASE IV	26
1.7.1	Studi nell' utilizzo label.....	27
1.7.1.1	CAP e SCAP	27
1.7.1.2	cSSTI.....	29
1.7.2	Studi nell'utilizzo off-label.....	30
1.7.2.1	HAP e VAP.....	30
1.7.2.2	BSI.....	31
1.7.2.3	Meningiti	32
1.7.2.4	Infezioni osteoarticolari.....	33

1.7.2.5 Endocarditi.....	34
2. POLMONITE COMUNITARIA.....	36
2.1 EPIDEMIOLOGIA.....	36
2.2 MICROBIOLOGIA.....	38
2.3 CLINICA	40
2.4 DIAGNOSI.....	40
2.5 TRATTAMENTO	42
2.5.1 Terapia nel paziente non ospedalizzato.....	45
2.5.2 Terapia nel paziente ospedalizzato	45
2.5.3 Durata ideale del trattamento.....	46
3. INFEZIONE DA SARS-COV-2.....	48
3.1 VIROLOGIA.....	48
3.2 TRASMISSIONE.....	51
3.3 DIAGNOSI.....	52
3.4 CLINICA	54
3.4.1 Polmonite e danno polmonare	54
3.4.2 Coagulopatia e danno endoteliale	56
3.4.3 Manifestazioni extrapolmonari.....	57
3.5 TERAPIA	58
3.6 COINFEZIONI.....	60
<u>SEZIONE SPERIMENTALE</u>	
1.1 ABSTRACT.....	62
1.2 BACKGROUND	63
1.3 METODI	64
1.3.1 Procedure e definizioni dello studio	65
1.3.2 Raccolta dei dati	65
1.3.3 Calcolo della dimensione del campione e analisi statistica.....	67
1.4 RISULTATI.....	67
1.5 DISCUSSIONE.....	75
BIBLIOGRAFIA.....	79

SEZIONE INTRODUTTIVA

1. LA CEFTAROLINA

La ceftarolina è un antibiotico beta-lattamico appartenente alla famiglia delle cefalosporine di V generazione. Possiede un ampio spettro d'azione, svolgendo un'azione battericida sui più comuni organismi gram-positivi, alcuni gram-negativi e batteri dell'ordine Enterobacterales non produttori di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL).^{1,2} Si contraddistingue dagli altri beta-lattamici grazie alla sua elevata affinità per la proteina legante la penicillina 2a (PBP) di MRSA (*Staphylococcus aureus* meticillino-resistente) e PBP2x di PRSP (*Streptococcus pneumoniae* penicillino-resistente) che contribuisce alla sua potente azione antibatterica nei confronti di questi organismi. Alla medesima classe appartiene anche il ceftobiprole con il quale condivide in parte lo spettro, ma a differenza della ceftarolina, presenta anche una certa attività nei confronti di *Pseudomonas aeruginosa* ed *Enterococcus faecalis*.

La ceftarolina è stata scoperta dalla Takeda Pharmaceutical Company (Giappone) e successivamente acquisita da Forest Laboratories, Inc. (USA) nel 2010.³

Nel settembre dello stesso anno viene approvata dalla Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento delle polmoniti acquisite in comunità (CAP) e per le infezioni complicate della cute e tessuti molli (cSSTI). L'European Medicines Agency (EMA) ha dato la sua autorizzazione nel 2012 e, a seguire, tramite procedura centralizzata europea, il farmaco è stato recepito anche dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).⁴

Ad oggi la ceftarolina è approvata per adulti e bambini al di sopra dei due mesi di età per il trattamento di cSSSTI e CAP. FDA ha dato la sua approvazione anche per CAP e cSSSTI con concomitante batteriemia.^{2,5}

Questo antibiotico è stato sviluppato per far fronte alle sempre più presenti e temute resistenze batteriche e sin dalla sua approvazione si è maturata una diffusa esperienza anche in usi off-label per via della sua attività contro MRSA, l'ampio spettro d'azione, il buon profilo farmacocinetico e la maneggevolezza tipica dei beta-lattamici.⁶

Si tratta, dunque, di un farmaco recente il cui utilizzo è vincolato all'ambito ospedaliero, sia a causa della sua unica via di somministrazione per infusione endovenosa, sia per la specificità del suo utilizzo sottoposto a monitoraggio AIFA.

1.1 STRUTTURA

La ceftarolina è un agente antibatterico appartenente alle cefalosporine di V generazione.

Le cefalosporine insieme alle penicilline, monobattami e carbapenemi fanno parte della più ampia classe degli antibiotici beta-lattamici.

I beta-lattamici sono accumulati dalla presenza di un anello betalattamico che ne costituisce il principale gruppo funzionale, il quale è costituito da tre atomi di carbonio ed uno di azoto a formare un'ammide ciclica.

A seconda dei legami intrattenuti da questo anello con vari gruppi laterali si ottengono le diverse sottoclassi e le caratteristiche proprie di ciascun antibiotico.

Le cefalosporine sono dei derivati semisintetici della cefalosporina C (sostanza con attività sia contro gram-positivi che gram-negativi, isolata a partire da prodotti di fermentazione della muffa *Acremonium chrysogenum*). La struttura che sta alla base del nucleo delle cefalosporine, il gruppo cefem, è costituito da un anello beta-lattamico unito ad un anello diidrotiazinico a sei atomi contenente zolfo.

La molecola che si utilizza per la sintesi delle attuali cefalosporine è l'acido 7-aminocefalosporanico (7-ACA). Ad esso, come accennato in precedenza, vengono modificate le catene laterali con il fine di modificarne le proprietà fisicochimiche e biologiche. Le alterazioni in posizione C7 e C3 (dette anche R1 e R2), determinano rispettivamente la varietà nello spettro d'azione e nella farmacologia dei singoli composti.

R1, oltre allo spettro d'azione, si rende responsabile della stabilità del composto alle beta-lattamasi e della sua affinità al target; cambiamenti a livello di R2 possono influenzare la capacità della molecola di raggiungere determinati siti di infezione oppure possono più semplicemente prolungarne l'emivita.

Nelle cefalosporine di V generazione le modifiche strutturali apportate a livello di C7 e C3 aumentano la stabilità all'inattivazione intentata dalle beta-lattamasi e vanno a migliorarne l'affinità per PBP2a'. Se da una parte alcuni di questi composti necessitano di maggiore lipofilia all'estremità C3 per poter agire, dall'altra per l'utilizzo clinico risulta essenziale aumentarne l'idrosolubilità.⁷

La ceftarolina, come accennato, a causa della sua struttura zwitterionica, manca di una sufficiente solubilità in acqua. Per superare questo ostacolo è stato sviluppato il profarmaco ceftarolina fosamil tramite l'aggiunta di un

gruppo fosfoamminico all'anello 1,2,4 tiazolico; quest'ultimo va incontro a defosforilazione per trasformare la molecola nella sua forma attiva. Il profarmaco è commercializzato in Europa con il nome di Zinforo.

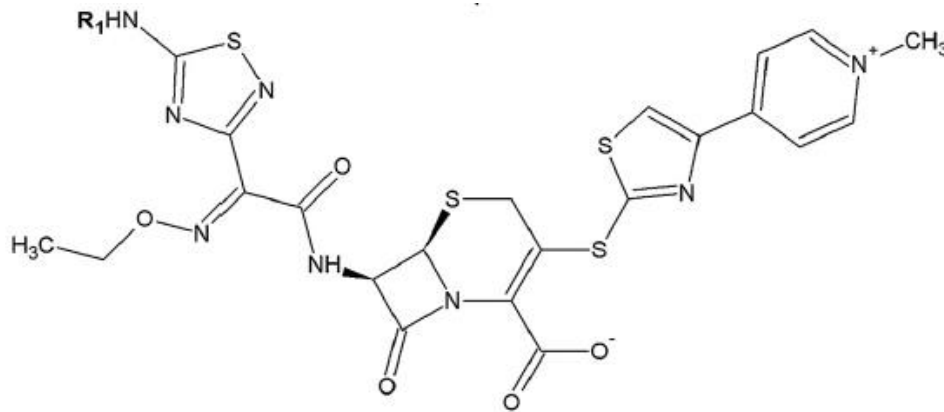


Figura 1. Il profarmaco ceftriaxone fosamil

In particolare, la ceftriaxone presenta:

- una catena laterale acilamminica al C7 che determina l'attività, in vitro, contro MRSA perché permette di mantenere l'affinità per PBP2a;
- in posizione C3 un collegamento spaziatore 2-tiazolotio che è stato ottimizzato per l'attività anti-MRSA;
- un gruppo ossimico, presente anche nelle cefalosporine di terza e di quarta generazione, che conferisce stabilità contro le beta-lattamasi;
- un anello 1,2,4 tiazolico che favorisce l'efficacia nei confronti di gram-negativi e l'affinità per la transpeptidasi che impedisce la sintesi della parete cellulare batterica.⁸

Questa premessa risulta fondamentale per comprendere la struttura della ceftriaxone e tutto ciò che conseguentemente ne deriva: il meccanismo

d'azione, lo spettro, la richiesta clinica che ha portato al suo sviluppo e il suo utilizzo nella pratica clinica.

1.2 MECCANISMO D'AZIONE

1.2.1 Meccanismo generale d'azione delle cefalosporine

Il meccanismo d'azione delle cefalosporine è simile a quello degli altri beta-lattamici, ossia interferisce con la sintesi della parete cellulare andando ad inibire la crescita batterica.

L'obiettivo di questi composti è rappresentato dall'inibizione della sintesi della struttura di peptidoglicano, un polimero costituito da residui alternati di N-acetilglucosamina (NAG) e acido N-acilmuramico (NAM) pentapeptide. Questa struttura, così formata, viene sintetizzata da diversi enzimi, tra cui transpeptidasi, carbossipeptidasi ed endopeptidasi. In particolare, i target di questi farmaci sono le cosiddette Penicillin Binding Protein (PBP) che sono delle proteine appartenenti alla classe delle già menzionate transpeptidasi con funzioni biosintetiche della parete batterica.

Le cefalosporine sfruttano la similarità del loro anello lattamico con la porzione terminale D-alanina-D-alanina del pentapeptide per legare covalentemente questi enzimi in modo da inattivarli e inibire la sintesi della parete conducendo la cellula batterica a lisi osmotica.

Non sempre le PBP sono facilmente aggredibili: i gram-negativi, infatti, a differenza dei gram-positivi, presentano come strato più esterno quello del lipopolisaccaride che va a rendere più complesso il raggiungimento delle PBP

al di sotto di esso. Le cefalosporine, dunque, per poter legare ed inibire le loro PBP target, dovranno penetrare o diffondere attraverso il peptidoglicano.

Le PBP sono in numero e varietà diversi a seconda del batterio e le cefalosporine, estrinsecate nelle varie molecole, possiedono un ampio range di affinità per esse.

In generale, le cefalosporine sono battericide e la loro azione è tempo dipendente ossia il tempo in cui la concentrazione del farmaco supera la Minima Concentrazione Inibente (MIC) è il principale determinante dell'attività antibatterica.⁷

1.2.2 Meccanismo d'azione della ceftarolina

Le modifiche attuate dai batteri a livello delle PBP target delle cefalosporine hanno condotto ad una riduzione di affinità di legame e una conseguente resistenza batterica che ha richiesto lo sviluppo di nuove molecole. I cambiamenti possono andare da sostituzioni a inserzioni amminoacidiche, ad esempio sono state descritte: quasi 40 sostituzioni amminoacidiche nella PBP2b dello *S.pneumoniae* e multiple mutazioni nella PBP2a' dello *S.aureus* resistente alla meticillina (MRSA).⁷

La ceftarolina risulta particolarmente importante perché, pur conservando il meccanismo d'azione generale delle cefalosporine, sia nei confronti di patogeni gram-positivi che gram-negativi, lega quelle PBP mutate che sono resistenti o poco sensibili ai beta-lattamici convenzionali. È in grado di legare con un'affinità fino a 128 volte maggiore PBP2a (la cui mutazione è codificata dal gene *mecA* che conferisce resistenza a *S. aureus*) rispetto a cefotaxime, ceftriaxone e penicillina G.⁹ Per questo motivo la generazione di cui la

ceftarolina fa parte insieme al ceftobiprole prende il nome di cefalosporine ad attività anti-MRSA.

Oltre a questa peculiarità, la struttura della ceftarolina permette anche una potente attività nei confronti delle PBP dello *S.pneumoniae* in particolare quelle che conferiscono resistenza allo *S.pneumoniae* resistente alle penicilline (PRSP): PBP 2b,2x,1a.¹⁰

1.3 SPETTRO D'AZIONE

1.3.1 Spettro d'azione delle cefalosporine

Le cefalosporine sono attive contro un'ampia varietà di batteri e sono suddivise in preparati di I, II, III, IV, V generazione in base alla diversa attività antimicrobica e alle differenti caratteristiche farmacocinetiche.

Di seguito un rapido riassunto dello spettro d'azione delle prime quattro generazioni:

- I generazione: attiva contro cocci gram-positivi, bacilli gram-positivi aerobi e anaerobi, cocci gram-negativi (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp.); non attiva contro MRSA, *Enterococcus* spp., la maggior parte dei ceppi di *Enterobacter* spp. e *P. aeruginosa*.
- II generazione: attiva contro cocci gram-positivi (ma con attività inferiore rispetto alla I generazione), gram-negativi (in particolare nei confronti di *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, batteri anaerobi (*Peptostreptococcus* spp. *Clostridium* spp.) alcuni preparati sono attivi anche

su *Bacterioides fragilis*; inattiva contro *MRSA*, *Enterococcus* spp., *Listeria* spp., *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp.

- III generazione: attiva in parte contro batteri aerobi gram-positivi (anche se meno efficaci della I generazione contro *S. aureus*), batteri aerobi gram-negativi (estremamente attiva su enterobatteri come *E. coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *K. pneumoniae*, *Proteus* spp., *Serratia* spp., *Enterobacter* spp.; attiva anche su *Haemophilus* spp. e *Neisseria gonorrhoeae* produttrici di penicillinasi; attiva contro *Pseudomonas aeruginosa*), batteri anaerobi (senza superiorità di efficacia rispetto alla II generazione).
- IV generazione: attiva contro *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., attività lievemente superiore rispetto alla III generazione nei confronti di alcuni enterobatteri, attività leggermente maggiore anche nei confronti di *Listeria monocytogenes*; permane inattività nei confronti di *Staphylococcus* spp. meticillino-resistenti, PRSP, *Enterococcus* spp., *Listeria monocytogenes*, *Bacterioides fragilis*, *Mycobacterium tuberculosis* e il complesso *M. avium*.

Dalla prima alla quarta generazione lo spettro d'azione si modifica drasticamente passando da una maggior efficacia nei confronti dei patogeni gram-positivi, ad una attività intrinseca orientata a contrastare i batteri gram-negativi oltre che ad un potenziamento nella resistenza alle beta-lattamasi batteriche.

Alcuni microrganismi presentano una resistenza naturale a tutte le cefalosporine di I, II e III generazione. Inoltre, nessuna cefalosporina dalla I alla IV generazione risulta sufficientemente efficace nei confronti di:

-*S. epidermidis* e *S. aureus* meticillino-resistenti; su *Enterococcus* spp. e *Listeria monocytogenes* hanno qualche attività le cefalosporine di IV generazione;

-*Clostridium difficile*;

-*Stenotrophomonas maltophilia* e *Acinetobacter* spp.;

-*Legionella pneumophila*, *Legionella micdadei* e *Campylobacter jejuni*¹¹.

Le cefalosporine di V generazione di cui fanno parte la ceftarolina e il ceftobiprole presentano uno spettro d'azione innovativo: grazie alla loro stabilità alle beta-lattamasi batteriche ampliano lo spettro d'azione delle cefalosporine di III e IV generazione, includendo anche ceppi di *S. aureus* e di *S. epidermidis* resistenti all'oxacillina. Nonostante la rilevante attività sui batteri gram-positivi, in particolare PRSP e MRSA, la ceftarolina e il ceftobiprole agiscono sulla maggior parte dei gram-negativi (spettro simile alla III e IV generazione). Il ceftobiprole è più resistente della ceftarolina all'inattivazione da parte delle beta-lattamasi di classe C (AmpC) ed ha una maggiore efficacia nei confronti di *P. aeruginosa*. Viceversa, la ceftarolina mostra MIC più favorevoli nei confronti di PRSP. Sebbene dimostrino una potenziata stabilità alle beta-lattamasi, nessuna delle due molecole è in grado di superare la resistenza di ceppi produttori di beta-lattamasi a spettro esteso di classe A (ESBL) o di carbapenemasi.^{7,11}

1.3.2 Attività della ceftarolina

Lo spettro d'azione della ceftarolina si concentra sui patogeni gram-positivi (streptococchi e stafilococchi) e in misura minore contro gram-negativi anaerobi e non produttori di beta-lattamasi.

In particolare, presenta un buon profilo di sensibilità in vitro contro: *S. pneumoniae* (MIC₅₀/MIC₉₀, 0.008/0.12 mg/l), *S. aureus* meticillino sensibile (MSSA) (MIC₅₀/MIC₉₀, 0.5/1 mg/l), *Stafilococchi* coagulasi negativi (CoNS)

(MIC₅₀/MIC₉₀, 0.25/1 mg/l), *S. pyogenes* (MIC₅₀/MIC₉₀, 0.004/0.015 mg/l), *S. agalactiae*, *Klebsiella Pneumoniae* (MIC₅₀/MIC₉₀, 0.25/256 mg/l), *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli* (MIC₅₀/MIC₉₀, 0.12/256 mg/l), *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus Influenzae*.

La ceftarolina, però, è in particolare, attiva contro ceppi resistenti di *S. aureus* alle opzioni terapeutiche attualmente in uso come: MRSA (MIC₅₀/MIC₉₀, 0.5/2 mg/l), *S. aureus* con resistenza intermedia alla vancomicina (VISA), VISA eteroresistente (hVISA), *S. aureus* resistente alla vancomicina e *S. aureus* non sensibile alla daptomicina. Inoltre, grazie alla sua straordinaria affinità per PBP2x agisce contro *S. pneumoniae* multi-farmaco-resistente (MDRSP) (MIC₅₀/MIC₉₀, 0.12/0.25 mg/l).

Altre specie contro le quali è stata osservata un'attività antibatterica sono: *Clostridium* spp. (non però nei confronti di *C. difficile*) *Propionibacterium* spp. e *Peptostreptococcus* spp.

Un'eccezione all'ampia copertura contro i gram-positivi esercitata dalla ceftarolina è data dalla scarsa sensibilità in vitro contro *Enterococcus faecalis* (MIC₅₀/MIC₉₀, 1/16 mg/l) e l'inefficacia contro *Enterococcus faecium* (MIC₅₀/MIC₉₀, 64/64 mg/l).

Per quanto riguarda i gram-negativi mostra un'ottima attività nei confronti di comuni patogeni respiratori come *M. catarrhalis* e *H. influenzae* (la produzione di beta-lattamasi da parte di *H. influenzae* non influisce sull'attività della ceftarolina) e si estende alle *Enterobacteriaceae* come *E. coli* e *K. Pneumoniae*, anche se la suscettibilità può essere variabile.

La ceftarolina risulta scarsamente efficace contro il *Clostridium difficile* e contro gram-negativi anaerobi come: *Bacterioides fragilis* e *Prevotella* spp.

La ceftarolina non è attiva nei confronti di patogeni produttori di ESBL, AmpC o carbapenemasi; inoltre non risulta attiva contro gram-negativi non fermentanti come: *Acinetobacter baumannii* (MIC₅₀/MIC₉₀, 256/256 mg/l), *Pseudomonas aeruginosae* (MIC₅₀/MIC₉₀, 16/256 mg/l), *Morganella morganii* e *Proteus spp.*^{9,12,13}

1.4 FARMACOLOGIA

Le cefalosporine di I, II e III generazione, in generale, presentano sia una formulazione orale che una parenterale, quelle di IV e di V invece sono disponibili esclusivamente per via parenterale.⁷

1.4.1 Farmacocinetica

1.4.1.1 Assorbimento

Una volta somministrata nel torrente ematico, la ceftarolina fosamil, va incontro ad una rapida defosforilazione che la trasforma nella sua forma attiva. Le caratteristiche farmacocinetiche della ceftarolina non differiscono molto da quelle delle altre cefalosporine.

Valutando un range che va da 50 a 1000 mg somministrati in singola dose in 60 minuti, all'aumentare della dose si ha un aumento approssimativamente proporzionale tra la C_{max} e l'area sotto la curva (AUC)¹² realizzando, quindi, un profilo farmacocinetico di tipo lineare.⁹ In adulti sani la somministrazione di 600 mg in un tempo di infusione di 1h/ogni 12 ore per due settimane ha determinato una C_{max} di circa 21 µg/ml e una AUC di 56 µg·h/ml. Se si mette a confronto la somministrazione intravenosa con quella intramuscolare, si riscontrano valori simili di AUC (48.1±3.85 nella somministrazione

intramuscolo e 45.0 ± 5.04 in quella endovenosa), differentemente, però, nella muscolare, per la C_{max} si assiste ad una riduzione dei valori raggiunti (8.51 ± 1.69 contro 19.7 ± 2.26 nella endovenosa) in associazione ad un raddoppio (2 ore contro 1 ora) delle tempistiche per ottenerli.^{12,14}

1.4.1.2 Distribuzione

La ceftarolina si distribuisce inizialmente nel liquido extracellulare con un volume di distribuzione all'equilibrio di 20-25 l (circa 0.30-0.35 l/kg)¹². Il legame alle proteine plasmatiche è basso (<20%) e tende a diminuire all'aumentare delle concentrazioni di farmaco.⁹

Sono presenti studi piuttosto limitati per quanto riguarda la distribuzione della ceftarolina in siti specifici, ma è stata dimostrata una penetrazione dell'epithelial lining fluid (ELF) di circa il 23% (dopo 4 giorni di somministrazione di 600mg di ceftarolina q12h e q8h, assumendo un legame alle proteine plasmatiche del 20%); il che dimostra che possa essere utilizzata nel trattamento di infezioni delle vie respiratorie.^{12,15}

1.4.1.3 Metabolismo ed eliminazione

La clearance della ceftarolina è prevalentemente renale e per questo, il valore della clearance della creatinina, è un marker molto utile per valutare l'eliminazione dell'antimicrobico e per adeguare la dose nei pazienti con insufficienza renale.

La metà della dose somministrata, viene eliminata immodificata attraverso le urine ($57.03 \pm 9.94\%$ range: 47 – 71%), dove, al contempo non si trovano tracce della molecola del profarmaco a suggerire che viene convertito al 100% nella sua forma attiva.^{9,12}

Una piccola quantità viene metabolizzata a livello epatico in un metabolita inattivo (ceftarolina M-1) e successivamente, anch'esso, eliminato con le urine.

Il metabolismo epatico attraverso il CYP450 è minimo, perciò non interferisce né viene influenzato da farmaci responsabili di interazioni a questo livello.

L'emivita della ceftarolina è di 2,5 h in pazienti con una funzione renale normale; nel caso in cui la clearance della creatinina sia <50 ml/min, l'emivita si prolunga richiedendo aggiustamenti nel dosaggio e nella frequenza delle infusioni¹² (se clearance creatinina comprese tra 30 e 50ml/min: 400 mg in 60 min ogni 12h; se la clearance della creatinina è compresa tra 15 e 30 ml/min: 300mg in 60 min q12h). Allo stesso modo viene alterata in pazienti in emodialisi e con insufficienza renale end-stage (ESRD).¹⁶ In particolare, uno studio ha dimostrato come la somministrazione di 200mg in infusione endovenosa di ceftarolina fosamil post-emodialisi (HD) in pazienti ESRD dia una AUC simile a quella dei pazienti a cui sono stati somministrati 600mg in presenza di una funzionalità renale normale oltre che un buon profilo di sicurezza e di tollerabilità. Per questo, nei pazienti sottoposti a emodialisi e con ESRD la raccomandazione è quella di somministrare 200mg in 1h di infusione q12h (nel post-HD in caso di trattamento dialitico).^{17,18}

1.4.2 Farmacodinamica

L'attività antimicrobica battericida della ceftarolina, similmente agli altri antibiotici beta-lattamici, è caratterizzata dalla tempo-dipendenza e il parametro farmacodinamico più importante che può essere utilizzato per misurare la sua attività è la percentuale di tempo in cui la concentrazione della

ceftarolina rimane al di sopra della MIC del microrganismo di interesse (%T > MIC).

Attraverso studi di farmacocinetica e farmacodinamica è stata valutata l'attività in vitro e in vivo della ceftarolina per *S. pneumoniae*, *S. aureus* (compreso MRSA) e, tra i gram-negativi, *E. coli* e *K. Pneumoniae*. L'attività batteriostatica è stata osservata per valori di: 39% T > MIC per *S. pneumoniae*, 26 - 27% T > MIC (riduzione di 1 - log₁₀ per il 31% T > MIC e riduzione di 2-log₁₀ per il 35% T > MIC) per *S. aureus* e 28% T > MIC per i due batteri gram-negativi. Per ottenere un effetto battericida sono richiesti valori più elevati: 50% T > MIC per *S. pneumoniae*, 45% T > MIC per *S. aureus* e 54% T > MIC per *E. coli* e *K. pneumoniae*. Il fatto che i patogeni presentino meticillino-resistenza o penicillino-resistenza non va ad influire negativamente sui valori di %T > MIC della ceftarolina. Basandosi su questi dati, il target ottimale per raggiungere l'attività battericida è del 50% T > MIC per gli organismi gram-positivi e del 60% T > MIC per quelli gram-negativi.

La valutazione in vitro dell'effetto post-antibiotico è di circa 1.4 h per *S. pneumoniae* e *S. aureus* e di 0.6 - 0.8 h per gli enterococchi. In vivo, invece, è stato dimostrato, nel modello murino, una durata dell'effetto post-antibiotico leggermente maggiore, soprattutto per *S. aureus*.^{1,12}

1.5 EFFETTI AVVERSI E PROFILO DI SICUREZZA

In associazione al trattamento con antibiotici beta-lattamici (comprese le cefalosporine) sono state segnalate rare reazioni avverse cutanee gravi (SCAR), tra cui sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN), reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) e

pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)¹⁸. In generale, comunque, le cefalosporine sono ben tollerate.

1.5.1 Effetti collaterali

Gli effetti collaterali più comuni che si sono riscontrati con l'utilizzo della ceftarolina sono: reazioni di ipersensibilità, disturbi gastrointestinali (2–6%), alterazioni ematologiche, epatotossicità, nefrotossicità, neurotossicità e superinfezioni. Nei trial di fase clinica I, II e III la ceftarolina ha dimostrato di avere un buon profilo di sicurezza confrontata con le altre cefalosporine.

Gli effetti collaterali che si sono registrati sono simili sia per i soggetti con età superiore ai 65 anni, sia per soggetti di età inferiore.

I pazienti con un'anamnesi d'ipersensibilità alle cefalosporine, alle penicilline o ad altri agenti antibatterici beta-lattamici possono essere ipersensibili anche a ceftarolina fosamil; per questo deve essere usata con cautela nei pazienti con una storia di reazioni di ipersensibilità non gravi a qualsiasi altro antibiotico beta-lattamico (ad esempio penicilline o carbapenemi).

Le reazioni allergiche più comuni alle cefalosporine come: rash, orticaria, shock anafilattico, sono stati riportate con una frequenza tra l'1-3%. Gli studi che sono stati condotti escludono i pazienti con una nota allergia agli agenti beta-lattamici, di conseguenza non è stato possibile valutare la cross-reattività.

Le cefalosporine parenterali sono spesso associate a disturbi gastrointestinali come nausea, vomito e diarrea. Anche se la ceftarolina non impatta a livello della flora intestinale in soggetti sani, sono stati descritti rari episodi di diarrea

da *Clostridium difficile* in pazienti trattati per infezioni acute della pelle e delle strutture cutanee (ABSSSI).

La tossicità ematologica è occasionalmente associata alla terapia con cefalosporine, anche se in un 4% di pazienti si può avere un rialzo degli eosinofili (polmonite eosinofilica¹⁹). La neutropenia così come la trombocitopenia sono effetti collaterali non comuni.^{18,20}

Durante il trattamento con cefalosporine si può sviluppare positività al test diretto dell'antiglobulina (DAGT). L'incidenza della sierconversione al DAGT nei pazienti trattati con ceftarolina fosamil è risultata pari al 11.2% nell'ambito di vari studi clinici con somministrazione ogni 12 ore (600 mg somministrati per 60 minuti ogni 12 ore) e del 32,3% in uno studio in pazienti trattati con ceftarolina fosamil ogni 8 ore (600 mg somministrati per 120 minuti ogni 8 ore). Negli studi clinici non sono emerse evidenze di emolisi nei pazienti che hanno sviluppato un DAGT positivo durante il trattamento. Tuttavia, non può essere esclusa la possibilità che si verifichi un'anemia emolitica associata al trattamento con incluso ceftarolina fosamil.¹⁸

Negli studi clinici di fase III, in cui la ceftarolina è stata messa a confronto con il ceftriaxone, si è registrata una diminuzione maggiore del 50% della clearance di creatinina in meno dell'1% dei pazienti trattati con ceftarolina e l'insufficienza renale è stata riportata in meno dell'1% dei pazienti.

La neurotossicità da cefalosporine non è comune, ma possono causare: tremore, confusione, encefalopatia, stato epilettico non-convulsivo e convulsivo. In particolare, risultano più a rischio i pazienti con insufficienza renale. Anche se, cefalea (3.4%-5.2%) e vertigini (2%) sono state registrate con l'uso della ceftarolina, non c'è stato alcun evento di tossicità neurologica

severa (i pazienti con clearance della creatinina <30 mg/min sono stati esclusi da trial di fase III).²⁰

Il 2.5% dei pazienti, in terapia con ceftarolina, ha sperimentato alterazioni nella funzionalità epatica con aumento di alanina aminotransferasi (ALT) e aspartato aminotransferasi (AST). Non sono registrati casi di pseudolitiassi.²⁰

1.5.2 Interazioni con altri medicinali

Non sono stati effettuati degli studi mirati ad individuare un'interazione clinica della ceftarolina fosamil con altri farmaci, ma si prevede che il potenziale di interazione con i medicinali metabolizzati dagli enzimi CYP450 sia basso, in quanto questi agenti non sono inibitori né induttori degli enzimi CYP450 in vitro. La ceftarolina, come precedentemente trattato, non viene metabolizzata dagli enzimi CYP450 in vitro; di conseguenza, è improbabile che la cosomministrazione di induttori o inibitori di CYP450 influisca sulla farmacocinetica di ceftarolina.

Inoltre, la ceftarolina non è un substrato né un inibitore dei trasportatori di captazione renale (OCT2, OAT1 e OAT3) in vitro. Pertanto, non sono attese interazioni di ceftarolina con medicinali che sono substrati o inibitori (es. probenecid) di questi trasportatori.¹⁸

1.6 STUDI REGISTRATIVI

L'autorizzazione all'immissione in commercio della ceftarolina fosamil si basa sui risultati degli studi clinici di fase III che comprende, in particolare, quattro studi registrativi: FOCUS 1 e 2 (per l'indicazione all'utilizzo nella polmonite

comunitaria o CAP), CANVAS 1 e 2 (per l'indicazione all'utilizzo delle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli o cSSTI).

1.6.1 FOCUS 1e 2

Il programma FOCUS è stato progettato per includere due studi con caratteristiche analoghe, ossia entrambi di fase III, in doppio cieco, randomizzati, multinazionali, multicentrici e con isolamenti batterici effettuati su soggetti arruolati in 26 paesi appartenenti ad Asia, Africa, Europa, Nord e Sud America.²¹ Questi studi confrontano l'efficacia e la sicurezza della somministrazione intravenosa della ceftarolina con quella del ceftriaxone per una durata di 5-7 giorni in pazienti adulti ospedalizzati (non in unità di terapia intensiva) con CAP, classificati come classe di rischio PORT^a (Pneumonia Outcomes Research Team) III o IV.²² Il primo tra i due studi (FOCUS I) è stato condotto tra gennaio 2008 e dicembre 2010, mentre FOCUS II tra luglio 2007 e agosto 2008.^{23,24}

L'obiettivo primario era quello di non-inferiorità nei tassi di guarigione clinica riscontrati con l'utilizzo della ceftarolina rispetto a quello del ceftriaxone. Tali parametri sono stati valutati attraverso una visita (test-of-cure o TOC) a distanza di 8-15 giorni dal trattamento. L'obiettivo secondario degli studi, invece, si imponeva di determinare un'altra serie di parametri: la guarigione clinica attraverso la valutazione e l'efficacia microbiologica; la guarigione

^a PORT SCORE: indice di severità per CAP che si basa su: età, sesso, stato di residenza in una casa di cura o residenza sanitaria assistita (RSA), presenza di malattia neoplastica, storia di malattia epatica, di insufficienza cardiaca, di malattia cerebrovascolare, di malattia renale, presenza di stato mentale alterato, frequenza respiratoria maggiore di 30 atti/min, pressione sistolica inferiore a 90 mmHg, Temperatura corporea minore di 35° o maggiore di 39.9°, polso maggiore di 125 bpm, pH < 7.35, BUN > 30mg/dl, Sodio < 130mmol/l, glucosio > 250mg/dl, ematocrito > 30%, pO₂ < 60mmHg, versamento pleurico all'RX. Mortalità: -classe II 0.6%; -classe III 0.9%; -classe IV 9.3%; -classe V 27%.

clinica al termine della terapia; gli outcome microbiologici alla visita TOC; la risposta clinica e microbiologica del patogeno alla visita TOC; una ricaduta clinica nel late follow up (21-35 giorni dopo l'ultima dose del farmaco); reinfezione o ricorrenza microbiologica al late follow up; la sicurezza intrinseca del farmaco.²²⁻²⁴

I criteri di inclusione nello studio erano: età superiore a 18 anni, una CAP richiedente ospedalizzazione e terapia endovenosa, la presenza di un nuovo infiltrato polmonare alla radiografia o alla TC del torace che evidenziasse una polmonite e una malattia acuta (<7 giorni).

Il numero di pazienti coinvolti nello studio, rispettivamente per i gruppi farmaco sperimentale/comparator erano rispettivamente per FOCUS 1 291/591 pazienti e per FOCUS 2 289/562 pazienti^b.

La popolazione comprendeva per la maggior parte maschi caucasici con un'età media di 61.1±16.5 anni e circa il 62.9%-60.7% (FOCUS 1-FOCUS 2) e il 37.1%-39.3% (FOCUS 1-FOCUS 2) si trovavano, rispettivamente, in una classe di PORT III e IV. Tra il 31%-36% (FOCUS 1-FOCUS 2) della popolazione presentava una lieve riduzione della funzionalità renale, mentre il 16.1%-13.9% (FOCUS 1-FOCUS 2) della popolazione presentava una modesta riduzione.

Come precedentemente accennato, entrambi gli studi sono stati condotti in doppio cieco assegnando in modo randomico a circa la metà dei pazienti la somministrazione di 600mg di ceftarolina ogni 12 h per circa 5-7 giorni mentre

^b Il numero di pazienti riportati fa riferimento ad una sottopopolazione dei pazienti arruolati, ossia il numero di pazienti totali sui quali è basata la proporzione sono i pazienti a cui è stata somministrata ceftarolina o ceftriaxone e con CAP con una classe di rischio PORT III o IV. Si tratta della cosiddetta popolazione MITTE (modified intent-to-treat) negli studi FOCUS 1 e FOCUS 2.^{23,24}

ai pazienti del gruppo di controllo è stato somministrato 1g di ceftriaxone ogni 24 h.

Tra i gram-positivi il patogeno più frequentemente isolato nei trial è stato lo *S. pneumoniae* contro cui la ceftarolina si è dimostrata efficace.^{10,12,21-24} Si sono avuti buoni risultati anche in caso di *S. pneumoniae* multi-farmaco-resistente (MDRSP) (4/4 pazienti con MDRSP contro 2/9 pazienti con MDRSP trattati invece con ceftriaxone). Il secondo microrganismo gram-positivo più frequente era lo *S. aureus*.

Tra i gram-negativi più frequenti, in FOCUS 1 sono stati principalmente riscontrati: *E. coli*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*; mentre, in FOCUS 2: *H. influenzae* e *parainfluenzae* e *K. pneumoniae*. In circa il 90% dei casi la CAP era monomicrobica. Il restante 10% dei pazienti manifestava un'infezione polimicrobica condotta sia da batteri tipici che atipici.

In questi studi è stata dimostrata la non inferiorità di 600mg di ceftarolina somministrati endovena ogni 24h rispetto a 1g di ceftriaxone in pazienti ospedalizzati con CAP e una classe di rischio PORT III o IV.^{23,24}

La ceftarolina ha dimostrato una buona efficacia contro un ampio spettro di batteri coinvolti nelle CAP e il tasso di guarigione clinica per la ceftarolina (88.9%-83.3%, FOCUS 1 – FOCUS 2) è stato di 22-13.3 (FOCUS 1-FOCUS 2) punti percentuale maggiore di quello del ceftriaxone^e. Questa differenza nel tasso di guarigione può essere spiegata dall'elevata affinità della ceftarolina per la PBP2x (principale responsabile della resistenza) dello *S. pneumoniae*, patogeno più frequentemente isolato.^{23,24}

^e Si considera la sottopopolazione dello studio che presentava CAP, una classe di rischio PORT III o IV e il riscontro di patogeni tipici per la CAP sia in FOCUS 1 che in FOCUS 2.^{23,24}

In conclusione a fronte di questi dati di outcome clinici e microbiologici favorevoli nei confronti dei patogeni tipici più frequenti delle CAP, i trial clinici FOCUS hanno dimostrato un profilo di suscettibilità che supporta l'utilizzo della ceftarolina nel trattamento dei pazienti con CAP.²¹

1.6.2 CANVAS 1 e 2

CANVAS (CeftAroliNe Versus Vancomycin in Skin and skin structure infections) 1 e 2 sono due trial di fase III, in doppio cieco, randomizzati, multinazionali di non-inferiorità che mettono a confronto la ceftarolina somministrata per via endovenosa (600mg ogni 12h) con 1g di vancomicina e 1g di aztreonam ogni 12h per 5-14 giorni in adulti con infezioni complicate della cute e dei tessuti molli (cSSSI). I progetti e i protocolli utilizzati nei due studi sono paralleli e identici.²⁵⁻²⁸

Hanno partecipato a questi studi 111 centri in Europa, America Latina e Stati Uniti. Lo studio CANVAS 1 è stato condotto da febbraio 2007 al novembre 2007²⁷, mentre il CANVAS 2 da marzo 2007 a dicembre 2007.²⁸

I pazienti che sono stati inclusi negli studi avevano un'età superiore a 18 anni, presentavano una lesione maggiore di 75 cm², una infezione acuta batterica della cute e dei tessuti molli (acute bacterial skin and skin structure infections- ABSSI), un ascesso con una componente cellulitica (definita come un eritema maggiore di 5 cm da tutti i margini) con richiesta di oltre 5 giorni di terapia antibiotica endovena, una ferita infetta, o un ascesso dell'arto inferiore o una cellulite in paziente affetto da diabete mellito o da malattia vascolare periferica.

L'obiettivo primario degli studi era di determinare la non-inferiorità nella guarigione clinica valutata alla "visita di controllo" chiamata test of cure (TOC).

La risposta clinica è stata individuata attraverso il soddisfacimento di entrambi i seguenti criteri: arresto dell'avanzamento dell'infezione e assenza di febbre (temperatura inferiore a 37.6°C).

Tutti i pazienti arruolati che hanno assunto i farmaci sono stati sottoposti ad esami colturali dal sito di infezione prima dell'inizio del trattamento, associato a emocolture per batteri aerobi e anaerobi.^{25,26}

Entrambi gli studi sono stati condotti in doppio cieco assegnando in modo randomico a circa la metà dei pazienti arruolati 600mg di ceftarolina ogni 12 h per circa 5-14 giorni (CANVAS 1 351/698 pazienti; CANVAS 2 342/680 pazienti^d), mentre al secondo gruppo è stato somministrato 1g di vancomicina più 1g di aztreonam ogni 12 h. La maggior parte dei pazienti erano di sesso maschile ed etnia caucasica, >82%-74% dei pazienti (CANVAS 1-CANVAS 2) erano ospedalizzati, circa un terzo era obeso e tra il 15-18% erano affetti da diabete mellito.

Tramite esami microbiologici è stato possibile isolare un patogeno al baseline nel 75% dei pazienti; le infezioni del torrente ematico non sono state comuni e comunque più frequenti nel braccio vancomicina-aztreonam. Nella maggior parte dei pazienti è stato isolato un solo patogeno. Il microrganismo più frequentemente isolato; ovvero *S. aureus* 75%-82% (CANVAS 1 – CANVAS 2) e il 43%-30% (CANVAS 1 – CANVAS 2) era meticillino-resistente. Altri patogeni gram-positivi isolati sono stati: streptococchi di gruppo A, B, C. Tra

^d I pazienti presi in considerazione sono i pazienti che effettivamente hanno rispettato il protocollo dello studio (popolazione MITT).^{27,28}

i gram-negativi: *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*. Tutti gli MSSA e MRSA riscontrati si sono dimostrati sensibili alla ceftarolina.

In questi studi viene dimostrato che la ceftarolina raggiunge risultati simili a vancomicina/aztreonam nel trattamento di cSSSI. Inoltre, spesso nelle infezioni cutanee risulta complesso comprenderne l'eziologia prima di iniziare una terapia antimicrobica; la ceftarolina avendo un ampio spettro nei confronti di gram-positivi offre un'ottima opzione terapeutica. Il successo clinico è stato ottenuto nel 91,6% contro 92,7% del gruppo di controllo.

Successivamente gli studi CANVAS sono stati utilizzati come base per condurre un'analisi allo scopo di ottenere informazioni sulla risposta clinica a 3 giorni. Questa è stata osservata come la cessazione della diffusione della lesione che, associata allo defervescenza in pazienti con cSSSI dimostra il maggiore potere antimicrobico della ceftarolina in monoterapia, 74% rispetto al 66,2% del gruppo comparatore di vancomicina e aztreonam.²⁵

1.7 STUDI OSSERVAZIONALI DI FASE IV

Gli studi osservazionali post-registrazione della ceftarolina permettono di valutare il suo utilizzo nella pratica clinica senza che vi siano interferenze da parte dei ricercatori nell'assegnazione di un paziente ad un trattamento piuttosto che ad un altro. Gli obiettivi che ci si pone sono quelli di determinare i risvolti sull'outcome del paziente, eventuali effetti collaterali in una popolazione, possibili effetti additivi o di interazione in corso di polifarmacoterapia, valutare il reale utilizzo label e off-label e ciò che conduce alla prescrizione del farmaco nella pratica quotidiana.

1.7.1 Studi nell' utilizzo label

1.7.1.1 CAP e SCAP

Il trattamento della Community Acquired Bacterial Pneumonia (CABP) è complesso in quanto richiede di prestare attenzione a diversi fattori: comorbidità del paziente, gravità dell'infezione e microrganismi patogeni coinvolti. La determinazione della gravità e la scelta del regime antimicrobico più appropriato saranno trattate nel capitolo successivo. Lo studio CAPTURE^e ²⁹ condotto da agosto 2011 a febbraio 2013 ha osservato un totale di 418 pazienti di cui, tuttavia, solo 398 hanno fornito dati sufficienti per poter essere utilizzati nello studio. Il tasso di successo clinico della ceftarolina fosamil è stato del 79% ed è risultato essere indipendente dall'età. Il successo clinico rilevato da questo studio in pazienti più complessi è stato nello specifico di: 83% in pazienti con patologia strutturale polmonare, 84% in pazienti con storia da fumatori, 83% con una precedente polmonite, 79% di reflusso gastroesofageo, 89% di insufficienza cardiaca congestizia, 78% di ictus, 70% di alcolismo. Il tasso di successo clinico è stato del 66% in caso di MRSA, 74% MSSA, 88% in caso di *S. pneumoniae*.

Il tasso di successo clinico è stato del 78% con la ceftarolina fosamil utilizzata in monoterapia e del 80% associata ad altri antimicrobici, ciò suggerisce che sia nella prima che nella seconda condizione la ceftarolina sia egualmente efficace.

In questo studio è stato dunque osservato che la ceftarolina veniva spesso somministrata in pazienti con CABP, con o senza comorbidità e con o senza una terapia antibiotica precedente, in tutti questi casi si è ottenuto un elevato

^e CAPTURE: The Clinical Assessment Program and TEFLARO Utilization Registry è uno studio retrospettivo di coorte creato per raccogliere informazioni sull'utilizzo clinico della ceftarolina fosamil per ABSSSI e CAP in USA.

tasso di successo clinico. In secondo luogo, ma non meno importante, si è sottolineata l'importanza della sua attività in vitro contro DRSP, *S. aureus* (MRSA e VRSA) osservata nel corso di questo studio.²⁹

Più recentemente, tra gennaio 2017 e dicembre 2018, è stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo di pazienti con severe community acquired pneumonia (SCAP^f) in una coorte di pazienti ospedalizzati in due centri in Spagna e in Italia.³⁰ In questo studio, in particolare, è stato osservato che un ritardo nell'inizio del trattamento di una SCAP con la ceftarolina correlava con un aumento del fallimento clinico e quindi questo potrebbe essere a favore di un utilizzo in prima linea piuttosto che un'immediata terapia di salvataggio ai primi segni di fallimento delle prime linee terapeutiche. Il tasso di successo riscontrato in questo studio si trova in linea con i dati riportati nello studio CAPTURE.²⁹

Tra i pazienti con SCAP non è da trascurare la prevalenza di MRSA tra i possibili agenti causali (nella coorte dello studio 29%) e siccome altri antimicrobici raccomandati nel trattamento delle CAP come il ceftriaxone sono inattivi contro questo microrganismo, la ceftarolina potrebbe rappresentare un'importante strategia. In ogni caso siccome il campione dello studio comprende solo 12 pazienti con MRSA e SCAP (troppo pochi per una generalizzazione) e un tasso di successo leggermente più basso in questi pazienti (59%) verranno effettuate ulteriori approfondimenti e studi a riguardo.³⁰

^f SCAP definita secondo le linee guida dell'Infectious Diseases Society of American/American Thoracic Society.

1.7.1.2 cSSTI

Le infezioni acute della cute e dei tessuti molli (ABSSSI), in generale, vengono classificate come non complicate (ascessi, foruncoli e cellulite limitata) o complicate (ulcere infette, ustioni infette e ascessi maggiori). Queste ultime possono richiedere ospedalizzazione, possono essere associate a sottostanti comorbidità, tra cui: diabete mellito, una malattia vascolare periferica e obesità. L'agente patogeno più spesso coinvolto è lo *S. aureus* e l'MRSA e alcune infezioni possono anche essere sostenute da più microrganismi. Nello studio CAPTURE³¹ condotto dall'agosto 2011 all'agosto 2012 sono stati valutati 647 pazienti provenienti da 33 centri. Tra questi pazienti le infezioni più comuni riportate sono la cellulite e la fascite (47%), seguita da ascessi e da ferite chirurgiche infette. I pazienti sono stati trattati con ceftarolina per una durata media di 6.1 giorni. La ceftarolina è stata somministrata in prima linea nel 20% dei pazienti, i restanti avevano ricevuto una precedente terapia antibiotica (glicopeptidi, penicilline, altre cefalosporine, lincosamidi, sulfonamidi, fluorochinoloni e oxazolidinedioni). La maggior parte dei pazienti ha ricevuto la ceftarolina in monoterapia (61%).

Il tasso di successo clinico è stato dell'85% (550/647) e in modo più o meno altrettanto elevato in tutte le categorie di pazienti e infezioni prese in considerazione. In monoterapia l'efficacia è stata: in prima linea dell'81% e in seconda linea dell'87%. È stata osservata anche una risposta clinica favorevole quando la ceftarolina si è sostituita o si è aggiunta ad un trattamento precedente. Il farmaco ha, inoltre, dimostrato un'elevata efficacia nei confronti di MSSA e MRSA (*S. aureus*, batterio più frequentemente isolato).³¹

Più recentemente è stato condotto uno studio di coorte, multicentrico, retrospettivo dal 2012 al 2017³² in cui in un totale di 724 pazienti ospedalizzati con ABSSSI e trattati con ceftarolina o vancomicina (rispettivamente 325 e 399)

per più di 72 h, con una diagnosi posta da 120 h. Lo studio si è prefisso di comprendere se l'uso della ceftarolina fosse correlato ad un minor utilizzo di risorse (valutato attraverso la durata dell'ospedalizzazione). Dai dati si evince che un gran numero di pazienti presentava dei criteri da dimissione al terzo giorno²⁵⁻²⁸, ma il numero di questi non differiva sostanzialmente dal gruppo comparativo di vancomicina ± aztreonam.³²

1.7.2 Studi nell'uso off-label

1.7.2.1 HAP e VAP

La ceftarolina fosamil è approvata per il trattamento della CABP, ma il suo spettro di attività si estende a patogeni spesso associati a polmoniti nosocomiali (HAP) e polmoniti associate alla ventilazione (VAP). Per questo potrebbe essere usata in una HAP causata da MRSA.

Una sub-analisi dello studio CAPTURE riporta come di successo l'uso della ceftarolina nei casi di HAP e VAP (82% nei pazienti con HAP e 62% nei pazienti con VAP)³³. Il tasso di successo è stato del 100% in pazienti ricoverati in un reparto di medicina, mentre è stato del 63% per i pazienti ricoverati in terapia intensiva. Un altro studio condotto nel 2017 riporta un tasso di successo su 25 pazienti trattati con ceftarolina per MRSA HAP, CAP o VAP³⁴. Invece, in uno studio retrospettivo in cui si mette a confronto l'efficacia della ceftarolina con quella della vancomicina, linezolid ± cefepime i risultati hanno dimostrato un tasso di successo del 91% tra i pazienti trattati con ceftarolina e del 75% con gli altri antimicrobici.³⁵

1.7.2.2 BSI

Anche se la vancomicina è uno dei trattamenti di prima linea per le infezioni gravi da MRSA, la prevalenza di VRSA, hVISA e VISA sta aumentando³⁶ allo stesso modo sta emergendo la resistenza per daptomicina e linezolid.³⁷

Undici studi in letteratura riportano un'ottima efficacia della ceftarolina nella batteriemia da MRSA.^{32,38-47} Nella maggior parte dei casi la ceftarolina è stata utilizzata per una batteriemia persistente o nel caso di MRSA resistenti alla vancomicina e alla daptomicina. Uno dei due studi caso controllo retrospettivi confronta il tempo necessario per la guarigione e la cura al termine del trattamento nei pazienti in cui alla terapia anti-MRSA è stata sostituita la ceftarolina o trattati direttamente con essa, con pazienti trattati con vancomicina. Il tempo mediano dei pazienti a cui è stata somministrata la ceftarolina è stato 4 giorni contro gli 8 dei pazienti trattati con vancomicina.⁴⁶

L'altro studio retrospettivo valuta la mortalità a 30 giorni in pazienti con una batteriemia da MRSA trattati con ceftarolina.³⁵ Questi pazienti (n=30) sono stati confrontati con 56 batteriemie da MRSA trattate con vancomicina e 46 trattate con daptomicina. Il tasso di mortalità che è stato riscontrato era del 13% nel gruppo della ceftarolina contro il 24% nella daptomicina e 11% in quello della vancomicina.

In uno dei case series 31 pazienti sono stati trattati con la ceftarolina per una persistente batteriemia da MRSA dopo un precedente trattamento con vancomicina o daptomicina richiesto o dalla presenza di VRSA o VISA o da *S. aureus* non sensibile alla daptomicina selezionato con le terapie. Il successo clinico è stato osservato nel 74.2% dei pazienti.³⁸

Un'analisi retrospettiva che prende in considerazione 527 pazienti trattati con ceftarolina per varie ragioni, è stata presa in considerazione una

sottopopolazione di 133 pazienti con batteriemia da *S. aureus*. In questo gruppo la durata mediana della terapia è stata 9 giorni con un tasso di successo del 78.3% e di negativizzazione microbiologica nel 90.8% dei casi.³⁹

Uno studio osservazionale multicentrico ha considerato 211 pazienti con MRSA trattati con ceftarolina in cui il successo clinico ha raggiunto il 68.3% (69.7% quando la ceftarolina è usata in monoterapia e 64.9% quando in combinazione.⁴⁷

Un tasso di successo più basso invece viene mostrato in uno studio retrospettivo in cui 29 pazienti con batteriemia da MRSA sono stati trattati dalla ceftarolina in combinazione a trimetoprim-sulfametossazolo (31%). Se da una parte il successo clinico è stato basso, dall'altra lo studio ha ottenuto un successo microbiologico in linea con gli altri.⁴⁰

Un altro case series ha riportato un notevole tasso di successo dato dall'utilizzo in combinazione della ceftarolina e della daptomicina indicando un effetto sinergico dei due antimicrobici.⁴¹

Visto il risultato favorevole di questi studi osservazionali, non è escluso che in futuro, se supportata da solida evidenza proveniente da studi randomizzati con adeguata numerosità campionaria, la ceftarolina possa essere considerata come una possibile arma di prima linea nella terapia delle BSI da MRSA

1.7.2.3 Meningiti

La potenzialità che la ceftarolina possa essere utilizzata nel trattamento delle meningiti batteriche è stata valutata tramite modelli animali, con risultati promettenti. Esistono studi che valutano la penetrazione ad es. di ceftarolina e cefepime attraverso le meningi infiammate di coniglio e quelle di soggetti sani e misurando le AUC e il tempo a livello del liquido cerebrospinale. La penetrazione di 40 mg/kg di ceftarolina è stata di circa il 15% nelle meningi

infiammate e di circa del 3% nelle meningi non infiammate. Inoltre la ceftarolina ha dimostrato di essere più efficace del cefepime⁴⁸. In un altro studio dello stesso gruppo, ceftarolina ha mostrato una maggiore efficacia rispetto al ceftriaxone più vancomicina contro *S. pneumoniae* resistente alla penicillina in un modello di meningite di coniglio.⁴⁹

In ogni caso ci sono delle evidenze in letteratura circa l'uso della ceftarolina nelle meningiti.^{44,50} Uno studio è stato condotto su 5 pazienti con meningite (1 causata da *S. aureus* e 4 da *S. pneumoniae*), è l'outcome è stato favorevole in 4/5 pazienti.⁵⁰ L'altro studio è stato condotto su 18 pazienti mostrando una permanenza in ospedale di circa 9 giorni e una mortalità ospedaliera del 6%.⁴⁴

1.7.2.4 Infezioni osteoarticolari

Lo *S. aureus* è il patogeno più comunemente implicato nelle infezioni osteoarticolari e la vancomicina è l'antibiotico più utilizzato sia per la terapia empirica che quella definitiva. Nonostante questo, la vancomicina può dimostrarsi inefficace. In molti degli studi delle batteriemie precedentemente riportati veniva riportato un focolaio osteoarticolare. In letteratura è possibile trovare quattro altri studi che valutano in modo specifico l'utilizzo della ceftarolina nelle infezioni osteoarticolari (tre osservazionali retrospettivi^{19,51,52} e un case series⁵³).

In uno studio retrospettivo sono stati valutati 50 pazienti (90% osteomielite, 4% artrite settica, 6% infezione della protesi articolare) trattati con ceftarolina contro lo stesso numero di pazienti trattati con vancomicina. Nel gruppo trattato con la ceftarolina ci sono state un 22% di ricadute mentre nel gruppo della vancomicina un 30%.⁵²

Nel caso di 12 pazienti trattati con ceftarolina per osteomielite da MRSA è stato riportato un tasso di successo clinico del 58%.⁵³

In pazienti con infezioni coinvolgenti il rachide, uno studio retrospettivo multicentrico, ha confrontato 37 pazienti (57% con ascesso epidurale, 59% con osteomielite vertebrale, 70% con discite) trattati con ceftarolina con un gruppo di controllo trattato con vancomicina, linezolid o doxiciclina. L'analisi multivariata eseguita in questo studio non ha dimostrato, però, una significativa differenza fra i due gruppi.

La ceftarolina viene usata anche come terapia di salvataggio; in uno studio retrospettivo per infezioni complesse di ossa e articolazioni (16/19 pazienti avevano un'infezione polimicrobica) il farmaco è stato co-somministrato con un altro antibiotico. Il successo clinico si è ottenuto nel 68% dei pazienti ma al follow up a 6 mesi è stato del 37% (nel follow up a 6 mesi non sono riportati, però, i dati di 5/19 pazienti).⁵¹

1.7.2.5 Endocarditi

I beta-lattamici, grazie al loro profilo di sicurezza e l'attività battericida, rappresentano la prima linea nella terapia delle endocarditi. In un case series 8 pazienti con endocardite vengono trattati con ceftarolina con un outcome positivo ottenuto in 5 dei pazienti ed un'immediata (meno di 24h) negativizzazione delle emocolture dopo l'inizio della terapia in 7 pazienti su 8.⁵⁴

Uno studio retrospettivo, che include pazienti trattati con ceftarolina per diverse indicazioni, riporta i risultati delle endocarditi separatamente per 46/764 pazienti mostrando una mortalità dell'11% un tasso di riospedalizzazione a 30 giorni del 28%.⁴⁴ Un'analisi retrospettiva sullo studio CAPTURE con 55 pazienti con un'endocardite causata da gram-positivi e trattati con ceftarolina mostra un tasso di successo clinico del 70.9%; inoltre, i pazienti che sono stati trattati con ceftarolina come prima linea hanno avuto

un tasso di guarigione pari al 75%, mentre i pazienti con un'endocardite del cuore destro del 80.8% e i pazienti con un'infezione da MRSA del 77.3%.⁵⁵

2. POLMONITE COMUNITARIA

La polmonite è una comune infezione delle vie respiratorie acquisita al di fuori dell'ambito ospedaliero, da soggetti che non sono stati ricoverati durante il mese antecedente la comparsa dei sintomi. Interessa principalmente gli alveoli e la porzione più distale dell'albero bronchiale. Questa patologia può essere in linea di massima suddivisa in polmonite comunitaria (CAP) e polmonite nosocomiale (HAP) che include la polmonite associata a ventilazione (VAP).⁵⁶

La polmonite comunitaria è un'importante causa di ospedalizzazione e di mortalità; inoltre incide significativamente sul costo sanitario^{g, 57,58}

2.1 EPIDEMIOLOGIA

I dati dello studio del Global Burden of Diseases (GBD) del 2019 mostrano come le infezioni delle basse vie respiratorie e le bronchioliti affliggano 489 milioni di persone nel mondo. In particolare, la popolazione maggiormente colpita è rappresentata dai bambini tra 0 e 5 anni e dagli ultra 70enni. Nel 2019, i casi incidenti sono stati 489 milioni, mentre i casi prevalenti 11 milioni. La polmonite da aspirazione ha contribuito tra il 5 ed il 15% ai casi di CAP ed è associata con un outcome peggiore, specialmente in pazienti anziani con comorbidità^{h, 62}

^g Il costo sanitario legato alla CAP può essere significativamente confrontato con quello dovuto al diabete mellito, all'infarto miocardico e all'ictus⁵⁷.

^h Un dato molto interessante è che negli Stati Uniti lo studio EPIC ha rilevato che l'incidenza annuale della CAP è stata di 2,4 casi ogni 1000 adulti con i tassi più alti tra i 65 e i 79 anni (6,3/1000), mentre di 16,4/1000 soggetti di età superiore agli 80 anni. In Europa, invece, l'annuale incidenza della CAP è stata stimata intorno a 1,07-1,2 casi ogni 1000 persone anche in questo caso con tassi più alti negli over 65 (14/1000). La differenza di epidemiologia tra Europa e Stati Uniti potrebbe essere spiegata dalla proporzione maggiore di persone che hanno ricevuto il vaccino anti-pneumococcico: 63,6% over 65 statunitensi; 20-30% nella

Anche se non è necessario che siano presenti delle condizioni predisponenti per acquisire l'infezione, i seguenti fattori di rischio rendono più facile lo sviluppo della CAP:⁶³

- l'età: risultano più colpiti i bambini al di sotto dei 5 anni e over 65;
- comorbidità croniche: BPCO, asma, diabete mellito, patologie vascolari, insufficienza cardiaca congestizia, ictus e una patologia cronica epatica sono tra le più frequenti;
- sesso: gli uomini sono più a rischio delle donne probabilmente a causa di fattori anatomici, comportamentali, socioeconomici e di stile di vita;
- immunocompromissione (tra i pazienti con CAP il 18% presenta uno o più fattori di rischio per immunodeficienza: utilizzo cronico di steroidi, tumori ematologici, chemioterapia)
- stile di vita: fumo, alcol, basso indice di massa corporea o BMI (body mass index), malnutrizione, esposizione all'inquinamento dell'aria, lavori a contatto con i bambini.
- infezioni virali delle vie respiratorie: queste possono condurre ad una prima polmonite virale e predisporre ad una polmonite batterica secondaria;
- mancanza di protezione delle vie aeree dovuta a disfagia o dismotilità esofagea, ictus, convulsioni, anestesia, abuso di alcol o droghe;

maggior parte dei paesi europei. Inoltre, negli Stati Uniti circa il 69% degli adulti di età superiore ai 65 anni aveva ricevuto un vaccino antinfluenzale nei 12 mesi precedenti. Un altro possibile contributo può essere dato dal tasso di fumatori: in USA tra il 2005 e il 2016, la percentuale di fumatori che hanno smesso di fumare è salita dal 51 al 59%. Ultima considerazione: le differenze tra il sistema sanitario statunitense e quello europeo potrebbero aver inciso su questi dati.^{56,59-61}

2.2 MICROBIOLOGIA

Comprendere quali possono essere i patogeni implicati nella polmonite risulta estremamente utile per una terapia empirico-ragionata che possa essere il più possibile efficace oltre a prevenire l'insorgenza di resistenze e ridurre il costo sanitario.

L'eziologia microbiologica delle CAP può variare molto sia in base alla severità clinica, sia in base alla stagione in cui si manifestano. Tipicamente le cause principali di CAP sono batteri e virus.

I batteri responsabili più frequentemente di CAP sono distinti in tipici e atipici. I batteri tipici sono: *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, streptococchi di gruppo A, anaerobi e gram-negativi (come *P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*). Gli atipici, invece, sono: *Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamidia pneumoniae*, *C. psittacii* e *Coxiella burnetii*.⁵⁸ In circa il 50% dei casi l'eziologia microbiologica della CAP non è definita, o perché non si riesce ad ottenere un campione adeguato prima della terapia antibiotica, o perché mancano le tecniche molecolari necessarie.

Il patogeno più frequentemente riscontrato è lo *S. pneumoniae*. In una piccola parte di pazienti la CAP è causata da MRSA e gram-negativi resistenti agli antibiotici (come *P. aeruginosa* e *K. pneumoniae*).

Siccome l'antibiotico-resistenza complica il management clinico e la scelta antibiotica, è importante conoscere i fattori di rischio (maggiori e minori) che possono condurre verso una diagnosi di CAP sostenuta da un patogeno multi-resistente.

Tra i fattori di rischio maggiori troviamo: terapia antibiotica precedente, precedente ospedalizzazione di lunga durata, precedente infezione da

patogeno resistente (entro un anno dalla data di riferimento), alimentazione enterale.

Tra i minori, invece: ospedalizzazione nei precedenti 60 giorni, patologia cronica polmonare, scarso stato funzionale, uso di soppressori dell'acidità gastrica, precedente colonizzazione da MRSA (nell'anno precedente).⁵⁶

I fattori predisponenti per *P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae produttrici di beta-lattamasi a spettro esteso* (ESBL) e MRSA nelle CAP sono individuati dal PES SCORE, il quale è così strutturato: età maggiore di 45 anni (1 punto assegnato tra i 45-65; due punti per over 65); sesso maschile (1pt.); precedente uso di antibiotico (2pt.), patologia respiratoria cronica come BPCO (2pt.), insufficienza renale cronica (3pt.), alterazione dello stato di coscienza (2pt.). Più alto è il punteggio maggiore è la probabilità di CAP determinato da questi batteri.⁶⁴ Uno studio recente riguardo valuta il PES SCORE come uno strumento che è in grado di predire, con una buona accuratezza, il rischio di microorganismi che richiedono una terapia empirica differente; in ogni caso il suo solo utilizzo potrebbe portare ad una sovrastima (e dunque ad un "overtreatment"), per questo, grazie al suo elevato potere predittivo negativo, vede il suo migliore utilizzo come passo in una strategia diagnostica più ampia.⁶⁵

L'altra importante causa di CAP sono i virus. Questi possono essere influenzali o non influenzali. Nell'ultimo anno e mezzo il SARS-CoV2 è stato un'importante causa di CAPⁱ.

ⁱ verrà trattato nel capitolo successivo.

2.3 CLINICA

I sintomi più comuni della CAP sono tosse, dispnea, febbre, dolore al torace, espettorazione e spossatezza. Talvolta possono essere presenti sintomi che possono far parte di un quadro più complesso necessitante di ospedalizzazione: un'alterazione dello stato mentale che correla con un'aumentata mortalità; un dolore pleurítico che può rappresentare la presenza di un versamento pleurítico.

Le caratteristiche dell'espettorato (se presente) possono orientare verso una forma virale piuttosto che batterica, ma con una non sufficiente sensibilità. Nelle prime ore di ospedalizzazione, quando ci sarebbe la necessità di impostare una strategia terapeutica in tempi rapidi, non è possibile distinguere con ragionevole certezza l'eziologia microbiologica.⁶⁶

2.4 DIAGNOSI

La polmonite comunitaria viene definita come un'infezione acuta delle vie respiratorie con le seguenti caratteristiche:

- durata dei sintomi circa ≤ 7 giorni (anche se nella realtà potrebbero anche durare più a lungo);
- almeno un sintomo tra: tosse, espettorazione, febbre, dispnea (la febbre potrebbe non essere presente soprattutto nella popolazione anziana);
- la presenza di un nuovo infiltrato polmonare alla radiografia del torace.

Secondo le linee guida ATS/IDSA del 2007 e del 2019⁶⁷ e ERS del 2011⁶⁸ la popolazione nella quale è possibile applicare questi criteri diagnostici è

costituita da pazienti di qualunque età e con qualunque comorbidità¹, ma non pazienti immunocompromessi.

La radiografia del torace è il gold standard per la definizione della polmonite, così come per informazioni riguardanti l'interessamento polmonare. Nell'ultimo anno sono stati pubblicati numerosi studi che hanno portato l'attenzione su un possibile ruolo dell'ecografia polmonare, soprattutto nelle prime ore dall'ospedalizzazione, nell'identificazione del focolaio o nel follow up; nonostante gli svariati studi condotti recentemente non è stata ancora promossa ad esame cardine nella polmonite.⁶⁹ La TC, invece, risulta essere un esame complementare all'RX in tutti quei casi in cui: i riscontri radiografici non erano specifici; sono presenti complicanze (ad esempio un empiema) o cavitazioni; si pensa ad una lesione sottostante di tipo carcinomatoso; si ha una polmonite ricorrente o non responsiva ai trattamenti.⁵⁶

Indagini fondamentali per poter impostare una terapia appropriata sono gli esami microbiologici. Questi differiscono a seconda della gravità della CAP: - paziente non ospedalizzato: non sono effettuati routinariamente;

-paziente ospedalizzato: colorazione di gram, coltura dell'espettorato, e antigeni urinari (per pneumococco e legionella);

-paziente in terapia intensiva (ICU) non meccanicamente ventilato: colorazione di gram, coltura dell'espettorato, e antigeni urinari (per pneumococco e legionella), emocolture, PCR per virus respiratori e MRSA su tampone faringeo;

¹ In ogni caso pazienti, ad esempio, in terapia steroidea o con antinfiammatori potrebbero non avere sintomi particolarmente evidenti; mentre in pazienti con una precedente patologia a livello polmonare sicuramente l'RX per la CAP dovrà essere confrontato con un imaging antecedente la comparsa dei sintomi.

-paziente in ICU meccanicamente ventilato: coltura dell'aspirato endotracheale, broncolavaggio (BAL), PCR per virus respiratori e MRSA su tampone faringeo.⁵⁶

Al momento il WHO raccomanda di effettuare su tutti i pazienti ricoverati per CAP il test molecolare con PCR su tampone naso-faringeo per l'individuazione del RNA del SARS-CoV-2.⁷⁰

È inoltre possibile l'utilizzo di due biomarker la proteina C-reattiva (PCR) e la procalcitonina (PCT)) non tanto per supporto all'impostazione della terapia quanto per coadiuvare diagnosi e monitoraggio, nonché fornire indizi sul possibile agente eziologico coinvolto. Un'elevazione rapida della PCR può essere utile per differenziare una CAP da una causa non infettiva; la PCT, invece, è più indicativa di una polmonite batterica. Dopo 24-48h PCR e PCT dovrebbero essere rivalutate per monitorarne un possibile aumento. In un paziente con CAP dimostrata alla radiografia i livelli di PCT possono essere utilizzati per decidere di sospendere la terapia, in quanto una PCT bassa (< 0.195 ng/ml⁷¹) diminuisce notevolmente la probabilità che l'infezione sia batterica.⁵⁶

2.5 TRATTAMENTO

Le CAP possono manifestarsi con diversi gradi di severità ciascuno dei quali richiede un approccio ed un trattamento diverso. La prima distinzione verte sulla struttura ove portare avanti il trattamento del paziente (al domicilio o in struttura ospedaliera). Le linee guida ATS/IDSA del 2019⁶⁷ raccomandano di utilizzare, accanto al giudizio clinico, anche uno score per predire la prognosi

favorendo il Pneumonia Severity Index (PSI)^k al CURB-65. Il PSI viene consigliato perché ci sono evidenze consistenti di sicurezza e di efficacia dell'approccio; il problema nell'utilizzare questa metodica sta nel fatto che richiede diversi esami di laboratorio con un prelievo ematico, perdendo di semplicità. Il CURB-65, invece, sebbene mostri poche evidenze di efficacia e sicurezza; può vantare una grande semplicità di utilizzo.⁶⁷ Uno studio pubblicato nel 2019 propone il suo utilizzo nella stima del rischio di mortalità e come ausilio al giudizio medico. Il CURB-65 pone i pazienti in tre categorie per rischio di mortalità basandosi su quattro indicatori clinici facilmente ottenibili:

- Confusione (di nuova insorgenza);
- Frequenza respiratoria >30/min;
- Pressione arteriosa (sistolica < 90mmHg e diastolica ≤ 60mmHg);
- Età ≥ 65 anni.

I pazienti con uno score di 0 possono essere trattati al domicilio, se, invece, lo score è maggiore di 1 bisognerà considerare l'ospedalizzazione!⁷²

Dopo la decisione del luogo del trattamento un'altra importante valutazione deve essere fatta per individuare le CAP gravi (SCAP).

^k Vedi nota pag. 21.

^l È importante tenere in considerazione anche eventuali controindicazioni mediche o psicosociali che potrebbe avere il paziente ad un trattamento domiciliare, come: difficoltà nell'ingestione e nella digestione, un passato di sostanze d'abuso, altre patologie gravi, un deficit cognitivo, compromissione funzionale.

Validated definition includes either one major criterion or three or more minor criteria

Minor criteria

Respiratory rate ≥ 30 breaths/min
Pa_{O₂}/F<sub>I_{O₂} ratio ≤ 250
Multilobar infiltrates
Confusion/disorientation
Uremia (blood urea nitrogen level ≥ 20 mg/dl)
Leukopenia* (white blood cell count $< 4,000$ cells/ μ l)
Thrombocytopenia (platelet count $< 100,000$ / μ l)
Hypothermia (core temperature $< 36^\circ\text{C}$)
Hypotension requiring aggressive fluid resuscitation</sub>

Major criteria

Septic shock with need for vasopressors
Respiratory failure requiring mechanical ventilation

*Due to infection alone (i.e., not chemotherapy induced).

Figura 2. Metlay, J. P. 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.

Le linee guida per la CAP raccomandano una terapia empirica ragionata sulla base della gravità della patologia e sulla presenza di fattori di rischio per patogeni multi-resistenti. Siccome nel 2019 è stata eliminata la definizione di HCAP (Health-Care-Associated Pneumonia) che comprendeva pazienti con fattori di rischio derivanti dal contatto con l'ambiente ospedaliero, come nel caso dell'emodialisi, di un'ospedalizzazione recente o della permanenza presso una residenza sanitaria. Oggi questi pazienti rientrano nella categoria delle CAP.

Prima di addentrarsi in maniera più approfondita nel trattamento delle polmoniti batteriche nei diversi contesti è bene ricordare che una quota delle polmoniti è di natura virale. Una terapia antivirale normalmente non è raccomandata, ma se la causa virale viene documentata, è possibile utilizzare

antinfluenzali come l'oseltamivir, il quale, tuttavia, presenta maggior efficacia quanto prima viene somministrato rispetto all'insorgenza dell'infezione (48h). In realtà anche se il paziente, ospedalizzato o no, ha un test positivo per l'influenza, le linee guida raccomandano lo stesso l'uso di un antibiotico empirico.⁶⁷

2.5.1 Terapia nel paziente non ospedalizzato

La terapia nel paziente non ospedalizzato con un CURB-65 di 0 o 1, in assenza di comorbidità, si basa sul sospetto dei seguenti patogeni:

-*S. pneumoniae* (senza batteriemia);

-*H. influenzae*;

-*M. catarrhalis*;

-*C. pneumoniae* e *M. pneumoniae* (soprattutto nei giovani).

La prima scelta terapeutica prevede: amoxicillina/acido clavulanico 1g ogni 6 ore p.o. (per os) ± claritromicina 500mg ogni 12 ore p.o. oppure azitromicina 500mg ogni 24 ore.

In alternativa si può somministrare: levofloxacina 750 mg ogni 12 ore oppure moxifloxacina 400mg ogni 24 ore.⁷³

2.5.2 Terapia nel paziente ospedalizzato

La terapia nel paziente ospedalizzato con un CURB-65 di 1 con comorbidità oppure maggiore di 2, si basa sul sospetto dei seguenti patogeni:

-*S. pneumoniae* (senza batteriemia);

-*H. influenzae*;

-*M. catarrhalis*;

-*C. pneumoniae* e *M. pneumoniae* (soprattutto nei giovani);

-*P. aeruginosa*;

-CAMRSA (*S. aureus* di acquisizione comunitaria).

La prima scelta terapeutica prevede: amoxicillina/acido clavulanico 2,2g ogni 6 ore oppure ceftriaxone 2g/die e.v. (endovena) oppure ceftarolina 600mg ogni 12 ore ± claritromicina 500mg ogni 12 ore p.o./ e.v. oppure azitromicina 500mg ogni 24 ore p.o./e.v. oppure levofloxacina 750 mg ogni 12 ore e.v.

In alternativa si può somministrare: piperacillina/tazobactam 4,5g in 2 ore, poi 16/2 in i.c. (infusione continua) se sono presenti fattori di rischio per *Pseudomonas*; se la polmonite è sostenuta da MRSA si può somministrare Linezolid 600mg p.o./e.v. ogni 12 ore.⁷³

2.5.3 Durata ideale del trattamento

La durata del trattamento dovrebbe essere guidata dalla stabilità clinica del paziente valutata attraverso una serie di parametri: risoluzione dei segni vitali, capacità di alimentarsi, buon aspetto cognitivo. In ogni caso l'antibioticoterapia non dovrebbe essere sospesa prima di un minimo di 5 giorni, anche se il paziente raggiunge prima la stabilità (siccome molti pazienti la raggiungono fra le 48 e le 72h). Inoltre un recente studio randomizzato in doppio cieco ha dimostrato la non inferiorità di un trattamento (con antibiotici beta-lattamici) di 3 giorni rispetto ad uno di 8 giorni nei pazienti ricoverati per CAP che avevano raggiunto la stabilità clinica dopo 3 giorni di trattamento.⁷⁴

Nel caso in cui la CAP sia sostenuta da MRSA e *P. aeruginosa* il trattamento minimo dovrebbe durare tra i 7-14 giorni; mentre, se la CAP è sostenuta da atipici, la terapia potrebbe prolungarsi fino a 14-21 giorni.^{67,73}

3. INFEZIONE DA SARS-COV-2

Il coronavirus della sindrome respiratoria acuta grave (SARS CoV-2) ha determinato una crisi sanitaria come non si vedeva dalla pandemia di Spagnola del 1918-19. L'origine più plausibile del virus è quella di una selezione naturale in un animale ospite, alla quale ha fatto seguito il salto di specie, si definisce quindi questa infezione come zoonotica. Dopo il primo caso registratosi a Wuhan in Cina nel dicembre 2019, il virus si è rapidamente diffuso, complice la globalizzazione, a 220 paesi^m.⁷⁵ I casi registrati dall' "European Centre for Disease Prevention and Control" (ECDC) dal 31 dicembre 2019 al 10 di giugno 2021 sono 174 032 728, tra questi si sono registrati 3 738 030 decessi.⁷⁶ Il tasso di letalità della infezione da SARS-CoV-2 (COVID-19) non è alto e varia in base alle ondate ed al paese colpito. Ciò che determina, invece, il sovraccarico dei sistemi sanitari e di conseguenza la necessità di adozione di contromisure atte a prevenire i contagi, è stata la rapida diffusione con cui ha raggiunto, e sta tuttora raggiungendo, i soggetti che, per varie ragioni, si dimostrano più sensibili all'infezione sviluppando una forma grave della malattia richiedendo l'ospedalizzazione di un numero molto maggiore di pazienti rispetto a quelli normalmente gestibili dai sistemi sanitari nazionali.

3.1 VIROLOGIA

Il SARS-CoV-2 appartiene alla famiglia dei coronavirus, quattro dei quali sono responsabili del raffreddore comune. Il virus responsabile del COVID-19 presenta molte somiglianze con il SARS-CoV della sindrome respiratoria acuta

^m Al 25 aprile 2021.

grave (SARS del 2003) scoppiata in Cina e con il virus della sindrome respiratoria Mediorientale (MERS-CoV del 2012) scoppiato, invece, in Arabia Saudita.

I coronavirus appartengono alla famiglia dei *Coronaviridae*, in particolare alla sottofamiglia delle *Coronavirinae*. Il genoma dei coronavirus contiene un RNA a un singolo filamento positivo che è il più grande tra tutti i virus a RNA. Il SARS-CoV-2 è un virus a forma sferica o ellissoidale circondato da una "corona" di proteine spike. È dotato di un envelope, ossia un involucro posto attorno al capsido costituito da fosfolipidi e glicoproteine. Il genoma codifica sia per proteine strutturali che non strutturali. Le proteine strutturali sono: la proteina del nucleocapside (N), la proteina di membrana (M), la proteina spike (S) e la proteina dell'envelope (E). Oltre alle proteine strutturali il SARS-CoV-2 contiene sedici proteine non strutturali (nsp1-16) che sono coinvolte nei processi di replicazione e assemblaggio del virus.⁷⁷

Le proteine S glicosilate ricoprono la superficie esterna del virus e permettono il legame con l'enzima 2 di conversione dell'angiotensina (ACE 2) mediando la penetrazione virale.

La distribuzione degli ACE 2 nell'organismo ospite sembra essere un fattore molto importante per il coinvolgimento d'organo. L'ACE 2 è, infatti, ampiamente distribuito in tutto l'organismo, si può trovare: sulle cellule epiteliali nasali, sulle cellule epiteliali alveolari, sugli enterociti dell'intestino tenue, ma anche a livello dell'endotelio vascolare e sulle cellule muscolari lisce; a livello renale è espresso a livello del tubulo prossimale, e dei podociti glomerulari, ma non nelle cellule endoteliali.⁷⁸ Le cellule dell'epitelio polmonare sono le prime ad essere colpite, ma altre cellule suscettibili al virus sono l'epitelio intestinale, i macrofagi alveolari, i cardiociti, le cellule

sustentacolari dell'epitelio olfattivo, le cellule del Sertoli testicolari, cellule dei dotti biliari.^{75,79,80}

Come gli altri virus il SARS-CoV-2 evolve; la maggior parte delle mutazioni non hanno alcun impatto sulla funzione virale, mentre altre possono aumentarne la trasmissibilità o avere altre implicazioni sulla clinica dei soggetti affetti.

Le varianti attualmente di maggiore interesse sono:

-la variante B.1.1.7 o Alpha (20I/501Y.V1) è stata individuata inizialmente nel Regno Unito. Numerosi studi hanno dimostrato che questa variante presenta un vantaggio nella trasmissione (tra il 25 e il 40% più trasmissibile) rispetto al wild-type. I vaccini mantengono la loro efficacia nei confronti di questa variante.⁸¹⁻⁸⁴

-la variante B.1.617.2 o Delta (20A/S:478K) è stata identificata per la prima volta in India nel dicembre 2020. Risulta essere più trasmissibile della variante inglese, è associata ad un maggiore tasso di ospedalizzazione. La risposta ai vaccini è attualmente sottoposta a studi più approfonditi.⁸⁵

-la variante B.1.351 o Beta (20H/501Y.V2) identificata per la prima volta in Sud Africa dove è diventata rapidamente la variante più frequente suggerendo un'elevata capacità di trasmissione. Questa variante presenta una mutazione che potrebbe vincere la protezione data da una precedente infezione o dalla vaccinazione.⁸⁶

-la variante P.1 o Gamma (20J/501Y.V3) definita brasiliana, mostra un'elevata trasmissibilità e una possibile resistenza alla protezione data dai vaccini.⁸⁷

L'elevata trasmissibilità del SARS-CoV-2 è probabilmente dovuta all'elevata attività replicativa a livello delle vie aeree superiori sia in fase pre-sintomatica che sintomatica.

3.2 TRASMISSIONE

La via di trasmissione più importante per un virus respiratorio è la via aerea, ma possono essere implicati anche altri meccanismi.

Il virus viene trasmesso principalmente per via diretta attraverso droplet prodotte da un paziente sintomatico, con un diametro compreso tra 5 e 10 μm oppure particelle con un diametro tra 10 e 20 μm . I grandi droplet, invece, non riescono ad essere inspirati e non raggiungono l'albero respiratorio in profondità in quanto precipitano rapidamente; mentre le particelle più piccole dei diametri indicati evaporano formando un aerosol che può, però, spostarsi nell'aria circostante (facilitando così la trasmissione in particolare nei luoghi chiusi) potendo essere inalato.

Inoltre, l'espirazione, lo starnuto e il colpo di tosse producono una turbolenza nell'aria espirata che non solo intrappola i droplet e li trattiene per più tempo, ma può significativamente diminuire la loro evaporazione.⁸⁸

Uno dei problemi del SARS-CoV-2 è che la carica virale di un paziente asintomatico o pre-sintomatico è la stessa di un paziente sintomatico, ma i primi sembra che siano meno contagiosi rispetto ai soggetti che presentano dei sintomi. Non si sa con esattezza dopo quanti giorni un paziente pre-sintomatico diventi contagioso, ma si pensa circa 2-3 giorni prima della comparsa dei sintomi.

Un'altra possibile via di trasmissione si ha attraverso i fomite, ossia oggetti o superfici sui quali si sono depositati dei droplet consentendo la sopravvivenza del virus per tempi differenti a seconda dei materiali e delle condizioni circostanti (temperatura, ventilazione, umidità).⁸⁹

Parametri molto importanti che vengono utilizzati per valutare la potenziale trasmissibilità del virus sono: il numero di riproduzione di base (R_0) e il numero di riproduzione effettivo (R_t). Rappresentano entrambi il numero medio di infezioni secondarie prodotte da ciascun individuo infetto in una popolazione completamente suscettibile, ossia mai venuta in contatto con il patogeno; l' R_0 si calcola in assenza di interventi mentre si parla di R_t dal momento in cui si adottano contromisure al fine di mitigare la diffusione. In Italia, prima dell'11 marzo 2020 (prima del lockdown) l' R_0 stimato era di circa 3, mentre dal 25 marzo 2020 (dal lockdown), l' R_t è sceso a valori compresi tra 0.5 e 0.7.⁹⁰

3.3 DIAGNOSI

Per fare diagnosi di malattia, per bloccare la trasmissione sia asintomatica che pre-sintomatica nonché per monitorare l'andamento dell'infezione sono a disposizione diversi test.

L'esecuzione di un test diagnostico per SARS-CoV-2 deve essere effettuato per identificare l'infezione in soggetti con sintomi correlati a COVID-19 oppure in soggetti asintomatici ma con una esposizione recente o sospetta al SARS-CoV-2. Il test effettuato su soggetti asintomatici senza una nota esposizione dovrebbe essere preso in considerazione solo se l'esito del test potrebbe impattare sulla quarantena del soggetto, sull'utilizzo di dispositivi di

protezione individuale, sull'eleggibilità ad un intervento chirurgico o sulla tempistica di un trapianto di organo solido o cellule staminali emopoietiche.⁹¹

I test a disposizione sono:

-test di amplificazione dell'acido nucleico (NAAT) basato sulla reazione a catena della polimerasi inversa (RT-PCR) real-time in grado di rilevare uno o più geni di RNA del virus. Questo metodo è dotato di elevata sensibilità e specificità e indica o un'infezione recente o intercorrente, ma non è sempre capace di individuare la presenza di un virus che sia capace di replicare e dunque di essere trasmesso ad altri individui. Il tempo necessario per l'ottenimento del risultato va da 1 a 3 giorni. Può essere effettuato su tampone nasale, nasofaringeo, orofaringeo, espettorato e saliva.

-test antigenico che determina la presenza di antigeni virali specifici. Risulta essere meno sensibile rispetto al test molecolare (anche se la sensibilità migliora se il soggetto testato è sintomatico e quando viene ripetuto settimanalmente). Il risultato è disponibile in pochi minuti e per questo è un test utilizzato nei programmi di screening per identificare rapidamente un individuo che potrebbe essere contagioso. Per la natura del test, risulta necessario integrarne il risultato, soprattutto in caso di esito negativo in soggetto sintomatico o positivo in asintomatico, con un test molecolare.⁹² Può essere effettuato su tampone nasale o nasofaringeo.

-test anticorpale (o sierologico) viene utilizzato per dimostrare una precedente infezione da SARS-CoV-2. Il CDC non raccomanda l'utilizzo di questo test per la diagnosi di infezione intercorrente.⁹³

3.4 CLINICA

3.4.1 Polmonite e danno polmonare

L'ipossiemia è uno dei primi parametri registrati che tende e a peggiorare progressivamente nei vari stadi nella sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS)ⁿ. La polmonite da COVID-19 nell'adulto è caratterizzata da segni clinici (come febbre e tosse), un numero di atti respiratori al minuto maggiore di 30 oppure un'alterazione del rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ dimostrato con una saturazione dell'ossigeno (SpO_2) inferiore al 93%. Circa l'80% dei pazienti sviluppa una malattia da lieve a moderata, il 15% progressivamente severa richiedendo supporto di ossigeno e il 5% una malattia critica (ARDS, shock settico, insufficienza multiorgano).⁹⁴ L'età, le comorbidità, (diabete, obesità, patologie cardiovascolari o polmonari muco-ostruttive) e alcuni polimorfismi genetici correlano con un aumentato rischio di sviluppo di insufficienza respiratoria.⁹⁵⁻⁹⁸

A livello polmonare si realizzano molteplici eventi patofisiologici che vanno a modificare la perfusione o la ventilazione creando, quindi, un mismatch tra questi due parametri. L'ipossiemia che si registra è determinata dall'edema che si sviluppa progressivamente a livello polmonare dovuto all'infiammazione, al collasso alveolare, all'atelettasia e infine alla fibrosi. La condizione fibrotica è irreversibile e associata ad una cattiva prognosi.⁷⁵

I reperti tipici alla TC torace nel COVID-19 sono infiltrati bilaterali con multiple opacità a vetro smerigliato oppure aree di consolidamento in assenza di edema. Alcuni pazienti, invece, mostrano lesioni edematose asimmetriche

ⁿ Definita come una diminuzione del rapporto tra pressione parziale arteriosa di ossigeno (PaO_2) e la frazione di ossigeno nell'aria inspirata (FiO_2) al di sotto di 300 mmHg.

con aree di atelettasia e di fibrosi diffusa. La TC può mostrare cinque pattern a seconda del tempo di insorgenza della patologia:

1) stadio molto precoce con paziente asintomatico, positivo al tampone nasofaringeo; si riscontrano opacità diffuse o focali a vetro smerigliato, noduli al centro di un lobulo circondato da un pattern irregolare a vetro smerigliato, aree di consolidamento irregolari, broncogramma aereo;

2) stadio precoce a partire da 1 a 3 giorni dopo la comparsa dei sintomi in cui si osserva una dilatazione e una congestione dei capillari settali alveolari, essudazione a livello della cavità alveolare, edema interstiziale interlobulare;

3) fase di rapida progressione da 3 a 7 giorni dopo la comparsa dei sintomi in cui si apprezzano a livello della TC torace accumuli massivi di essudati ricchi di cellule nelle cavità alveolari, espansione vascolare ed essudato nell'interstizio, aree di consolidamento e broncogramma aereo:

4) fase del consolidamento da 7 a 14 giorni dopo le prime manifestazioni cliniche si ha un'essudazione fibrosa nelle cavità alveolari e multiple aree di consolidamento irregolare;

5) fase avanzata dalle 2 alle 3 settimane dopo i primi sintomi si presentano alla TC ispessimenti reticolari a livello dei setti interlobulari, ispessimento delle pareti bronchiali, e alcuni consolidamenti irregolari.

Monitorare le caratteristiche della TC torace nei pazienti affetti da COVID-19 è importante per poter personalizzare le strategie di trattamento. In particolare permette di valutare le aree atelettasiche o di shunt ed il rischio di embolia polmonare.⁹⁸

3.4.2 Coagulopatia e danno endoteliale

La coagulopatia e il danno endoteliale sono condizioni che sono state frequentemente riportate nei pazienti gravi con COVID-19 come eventi tromboembolici ed emorragici. Il COVID-19 può condurre ad un'alterazione della cascata coagulativa con disfunzionalità piastrinica dei meccanismi di coagulazione e di fibrinolisi. Le manifestazioni cliniche variano dall'elevazione dei marker di laboratorio fino a eventi tromboembolici, sanguinamenti e coagulazione intravascolare disseminata (CID).⁹⁹ I pazienti che presentano segni di ipercoagulabilità hanno un D-dimero elevato (concentrazioni da 3 a 40 volte la norma), aumento del fibrinogeno, del tempo di protrombina e del tempo di tromboplastina parziale attivata. Sebbene l'esatto meccanismo patologico che causa l'ipercoagulabilità in COVID-19 rimane poco chiaro, è probabile che questo sia determinato dal danno indotto direttamente dal virus a livello endoteliale e dalla conseguente infiammazione.⁹⁸ Dopo un trigger infiammatorio, il meccanismo di attivazione della cascata della coagulazione nel COVID-19 passa attraverso la via del fattore tissutale, che determina la produzione di interleuchine e l'attivazione delle piastrine mediata dal fattore di necrosi tumorale (TNF- α). La conseguente infiltrazione di piastrine attivate può rendere ragione degli infiltrati infiammatori a livello dello spazio endoteliale così come della trombocitopenia.⁹⁹

A sostenere la presenza di trombosi a livello del circolo polmonare vi è l'evidenza di un'associazione tra il danno alveolare nel COVID-19 e la microangiopatia trombotica.⁷⁵ Gli eventi tromboembolici (dai microemboli ad un'embolia polmonare massiva) possono contribuire all'insufficienza respiratoria e al peggioramento delle condizioni cliniche. Per questa ragione, l'effettuazione precoce di screening per la coagulazione, ecocardiografie

seriate e angio-TC polmonare possono dare importanti informazioni sul rischio del paziente.⁹⁸

3.4.3 Manifestazioni extrapolmonari

In ordine di rilevanza¹⁰⁰:

Sistema nervoso	-Encefaliti -Cefalea -Ageusia, anosmia -Encefalopatia -Sindrome di Guillain-Barré -Ictus -Mialgia
Rene	-Insufficienza renale acuta -Proteinuria -Ematuria -Acidosi metabolica -Squilibri elettrolitici
Fegato	-Rialzo aminotransferasi -Rialzo bilirubina coniugata -Abbassamento albumina sierica
Apparato gastrointestinale	-Diarrea -Nausea e vomito -Dolore addominale -Ischemia mesenterica -Sanguinamento gastrointestinale
Apparato cardiovascolare	-Miocardite -Tromboembolismo -Aritmie -Shock cardiogeno -Ischemia miocardica -Sindrome coronarica acuta -Cardiomiopatia
Sistema endocrino	-Iperglicemia -Chetoacidosi diabetica
Cute	-Petecchie -Livedo reticularis -Rash eritematoso -Urticaria -Vescicole

3.5 TERAPIA

La patogenesi del COVID-19 si pensa sia determinata da due processi. Nelle prime fasi del decorso clinico la patologia è causata dalla replicazione del SARS-CoV-2. Nelle fasi successive, invece, è la risposta immune e infiammatoria disregolata in risposta al virus a condurre al danno tissutale. Basandosi su questo concetto si comprende come le terapie antivirali possano avere un maggiore effetto nelle fasi iniziali della malattia, mentre le terapie immunosoppressive o antinfiammatorie risultino più adeguate nelle fasi successive del COVID-19.

Nei pazienti che non richiedono ospedalizzazione e che presentano una malattia da lieve (assenza di polmonite e ipossiemia) a moderata (presenza di polmonite virale, in assenza di ipossiemia) senza un elevato rischio di progressione, la terapia è sintomatica e di supporto; a questo si aggiunge la prevenzione di trasmissione del virus attraverso contromisure e isolamento del soggetto. Il trattamento sintomatico prevede l'utilizzo di antipiretici, analgesici, antitussivi, miglioramento della respirazione tramite posizioni o esercizi, idratazione e riposo.

Nei pazienti che non richiedono ospedalizzazione con malattia lieve o moderata, ma con un elevato rischio di progressione, può essere considerato l'utilizzo di anticorpi monoclonali durante le fasi iniziali della patologia. Gli anticorpi utilizzati sono: bamlanivimab e etesevimab oppure casirivimab e imdevimab.¹⁰¹

Il remdesivir, un agente antivirale, viene utilizzato nei pazienti ricoverati che necessitano di supplementazione di ossigeno, tuttavia con risposte non favorevoli nei pazienti richiedenti ventilazione meccanica invasiva.¹⁰¹⁻¹⁰⁶

Il desametasone, un corticosteroide, è in grado di migliorare la sopravvivenza nei pazienti COVID-19 ospedalizzati che necessitano di supplementazione di ossigeno e ventilazione meccanica.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ Inoltre, i corticosteroidi potrebbero essere particolarmente utili nei pazienti con una risposta infiammatoria elevata; pertanto, i livelli di PCR e di interleuchina (IL)-6 dovrebbero essere valutati quando si decide se iniziare o meno questo tipo di terapia.⁹⁸ Gli steroidi non dovrebbero essere utilizzati routinariamente nei pazienti COVID-19, ma solo in presenza delle caratteristiche summenzionate.^{101,110}

Il tocilizumab, un anticorpo monoclonale umanizzato ricombinante anti recettore per l'interleuchina 6, può avere un effetto favorevole in alcune categorie di paziente specifiche, per esempio in pazienti con risposta sistemica infiammatoria importante peggiorativi dopo terapia con steroide e richiedenti supplementazione di ossigeno, sia non invasiva che invasiva (entro 24 h dall'intubazione).^{111,112}

Il supporto ventilatorio passa attraverso l'individuazione di tre pattern alla TC torace dei pazienti COVID-19 che permettono di individuare fenotipi diversi che a loro volta beneficiano di una strategia terapeutica individualizzata. I tre fenotipi con i rispettivi trattamenti sono:

1) opacità a vetro smerigliato eccessivamente perfuse multiple o focali, in particolar modo localizzate a livello subpleurico; dimostra una buona compliance, solitamente è presente una grave ipossiemia e l'intervento respiratorio deve essere volto all'utilizzo di una pressione positiva di fine espirazione (PEEP) sufficiente a ridistribuire il flusso polmonare e ridurre lo shunt.

2) aree atelettasiche distribuite disomogeneamente e opacità peribronchiali; in questo caso una PEEP elevata e il posizionamento in pronazione del paziente possono far recuperare aree non areate del polmone.

3) pattern ARDS-simile; beneficia di elevati valori di PEEP, manovre di recruitment polmonare, pronazione ed eventualmente di Ossigenazione Extracorporea a Membrana (ECMO).⁹⁸

Per quanto riguarda il rischio tromboembolico, è importante considerare una terapia anticoagulante profilattica basata sul rischio emorragico e trombotico del singolo paziente.¹⁰¹ Siccome i disordini coagulativi possono avere molteplici presentazioni, oltre ai test per la coagulazione può risultare utile a fine prognostico/terapeutico la valutazione di: proteina C, proteina S, antitrombina, D-dimero, fattore X attivato (Xa) e del tromboelastogramma.⁹⁹

La sepsi e lo shock settico potrebbero rientrare fra le manifestazioni richiedendo un pronto riconoscimento e trattamento. Se necessario, si somministrano cristalloidi e qualora questi siano insufficienti nel mantenere una pressione arteriosa media (MAP) maggiore di 65mmHg, si somministrano vasopressori. Gli antibiotici dovranno seguire un approccio empirico ragionato sulla più probabile natura dell'agente infettivo causa del quadro e somministrati il più tempestivamente possibile.⁹⁸

3.6 COINFEZIONI

In un recente studio prospettico multicentrico sono stati analizzati i dati di 48.902 pazienti positivi al COVID-19 ricoverati in ospedale tra il 6 febbraio e l'8 giugno 2020; le indagini microbiologiche sono state effettuate su 8.649/48.902 pazienti e di questi, 3.191 avevano un risultato microbiologico positivo di cui però solo 1.107 pazienti presentavano un'infezione correlata al

COVID-19 (valutata attraverso la positività di emocolture, espettorato o BAL). Le coinfezioni sono state definite come infezioni insorte entro due giorni dal ricovero e i batteri più frequentemente isolati sono stati *S. aureus* e *H. influenzae*. Le infezioni insorte dopo i due giorni dal ricovero (che si sono registrate in 1.080/3.191 pazienti con microbiologia positiva) sono state definite come secondarie e sostenute principalmente da *Enterobacteriaceae* e *S. aureus*.

Una metanalisi ha riportato un tasso di prevalenza di infezioni batteriche confermate dell'8% nei pazienti COVID-19, è stata, invece, registrata una maggiore prevalenza delle infezioni secondarie (16%).¹¹³

In ogni caso ciò che si evince dagli studi è che le coinfezioni in corso di COVID-19 sono rare e il riscontro di *S. aureus* e di gram-negativi come principali agenti causativi (riscontrati a livello dei campioni respiratori e delle emocolture) ha dei risvolti sulla scelta della terapia empirica. La scelta dell'approccio terapeutico migliore riflette quello dell'ecologia batterica della propria regione geografica. A sostegno della terapia antimicrobica empirica molti centri hanno utilizzato la PCR e infiltrati polmonari all'RX o alla TC per distinguere un'infezione virale da una batterica; questi reperti però possono essere presenti anche nel COVID-19.

L'infrequenza delle coinfezioni supporta una somministrazione restrittiva di terapia antimicrobica a meno che non ci siano delle condizioni come: espettorato purulento, polmonite lobare, evidenza di co-infezioni non respiratorie. Colture di campioni respiratori, emocolture, PCR, PCT, conta dei globuli bianchi possono aiutare nella scelta terapeutica.

SEZIONE SPERIMENTALE

1.1 ABSTRACT

Presso l'ospedale policlinico San Martino-IRCCS è stato condotto uno studio trasversale monocentrico con lo scopo di descrivere l'utilizzo dell'antibiotico ceftarolina in un periodo di studio comprendente anche i primi mesi della pandemia da coronavirus disease 2019 (COVID-19).

L'obiettivo primario dello studio era quello di descrivere l'utilizzo della ceftarolina in termini di indicazioni e caratteristiche dei pazienti.

L'obiettivo secondario era quello di descrivere il tasso di risposte favorevoli nei pazienti con batteriemia da methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) che sono stati trattati con ceftarolina.

Nello studio sono stati inclusi 200 pazienti; la maggior parte di essi era affetta da COVID-19 (83%, 165/200) e ricoverata in un reparto di medicina (78%, 155/200). Nei pazienti con COVID-19 inclusi nello studio, la ceftarolina è stata somministrata empiricamente nel sospetto di una co-infezione o superinfezione batterica.

Nei pazienti con batteriemia da MRSA la ceftarolina è stata somministrata come terapia di prima linea nel 25% dei pazienti (3/12), come terapia di salvataggio nel 75% dei pazienti (9/12), come monoterapia nel 56% (7/12) e in combinazione con la daptomicina nel 42% dei pazienti (5/12).

È stata registrata una risposta microbiologica (negativizzazione delle emocolture entro 72h dalla somministrazione di ceftarolina) nel 67% dei pazienti con batteriemia da MRSA trattati con ceftarolina.

Dallo studio si è evinta la necessità di un miglioramento nella diagnosi eziologica per ottimizzare l'utilizzo di ceftarolina nei pazienti affetti da COVID-19.

Per quanto riguarda l'utilizzo della ceftarolina nei pazienti con batteriemia da MRSA, sia in monoterapia che in combinazione con la daptomicina, nel nostro studio sono stati evidenziati dei buoni tassi di risposta favorevole.

1.2 BACKGROUND

La ceftarolina è un antimicrobico approvato per il trattamento delle infezioni complicate della cute e dei tessuti molli e per la polmonite comunitaria.¹⁸

Tra gli utilizzi off-label troviamo il suo uso come terapia di salvataggio in corso di batteriemie persistenti da MRSA (MRSA-BSI), in monoterapia o in combinazione con la vancomicina o la daptomicina.¹¹⁴⁻¹¹⁹

Ad oggi non è ancora presente una fotografia chiara su come la ceftarolina sia utilizzata nella pratica ospedaliera (per esempio, la proporzione di pazienti riceventi la ceftarolina per indicazioni on-label vs. off-label, le proporzioni relative di utilizzo empirico vs. mirato, oppure ancora, quando viene usata in monoterapia piuttosto che in combinazione); questo vale anche quando si parla di un suo possibile utilizzo nel trattamento di superinfezioni batteriche in pazienti con insufficienza respiratoria acuta dovuta al COVID-19. Ottenere queste informazioni permette di descrivere il suo utilizzo nella pratica clinica. Inoltre, una fotografia dettagliata di come e perché viene somministrata dal medico può aiutare a capire per quali usi off-label sia necessario effettuare un trial clinico randomizzato per fornire sufficiente evidenza a supporto di indicazioni al momento non approvate, ma per cui rappresenta una possibile scelta in assenza di alternative, o ove queste non possano essere utilizzate.

1.3 METODI

Nel presente studio di tipo osservazionale prospettico sono stati arruolati, da luglio 2019 a dicembre 2020, 200 pazienti trattati con ceftarolina. La somministrazione della ceftarolina è stata effettuata sulla base del giudizio clinico, senza alcuna ingerenza da parte del protocollo dello studio, in linea con la natura osservazionale dello studio stesso. Tutti i pazienti senza COVID-19 sono stati arruolati consecutivamente mentre questo non è stato possibile per quelli con COVID-19 durante il picco pandemico. Questi ultimi sono stati arruolati fino ad ottenere il campione di 200 pazienti previsto in base al calcolo *a priori* della dimensione campionaria.

L'obiettivo primario era quello di descrivere l'utilizzo della ceftarolina sulla base delle indicazioni e delle caratteristiche dei pazienti.

L'obiettivo secondario era quello di descrivere il tasso di risposte favorevoli ottenuto al termine del trattamento nei pazienti trattati con ceftarolina con infezioni del torrente ematico causate da MRSA; per cui è stata effettuata un'analisi di questo sottogruppo con disegno longitudinale prospettico.

Lo studio è stato approvato dal comitato etico della regione Liguria (numero di registro 291/2018). I pazienti in grado di fornire il consenso informato hanno aderito allo studio (come previsto dal General Data Protection Regulation-GDPR EU 2016/679), mentre per coloro che non erano nelle condizioni di fornirlo è stata ottenuta una dispensa alla necessità del consenso informato per la partecipazione, sempre in linea con il GDPR (per esempio, pazienti incoscienti con infezioni invasive al momento dell'inizio della terapia con ceftarolina).

1.3.1 Procedure e definizioni dello studio

Tutti i dati necessari per lo studio sono stati raccolti a partire dall'inizio della terapia con ceftarolina, rimanendo, dunque, in linea con la trasversalità del progetto. Non vi è stato alcun follow-up se non per: (i) i risultati delle colture effettuati prima o in concomitanza dell'inizio della ceftarolina in empirico; (ii) i pazienti con una batteriemia da MRSA (in linea con l'obiettivo secondario di definire la risposta al trattamento in questo sottogruppo).

Nei pazienti con MRSA-BSI l'inizio dell'infezione è stato definito come il giorno in cui le prime emocolture positive sono state raccolte, mentre la risposta favorevole al trattamento è stata definita dalla risoluzione completa o parziale dei segni e sintomi della BSI.

1.3.2 Raccolta dei dati

I dati demografici, clinici e laboratoristici sono stati estrapolati dal database degli esami e dalle cartelle cliniche elettroniche al momento dell'inizio della terapia con la ceftarolina. I dati presi in considerazione sono stati: genere, Charlson Comorbidity Index¹²⁰, precedente trapianto di organo solido o di cellule staminali emopoietiche, precedente colonizzazione/infezione da MSSA, precedente colonizzazione/infezione da MRSA, precedente terapia con la ceftarolina, precedente terapia con la daptomicina, precedente terapia con glicopeptidi, precedente terapia con il linezolid, durata del ricovero precedente alla somministrazione di ceftarolina, reparto di permanenza, presenza di catetere venoso centrale (CVC) da almeno 48 ore, presenza di catetere urinario da almeno 48 ore, uso di ventilazione meccanica da almeno 48 ore, presenza di COVID-19 (definito come positività alla real time PCR per il SARS-CoV-2 almeno in un campione respiratorio), presenza di neutropenia

(definita come conta assoluta dei neutrofili $<500/\text{mm}^3$), creatinina sierica, albumina sierica, stadio di insufficienza renale acuta secondo il Kidney Failure Global Outcomes (KDIGO)¹²¹, score del Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)¹²², presenza di shock settico (secondo il i criteri del Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)¹²³, tipo di terapia con ceftarolina (empirica o mirata sulla base ad esempio dell'agente causativo; prima linea o terapia di salvataggio; on-label o off-label; monoterapia o in combinazione, quest'ultima definita come la somministrazione di almeno un altro agente anti-MRSA), tipo di infezione (secondo le definizioni di sorveglianza di Centers for Disease Control and Prevention (CDC)/National Healthcare Safety Network (NHSN)¹²⁴, nel caso di polmonite questa viene ulteriormente suddivisa secondo le attuali definizioni¹²⁵ in comunitaria (CAP), acquisita in ambito ospedaliero (HAP), da ventilatore (VAP), tipo di sospetto clinico senza criteri di CDC/NHSN, risultati delle colture dei campioni raccolti prima e concomitantemente l'inizio della terapia con ceftarolina per la diagnosi eziologica, geni e specie degli agenti causativi con suscettibilità alla ceftarolina degli MRSA isolati (il sistema automatizzato VITEK-2 è stato utilizzato per l'identificazione degli isolati e per i test di suscettibilità, bioMérieux, Marcy l'Etoile, Francia).

Nel sottogruppo di pazienti con MRSA-BSI sono stati raccolti anche altri dati: i giorni trascorsi tra l'esordio dell'infezione e l'inizio della terapia con ceftarolina, la durata della terapia con la ceftarolina, la presenza di infezione metastatica (definita come la presenza microbiologica e/o l'evidenza radiografica di infezione da *S. aureus* determinata da una disseminazione ematologica), source control entro le 24 ore dall'esordio dell'infezione (rimozione di CVC, drenaggio di ascessi, chirurgia), risultati delle emocolture di follow-up a 72 ore dall'inizio della terapia con ceftarolina, risposta clinica al

termine del trattamento con la ceftarolina, mortalità al termine del trattamento con ceftarolina, mortalità a 28 giorni dopo l'esordio dell'infezione.

1.3.3 Calcolo della dimensione del campione e analisi statistica

Assumendo una distribuzione normale delle proporzioni stimate per l'analisi descrittiva primaria e trasversale (ad es., proporzione di pazienti che ricevono ceftarolina per indicazioni off-label/tutti i pazienti che ricevono ceftarolina), una dimensione del campione di 200 pazienti avrebbe garantito un margine di errore massimo (intervallo di confidenza) di $\pm 7\%$ con $\alpha = 0,05$ ed è stato quindi considerato un compromesso accettabile tra fattibilità e possibilità di generalizzare i risultati dello studio.

L'uso di ceftarolina nell'intera popolazione in studio e nel sottogruppo di pazienti COVID-19, così come i tassi di risposta clinica nei pazienti con MRSA-BSI, sono stati riassunti con il numero e le percentuali per le variabili categoriche e con l'intervallo mediano e interquartile per variabili continue. L'intervallo di confidenza (CI) al 95% è stato calcolato sia per le proporzioni¹²⁶ che per i valori mediani.

1.4 RISULTATI

Le caratteristiche demografiche e cliniche dei 200 pazienti arruolati sono mostrate nella tabella 1. L'età mediana era 66 anni (range interquartile [IQR] 57-76), e il 72% erano maschi (144/200). Come mostrato nella tabella, la maggior parte dei pazienti era affetto dal COVID-19 (83%, 165/200) ed erano ricoverati in reparti della medicina (78%, 155/200).

Tabella 1. Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti trattati con ceftarolina

Variabile	No. di pazienti ^a	%	95% CI
Variabili demografiche			
Età in anni, mediana (IQR)	66 (57-76)		63-69
Sesso maschile	144/200	72	65-78
Storia medica			
Charlson score, mediano (IQR)	3 (2-5)		3-3
Trapianto di organo solido	1/200	1	0-3
Trapianto di cellule staminali ematopoietiche	1/200	1	0-3
Precedente isolamento di MSSA	6/200	3	1-6
Precedente isolamento di MRSA	5/200	3	1-6
Precedente terapia con ceftarolina	2/200	1	0-4
Precedente terapia con daptomicina	6/200	3	1-6
Precedente terapia con glicopeptidici	5/200	3	1-6
Precedente terapia con linezolid	6/200	3	1-6
Variabili trasversali ^b			
Durata permanenza in ospedale, mediana (IQR)	1 (1-3)		1-2
Reparto del ricovero			
UTI	34/200	17	12-23
Reparto medico	155/200	78	71-83
Reparto chirurgico	2/200	1	0-4
Pronto soccorso	9/200	5	2-8
Presenza di CVC ^c	13/200	7	4-11
Presenza di catetere urinario ^c	36/200	18	13-24
Ventilazione meccanica ^c	8/200	4	2-8
COVID-19	165/200	83	77-87

Neutropenia (ANC < 500/mm ³)	1/200	1	0-3
Albumina sierica in g/dl ^d , mediana (IQR)	3.0 (2.5-3.4)		2.9-3.1
Mancanti (albumina sierica non testata)	56/200		
Creatinina sierica in mg/dl ^d , mediana (IQR)	0.9 (0.8-1.2)		0.9-1.0
Stadio KDIGO di IRA			
No IRA	170/200	85	79-89
Stadio 1	16/200	8	5-13
Stadio 2	8/200	4	2-8
Stadio 3	6/200	3	1-6
SOFA score, mediana (IQR)	2 (2-4)		2-3
Shock settico	54/200	27	21-34

IRA, insufficienza renale acuta; ANC, absolute neutrophil count; BSI, bloodstream infection; CAP, community-acquired pneumonia; CI, confidence intervals; CVC, central venous catheter; ICU, intensive care unit; IQR, interquartile range; KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*; SOFA, sequential organ failure assessment.

^a I risultati sono presentati come No. di pazienti/Totale di pazienti a meno che non sia indicato diversamente.

^b Al momento dell'inizio della ceftarolina.

^c Da almeno 48 ore.

^d Ultimo valore misurato prima dell'inizio della ceftarolina.

Come mostrato nella tabella 2, ci sono state due modalità con cui la ceftarolina è stata prescritta: empirica, la più frequente, soprattutto nei pazienti con COVID-19 (165/179 prescrizioni empiriche, 92%); mirata, che è stata prescritta esclusivamente a pazienti senza COVID-19 (21/21 prescrizioni mirate, 100%). I pazienti con COVID-19 inclusi nello studio, che hanno ricevuto terapia empirica con ceftarolina (i pazienti con COVID-19 che non hanno ricevuto una terapia con ceftarolina non sono stati inclusi) presentavano all'RX del torace o alla TC polmonare addensamenti polmonari uni o bilaterali; in tali pazienti la ceftarolina è stata somministrata nel sospetto di una polmonite comunitaria, oppure di una co-infezione o superinfezione.

Tabella 2. Caratteristiche della terapia con ceftarolina all'inizio della somministrazione

Variabile	No. di pazienti ^a	%	95% CI
Tipo di terapia			
Terapia empirica	179/200	90	84-93
Terapia mirata ^b	21/200	11	7-16
Terapia di prima linea	103/200	52	44-59
Terapia di salvataggio	97/200	48	41-56
Terapia on-label	186/200	93	89-96
Terapia off-label	14/200	7	4-11
Monoterapia	193/200	97	93-98
Terapia di combinazione ^c	7/200	3	2-7
Indicazioni per la terapia empirica ^d			
Sepsi	5/179	3	1-6
CAP in pazienti senza COVID-19	7/179	4	2-8
CAP in pazienti con COVID-19	165/179	92	87-95
Infezioni della cute e dei tessuti molli	2/179	1	0-4
Endocarditi	1/179	1	0-3
Altro ^e	2/179	1	0-4
Indicazioni per la terapia mirata ^d			
BSI	16/21	76	55-90
CAP in pazienti senza COVID-19	8/21	38	20-60
CAP in pazienti con COVID-19	0/21	0	0-20
Infezioni della cute e dei tessuti molli	6/21	29	13-51
Endocarditi	5/21	24	10-46
Altro ^f	6/21	29	13-51

BSI, bloodstream infection; CAP, community acquired pneumonia; CI, confidence intervals; COVID-19, coronavirus disease 2019; HAP, hospital-acquired pneumonia; IQR, interquartile range; VAP, ventilator-associated pneumonia.

^a I risultati sono presentati come No. di pazienti/Totale di pazienti a meno che non sia indicato diversamente.

^b Dopo l'identificazione dell'agente causativo.

^c Con altri agenti con attività anti-MRSA: daptomicina (n = 7)

^c Non mutualmente esclusivo

^d Non mutualmente esclusivo

^e HAP (n = 1); artreite settica (n = 1)

^f HAP (n = 1); osteomielite (n = 1); empiema pleurico (n = 1); VAP (n = 1); osteomielite vertebrale (n = 2)

Come riportato nella tabella 3, la diagnosi eziologica di *S. pneumoniae* tramite antigene urinario è stata posta in 1/140 pazienti con il COVID-19 che sono stati testati. Campioni respiratori per gli esami colturali sono stati raccolti in 13/165 pazienti con il COVID-19 (8%) e sono risultati positivi in tre di questi (in due casi è stato isolato *Enterobacter aerogenes*, mentre nel terzo è stato isolato *P. aeruginosa*). Nei pazienti senza COVID-19, la terapia mirata è stata molto più frequente, con MRSA che è risultato responsabile del 63% (5/8) infezioni della cute e dei tessuti molli, 57% (12/21) nelle batteriemie, 33% (2/6) nelle endocarditi e 27% (4/15) nelle CAP (figura 1).

Tabella 3. Analisi microbiologiche in pazienti con COVID-19 e sospetto di CAP batterica trattati in empirico con ceftarolina

Variabile	No. di pazienti	%	95% CI
Emocolture			
Emocolture raccolte	83/165	50	43-58
Emocolture raccolte prima dell'inizio della ceftarolina	56/83	67	57-67
Emocolture positive ^a	1/83	1	0-6

Colture su campioni respiratori

Colture su campione respiratorio effettuate ^b	13/165	8	4-13
Raccolte prima dell'inizio della ceftarolina	5/13	38	17-66
Colture del tratto respiratorio positive ^c	3/13	23	7-52

Antigeni urinari per *Streptococcus pneumoniae*

Antigeni urinari per <i>Streptococcus pneumoniae</i>	140/165	85	79-90
Campioni raccolti prima dell'inizio della ceftarolina	92/140	66	58-73
Antigeni urinary positive per <i>Streptococcus pneumoniae</i>	1/140	1	0-4

CAP, community acquired pneumonia; CI, confidence intervals; COVID-19, coronavirus disease 2019.

^a Sono stati considerati soltanto patogeni possibili per CAP (ad esempio emocolture positive per stafilococchi coagulasi-negativi sono state escluse): *Escherichia coli* (n = 1)

^b Coltura del liquido di broncolavaggio (n = 11), coltura dell'aspirato tracheale (n = 1); non specificato (n = 1)

^c *Enterobacter aerogenes* (n = 2); *Pseudomonas aeruginosa* (n = 1)

Figura 1. Distribuzione di MRSA e MSSA come agenti causativi in pazienti senza COVID-19 trattati con ceftarolina

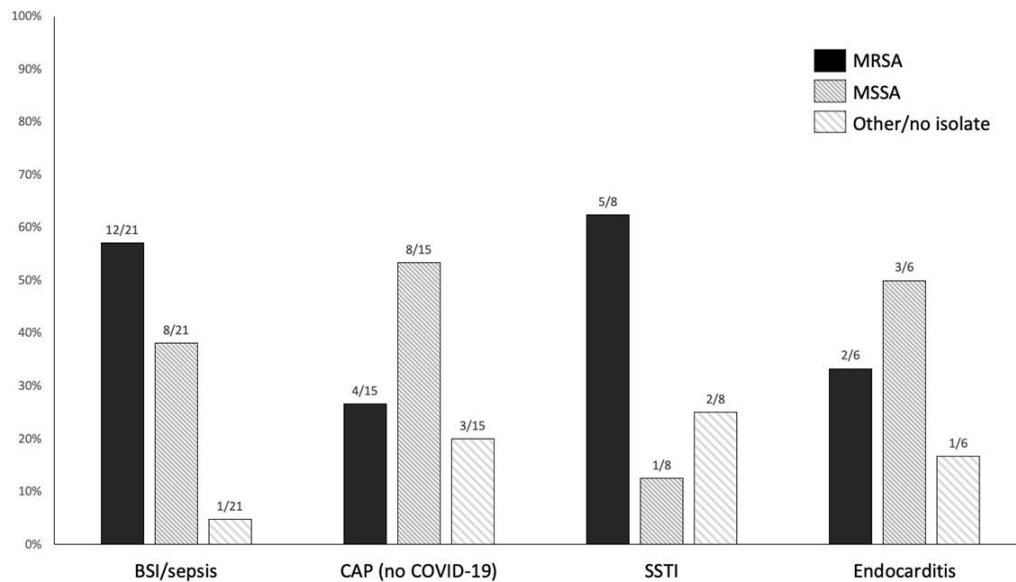


Figura 1 legenda. La figura presenta gli agenti eziologici isolate sia prima che dopo l'inizio della terapia con ceftarolina (sia da pazienti che ricevono una terapia mirata con ceftarolina sia da pazienti che ricevono la terapia con ceftarolina in empirico con isolamento dell'agente causativo). BSI: bloodstream infection; CAP: community-acquired pneumonia; MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA: methicillin-

Nei pazienti con MRSA-BSI, la ceftarolina è stata usata in prima linea e come terapia di salvataggio nel 25% (3/12) e 75% (9/12) di casi, rispettivamente, e come monoterapia o in combinazione con altri agenti anti-MRSA (in tutti i casi con la daptomicina) nel 56% (7/12) e nel 42% (5/12) dei pazienti, rispettivamente (vedi tabella 4). Tutti gli isolati di MRSA-BSI sono risultati suscettibili alla ceftarolina (MIC: 0.25-1mg/l). Al termine della terapia con la ceftarolina ci sono state 67% (8/12) di risposte favorevoli, e la mortalità a 28 giorni è stata del 33% (4/12).

Tabella 4. Outcome e caratteristiche cliniche in pazienti con MRSA-BSI trattati con ceftarolina

Variabile	No. di pazienti ^a	%	95% CI
Caratteristiche della terapia con ceftarolina			
Terapia empirica ^b	2/12	17	3-46
Terapia mirata	10/12	83	54-97
Terapia di prima linea	3/12	25	7-54
Terapia di salvataggio	9/12	75	46-93
Monoterapia	7/12	58	29-82
Terapia di combinazione ^c	5/12	42	18-71
Tempo prima dell'inizio della ceftarolina in giorni, mediana (IQR)	6 (2-10)		2-10
Durata della terapia con ceftarolina nei sopravvissuti, mediana (IQR)	13 (11-14)		5-16
Tipo di infezione			
Isolamenti BSI	4/12	33	12-63
BSI con foci di infezione metastatica ^d	8/12	67	37-88
Source control precoce ^e			
Effettuato o non necessario	7/12	58	29-82
No ^f	5/12	42	18-71
Follow-up culturali a 72 ore dopo l'inizio della ceftarolina			
Colture di follow-up performate	9/12	75	46-93
Successo microbiologico ^g	6/9	67	32-90
Outcome clinici			
Risposta favorevole al termine della terapia con ceftarolina	8/12	67	37-88
Mortalità al termine del trattamento con ceftarolina	2/12	17	3-46
Mortalità a 28 giorni	4/12	33	12-63

BSI, bloodstream infection; CI, confidence intervals; IQR, interquartile range; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

^a I risultati sono presentati come No. di pazienti/Totale di pazienti a meno che non sia indicato diversamente.

^b Diagnosi eziologica effettuata dopo l'inizio della ceftarolina.

^c Con altri agenti con attività anti-MRSA: daptomicina (n = 5).

^d Endocarditi (n = 3); polmoniti (n = 1); artriti settiche (n = 1); osteomieliti vertebrali (n = 1); polmoniti con artriti settiche (n = 1); polmoniti con osteomieliti vertebrali (n = 1).

^e Effettuati entro 24 ore dall'onset del BSI (definiti come la prima emocoltura positiva).

^f CVC rimosso dopo 24 ore dall'onset del BSI (n = 3); endocarditi infettive giudicate come inoperabili dal cardiocirurgo (n = 2).

^g Definite come emocolture negative a 72 ore dopo l'inizio della ceftarolina.

1.5 DISCUSSIONE

Questo studio trasversale è stato concepito per mostrare l'utilizzo nella reale pratica clinica della ceftarolina, sia per indicazioni on-label che off-label. La concomitanza della pandemia da COVID-19 ci ha permesso di descrivere un ulteriore endpoint, ovvero l'uso della ceftarolina in pazienti con COVID-19 con sospetta concomitante CAP batterica.

La maggior parte dei pazienti facenti parte della nostra coorte erano pazienti con COVID-19 che presentavano lesioni consolidative all'imaging toracico e per questo ricevevano una terapia empirica con ceftarolina nel sospetto di CAP. A tal riguardo, l'utilizzo di antibiotici in pazienti con COVID-19 è stato, e continua ancora ad essere, molto dibattuto; i dati epidemiologici mostrano una bassa prevalenza di infezioni batteriche e pertanto sarebbe indicato un utilizzo di antibiotici più mirato in tali pazienti.^{127,128} Questo studio porta alla luce nuovi spunti per questo dibattito.

Il primo di questi è che, nonostante solo in 4/165 pazienti COVID-19 sia stata raggiunta una diagnosi eziologica (una positività su antigene urinario per *S. pneumoniae* e tre campioni respiratori positivi per patogeni gram-negativi), solo 13/165 pazienti COVID-19 hanno effettuato colture su campioni respiratori, e questo potrebbe aver condotto ad un'importante sottostima della reale prevalenza delle co-infezioni batteriche nella nostra coorte.

Il secondo punto, collegato al precedente, è che il 62%, 36% e 34% rispettivamente delle colture su campioni respiratori, emocolture e degli antigeni urinari sono stati effettuati dopo l'inizio della terapia con ceftarolina, riducendo, così, la loro sensibilità per i batteri suscettibili alla ceftarolina.

Un ulteriore spunto di interesse è il fatto che in un ospedale sovraffollato durante il picco pandemico, vi era continua necessità di test molecolari rapidi per il SARS-CoV-2, ed il lavoro richiesto ai laboratori eccedeva la loro disponibilità, risultando, pertanto, impossibilitati a svolgere altri test molecolari per altri virus o batteri nei campioni respiratori. Ciò ha rappresentato un ulteriore ostacolo per l'identificazione dei reali casi di CAP batterica nei pazienti COVID-19.

Due importanti concetti si evincono dai risultati di questo studio: da una parte, la possibile presentazione in overlap della polmonite da SARS-CoV-2 (che può mostrare un pattern consolidativo indipendentemente da una qualunque possibile co-infezione o superinfezione) con una polmonite batterica può condurre alla prescrizione di antibiotici in empirico in pazienti con malattia grave, come è avvenuto nella nostra coorte; dall'altra parte, i nostri risultati mostrano come sia essenziale il ruolo dei test di laboratorio per individuare co-infezioni e superinfezioni in tutti i pazienti COVID-19 con patologia grave, possibilmente prima dell'inizio della terapia in empirico. Soltanto un approccio completo alla diagnosi di infezioni batteriche può condurre ad una stima il più verosimile possibile della prevalenza di CAP batteriche in pazienti COVID-19, così come permettere di somministrare una terapia mirata oppure una rapida de-escalation degli antibiotici empirici in casi particolari, in linea con i principi della medicina personalizzata e dell'antimicrobial stewardship.

Per quanto riguarda la somministrazione della ceftarolina in pazienti non-COVID-19, nonostante il campione limitato, è da notare come la ceftarolina sia

stata utilizzata solo per indicazioni off-label, nella maggior parte dei casi per MRSA-BSI. La ceftarolina è stata utilizzata come terapia di salvataggio nel 75% dei casi, e il suo utilizzo è avvenuto sia in monoterapia che in terapia di combinazione con daptomicina in misura simile (rispettivamente 58% e 42%). Riteniamo che tutto questo evidenzi la persistente incertezza in letteratura che si basa su evidenze ancora non conclusive riguardo il miglior approccio (monoterapia oppure in combinazione con daptomicina o vancomicina più un beta-lattamico) per la terapia di salvataggio (o, in alcuni casi, di prima linea) di MRSA-BSI. Infatti, mentre da una parte la combinazione di vancomicina e flucloxacillina è stata associata con una più rapida risoluzione della batteriemia rispetto alla vancomicina in monoterapia in un RCT di 60 pazienti con MRSA-BSI, dall'altra parte un altro RCT che confrontava la vancomicina o la daptomicina più un beta-lattamico anti-stafilococcico (oxacillina, flucloxacillina, o cefazolina) con la monoterapia con daptomicina è stato terminato precocemente a seguito di problematiche sulla sicurezza (aumento del tasso di IRA nel braccio di combinazione).¹²⁹⁻¹³¹

Sull'aggiungere la ceftarolina alla daptomicina o alla vancomicina per il trattamento di MRSA-BSI, uno studio retrospettivo recente di 60 pazienti con MRSA-BSI, la combinazione della ceftarolina con la daptomicina è risultata associata con una minor probabilità di fallimento clinico (OR 0.23, con 95% CI 0.06–0.89) nell'analisi multivariata rispetto allo standard of care (vancomicina o daptomicina con o senza l'aggiunta di trimetoprim/sulfametossazolo, clindamicina, gentamicina, rifampicina o linezolid).¹³² Altri studi osservazionali hanno riportato tassi di successo favorevoli in pazienti con MRSA-BSI a cui è stata somministrata la ceftarolina in combinazione con la daptomicina rispetto ai pazienti MRSA-BSI a cui è stata somministrata la ceftarolina in monoterapia.^{119,133-137} Un risultato così positivo potrebbe essere

dovuto ad un "seesaw effect" (un miglioramento della sensibilità ai beta-lattamici in presenza di una ridotta sensibilità alla daptomicina o vancomicina)¹³⁸, tuttavia tali ipotesi preliminari necessitano di conferma mediante appropriati studi randomizzati. Indipendentemente dal suo utilizzo, in monoterapia o in combinazione, è importante notare come un tasso elevato di risposte favorevoli (67%, 8/12) è stato osservato in pazienti con MRSA-BSI trattati con ceftarolina nella nostra coorte. Inoltre, non c'è stata sospensione del trattamento con ceftarolina a seguito di insorgenza di effetti avversi.

In conclusione, abbiamo osservato un maggior uso di ceftarolina in due condizioni: come terapia empirica per sospette CAP batteriche in pazienti COVID-19 e come terapia mirata per infezioni da *S. aureus* (in particolare MRSA-BSI) in pazienti non COVID-19. È essenziale migliorare la pratica diagnostica respiratoria col fine di ottimizzare l'utilizzo della ceftarolina e di altri antibiotici nei pazienti COVID-19 con un alto sospetto di coinfezione o superinfezione batterica polmonare. L'utilizzo di ceftarolina come terapia di salvataggio per MRSA-BSI, sia in monoterapia che in combinazione con altri agenti anti-MRSA, mostra promettenti tassi di risposta favorevoli, da confermare mediante altri studi, preferibilmente randomizzati.

BIBLIOGRAFIA

1. Welte, T., Kantecki, M., Stone, G. G. & Hammond, J. Ceftaroline fosamil as a potential treatment option for *Staphylococcus aureus* community-acquired pneumonia in adults. *Int J Antimicrob Agents* **54**, 410–422 (2019).
2. Bassetti, M., Canelutti, A., Castaldo, N. & Peghin, M. Important new therapies for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Expert Opin Pharmacother* **20**, 2317–2334 (2019).
3. Kiang, T. K. L., Wilby, K. J. & Ensom, M. H. H. A critical review on the clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, and clinical trials of ceftaroline. *Clin Pharmacokinet* **54**, 915–931 (2015).
4. Anonymous. Zinforo. *European Medicines Agency*
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zinforo> (2018).
5. zinforo-h-c-2252-ii-0041-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
6. Pani, A. *et al.* Off-label use of ceftaroline fosamil: A systematic review. *International Journal of Antimicrobial Agents* **54**, 562–571 (2019).
7. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases.* (Churchill Livingstone/Elsevier, 2010).
8. Kaushik, D., Rathi, S. & Jain, A. Ceftaroline: a comprehensive update. *Int J Antimicrob Agents* **37**, 389–395 (2011).

9. Merker, A., Danziger, L. H., Rodvold, K. A. & Glowacki, R. C. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of ceftaroline fosamil. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* **10**, 1741–1750 (2014).
10. Shirley, D.-A. T., Heil, E. L. & Johnson, J. K. Ceftaroline Fosamil: A Brief Clinical Review. *Infect Dis Ther* **2**, 95–110 (2013).
11. Moroni, M. & Printer Trento. *Malattie infettive*. (Edra, 2017).
12. Garrison, M. W., Kawamura, N. M. & Wen, M. M. Ceftaroline fosamil: a new cephalosporin active against resistant Gram-positive organisms including MRSA. *Expert Rev Anti Infect Ther* **10**, 1087–1103 (2012).
13. Zhang, H. *et al.* Global trends of antimicrobial susceptibility to ceftaroline and ceftazidime–avibactam: a surveillance study from the ATLAS program (2012–2016). *Antimicrob Resist Infect Control* **9**, 166 (2020).
14. Riccobene, T. A Single- and Multiple-Dose Study to Determine the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics (PK) of Ceftaroline (CPT) Administered by Intramuscular (IM) Injection to Healthy Subjects. in (Idsa, 2008).
15. Riccobene, T. A., Pushkin, R., Jandourek, A., Knebel, W. & Khariton, T. Penetration of Ceftaroline into the Epithelial Lining Fluid of Healthy Adult Subjects. *Antimicrob. Agents Chemother.* **60**, 5849–5857 (2016).
16. Kaushik, D., Rathi, S. & Jain, A. Ceftaroline: a comprehensive update. *Int J Antimicrob Agents* **37**, 389–395 (2011).

17. Sunzel, M. *et al.* An open-label, non-randomised, phase 1, single-dose study to assess the pharmacokinetics of ceftaroline in patients with end-stage renal disease requiring intermittent haemodialysis. *International Journal of Antimicrobial Agents* **46**, 682–688 (2015).
18. zinfo-ro-epar-product-information_en.pdf.
19. Watkins, R. R. *et al.* DISC: Describing Infections of the Spine treated with Ceftaroline. *J Glob Antimicrob Resist* **13**, 146–151 (2018).
20. File, T. M., Wilcox, M. H. & Stein, G. E. Summary of ceftaroline fosamil clinical trial studies and clinical safety. *Clin Infect Dis* **55 Suppl 3**, S173-180 (2012).
21. Critchley, I. A. *et al.* Review of ceftaroline fosamil microbiology: integrated FOCUS studies. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **66**, iii45–iii51 (2011).
22. File, T. M. *et al.* Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: randomized, double-blind, multicenter phase 3 trials of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* **51**, 1395–1405 (2010).
23. File, T. M. *et al.* FOCUS 1: a randomized, double-blind, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* **66 Suppl 3**, iii19-32 (2011).

24. Low, D. E. *et al.* FOCUS 2: a randomized, double-blinded, multicentre, Phase III trial of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* **66 Suppl 3**, iii33-44 (2011).
25. Friedland, H. D. *et al.* CANVAS 1 and 2: analysis of clinical response at day 3 in two phase 3 trials of ceftaroline fosamil versus vancomycin plus aztreonam in treatment of acute bacterial skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother* **56**, 2231–2236 (2012).
26. Corey, G. R. *et al.* Integrated analysis of CANVAS 1 and 2: phase 3, multicenter, randomized, double-blind studies to evaluate the safety and efficacy of ceftaroline versus vancomycin plus aztreonam in complicated skin and skin-structure infection. *Clin Infect Dis* **51**, 641–650 (2010).
27. Corey, G. R. *et al.* CANVAS 1: the first Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **65**, iv41–iv51 (2010).
28. Wilcox, M. H. *et al.* CANVAS 2: the second Phase III, randomized, double-blind study evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with complicated skin and skin structure infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **65**, iv53–iv65 (2010).

29. Ramani, A. *et al.* Contemporary use of ceftaroline fosamil for the treatment of community-acquired bacterial pneumonia: CAPTURE study experience. *Journal of Chemotherapy* **26**, 229–234 (2014).
30. Bassetti, M. *et al.* Ceftaroline for severe community-acquired pneumonia: A real-world two-centre experience in Italy and Spain. *International Journal of Antimicrobial Agents* **55**, 105921 (2020).
31. Santos, P. D., Davis, A., Jandourek, A., Smith, A. & David Friedland, H. Ceftaroline fosamil and treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: CAPTURE study experience. *Journal of Chemotherapy* **25**, 341–346 (2013).
32. Trinh, T. D. *et al.* Multicenter Study of the Real-World Use of Ceftaroline versus Vancomycin for Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections. *Antimicrob Agents Chemother* **63**, (2019).
33. Kaye, K. S., Udeani, G., Cole, P. & Friedland, H. D. Ceftaroline fosamil for the treatment of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Hospital Practice* **43**, 144–149 (2015).
34. Karki, A., Thurm, C. & Cervellione, K. Experience with ceftaroline for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia in a community hospital. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives* **7**, 300–302 (2017).

35. Arshad, S., Hartman, P., Perri, M. B., Moreno, D. & Zervos, M. J. Ceftaroline Fosamil for Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Hospital-Acquired Pneumonia and Health Care–Associated Pneumonia: A 5-Year Matched Case-Control Evaluation of Epidemiology and Outcomes. *Infectious Diseases in Clinical Practice* **24**, 87–91 (2016).
36. McGuinness, W. A., Malachowa, N. & DeLeo, F. R. Vancomycin Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Yale J Biol Med* **90**, 269–281 (2017).
37. van Hal, S. J., Lodise, T. P. & Paterson, D. L. The Clinical Significance of Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration in *Staphylococcus aureus* Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* **54**, 755–771 (2012).
38. Polenakovic, H. M. & Pleiman, C. M. Ceftaroline for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: Case series and review of the literature. *International Journal of Antimicrobial Agents* **42**, 450–455 (2013).
39. Casapao, A. M. *et al.* Large retrospective evaluation of the effectiveness and safety of ceftaroline fosamil therapy. *Antimicrob Agents Chemother* **58**, 2541–2546 (2014).
40. Fabre, V., Ferrada, M., Buckel, W. R., Avdic, E. & Cosgrove, S. E. Ceftaroline in Combination With Trimethoprim-Sulfamethoxazole for Salvage Therapy of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia and Endocarditis. *Open Forum Infect Dis* **1**, ofu046 (2014).

41. Sakoulas, G. *et al.* Antimicrobial Salvage Therapy for Persistent Staphylococcal Bacteremia Using Daptomycin Plus Ceftaroline. *Clinical Therapeutics* **36**, 1317–1333 (2014).
42. Ho, T. T., Cadena, J., Childs, L. M., Gonzalez-Velez, M. & Lewis, J. S. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteraemia and endocarditis treated with ceftaroline salvage therapy. *J Antimicrob Chemother* **67**, 1267–1270 (2012).
43. Lin, J. C. *et al.* The use of ceftaroline fosamil in methicillin-resistant Staphylococcus aureus endocarditis and deep-seated MRSA infections: a retrospective case series of 10 patients. *J Infect Chemother* **19**, 42–49 (2013).
44. Britt, R. S. *et al.* Early Use of Ceftaroline Fosamil in the United States Veterans Health Care System. *Drugs* **77**, 1345–1351 (2017).
45. Gritsenko, D., Fedorenko, M., Ruhe, J. J. & Altshuler, J. Combination Therapy With Vancomycin and Ceftaroline for Refractory Methicillin-resistant Staphylococcus aureus Bacteremia: A Case Series. *Clin Ther* **39**, 212–218 (2017).
46. Paladino, J. A. *et al.* Use of ceftaroline after glycopeptide failure to eradicate methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteraemia with elevated vancomycin minimum inhibitory concentrations. *International Journal of Antimicrobial Agents* **44**, 557–563 (2014).

47. Arshad, S. *et al.* Ceftaroline fosamil monotherapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: a comparative clinical outcomes study. *International Journal of Infectious Diseases* **57**, 27–31 (2017).
48. Stucki, A., Acosta, F., Cottagnoud, M. & Cottagnoud, P. Efficacy of Ceftaroline Fosamil against *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains in a rabbit meningitis model. *Antimicrob Agents Chemother* **57**, 5808–5810 (2013).
49. Cottagnoud, P., Cottagnoud, M., Acosta, F. & Stucki, A. Efficacy of ceftaroline fosamil against penicillin-sensitive and -resistant *Streptococcus pneumoniae* in an experimental rabbit meningitis model. *Antimicrob Agents Chemother* **57**, 4653–4655 (2013).
50. Sakoulas, G. *et al.* Examining the use of ceftaroline in the treatment of *Streptococcus pneumoniae* meningitis with reference to human cathelicidin LL-37. *Antimicrob Agents Chemother* **59**, 2428–2431 (2015).
51. Malandain, D. *et al.* Salvage therapy for complex bone and joint infections with ceftaroline: a multicentre, observational study. *Int J Antimicrob Agents* **50**, 277–280 (2017).
52. Athans, V., Kenney, R. M., Wong, J. & Davis, S. L. Outpatient use of ceftaroline fosamil versus vancomycin for osteoarticular infection: a matched cohort study. *J Antimicrob Chemother* **71**, 3568–3574 (2016).

53. Lalikian, K., Parsiani, R., Won, R., Chang, E. & Turner, R. B. Ceftaroline for the treatment of osteomyelitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a case series. *J Chemother* **30**, 124–128 (2018).
54. Tattevin, P. *et al.* Salvage treatment of methicillin-resistant staphylococcal endocarditis with ceftaroline: a multicentre observational study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **69**, 2010–2013 (2014).
55. Destache, C. J., Guervil, D. J. & Kaye, K. S. Ceftaroline fosamil for the treatment of Gram-positive endocarditis: CAPTURE study experience. *International Journal of Antimicrobial Agents* **53**, 644–649 (2019).
56. Torres, A. *et al.* Pneumonia. *Nat Rev Dis Primers* **7**, 25 (2021).
57. Furman, C. D., Leinenbach, A., Usher, R., Elikkottil, J. & Arnold, F. W. Pneumonia in older adults. *Curr Opin Infect Dis* **34**, 135–141 (2021).
58. Regunath, H. & Oba, Y. Community-Acquired Pneumonia. in *StatPearls* (StatPearls Publishing, 2021).
59. Jain, S. *et al.* Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med* **373**, 415–427 (2015).
60. Norris, T., Vahratian, A. & Cohen, R. A. Vaccination Coverage Among Adults Aged 65 and Over: United States, 2015. *NCHS Data Brief* 1–8 (2017).
61. Fedson, D. S. *et al.* Pneumococcal polysaccharide vaccination for adults: new perspectives for Europe. *Expert Rev Vaccines* **10**, 1143–1167 (2011).

62. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* **396**, 1204–1222 (2020).
63. Pahal, P., Rajasurya, V. & Sharma, S. Typical Bacterial Pneumonia. in *StatPearls* (StatPearls Publishing, 2021).
64. Prina, E. *et al.* Risk factors associated with potentially antibiotic-resistant pathogens in community-acquired pneumonia. *Ann Am Thorac Soc* **12**, 153–160 (2015).
65. Ceccato, A. *et al.* Validation of a Prediction Score for Drug-Resistant Microorganisms in Community-acquired Pneumonia. *Ann Am Thorac Soc* **18**, 257–265 (2021).
66. Lhommet, C. *et al.* Predicting the microbial cause of community-acquired pneumonia: can physicians or a data-driven method differentiate viral from bacterial pneumonia at patient presentation? *BMC Pulm Med* **20**, 62 (2020).
67. Metlay, J. P. *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* **200**, e45–e67 (2019).

68. Woodhead, M. *et al.* Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. *Clin Microbiol Infect* **17 Suppl 6**, E1-59 (2011).
69. Kameda, T., Mizuma, Y., Taniguchi, H., Fujita, M. & Taniguchi, N. Point-of-care lung ultrasound for the assessment of pneumonia: a narrative review in the COVID-19 era. *J Med Ultrasonics* **48**, 31–43 (2021).
70. CDC. Healthcare Workers. *Centers for Disease Control and Prevention* <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing-overview.html> (2020).
71. Cai, R., Li, H. & Tao, Z. Heparin-binding protein and procalcitonin in the diagnosis of pathogens causing community-acquired pneumonia in adult patients: a retrospective study. *PeerJ* **9**, e11056 (2021).
72. Ebell, M. H., Walsh, M. E., Fahey, T., Kearney, M. & Marchello, C. Meta-analysis of Calibration, Discrimination, and Stratum-Specific Likelihood Ratios for the CRB-65 Score. *J Gen Intern Med* **34**, 1304–1313 (2019).
73. Matteo Bassetti. *Terapia e profilassi delle infezioni*. (Mediprint).
74. Dinh, A. *et al.* Discontinuing β -lactam treatment after 3 days for patients with community-acquired pneumonia in non-critical care wards (PTC): a double-blind, randomised, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* **397**, 1195–1203 (2021).

75. Osuchowski, M. F. *et al.* The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity. *The Lancet Respiratory Medicine* **9**, 622–642 (2021).
76. COVID-19 situation update worldwide, as of week 21, updated 10 June 2021. *European Centre for Disease Prevention and Control* <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>.
77. Wang, M.-Y. *et al.* SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **10**, 587269 (2020).
78. Su, H. *et al.* Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney International* **98**, 219–227 (2020).
79. Huang, Y., Yang, C., Xu, X., Xu, W. & Liu, S. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol Sin* **41**, 1141–1149 (2020).
80. Hikmet, F. *et al.* The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol Syst Biol* **16**, e9610 (2020).
81. Muik, A. *et al.* Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. *Science* **371**, 1152–1153 (2021).
82. Wu, K. *et al.* mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants.

<http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.01.25.427948> (2021)

doi:10.1101/2021.01.25.427948.

83. Technical_Briefing_VOC202012-2_Briefing_2.pdf.
84. Emary, K. R. W. *et al.* *Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Vaccine Against SARS-CoV-2 VOC 202012/01 (B.1.1.7).* <https://papers.ssrn.com/abstract=3779160> (2021) doi:10.2139/ssrn.3779160.
85. Bernal, J. L. *et al.* *Effectiveness of COVID-19 vaccines against the B.1.617.2 variant.* <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.05.22.21257658> (2021) doi:10.1101/2021.05.22.21257658.
86. Novavax COVID-19 Vaccine Demonstrates 89.3% Efficacy in UK Phase 3 Trial | Novavax Inc. - IR Site. <https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-covid-19-vaccine-demonstrates-893-efficacy-uk-phase-3>.
87. Faria, N. R. *et al.* Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science* **372**, 815–821 (2021).
88. Bourouiba, L. Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions: Potential Implications for Reducing Transmission of COVID-19. *JAMA* (2020) doi:10.1001/jama.2020.4756.
89. Mourmouris, P., Tzelves, L., Roidi, C. & Fotsali, A. COVID-19 transmission: a rapid systematic review of current knowledge. *Osong Public Health Res Perspect* **12**, 54–53 (2021).

90. Salute, M. della. Covid-19, situation in Italy.
<https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?lingua=english&id=5367&area=nuovoCoronavirus&menu=vuoto>.
91. Hanson, K. E. *et al.* The Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Molecular Diagnostic Testing. *Clinical Infectious Diseases* ciab048 (2021) doi:10.1093/cid/ciab048.
92. Fernandez-Montero, A., Argemi, J., Rodríguez, J. A., Ariño, A. H. & Moreno-Galarraga, L. Validation of a rapid antigen test as a screening tool for SARS-CoV-2 infection in asymptomatic populations. Sensitivity, specificity and predictive values. *EClinicalMedicine* 100954 (2021) doi:10.1016/j.eclinm.2021.100954.
93. CDC. Healthcare Workers. *Centers for Disease Control and Prevention* <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing-overview.html> (2020).
94. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* **41**, 145–151 (2020).

95. Severe Covid-19 GWAS Group *et al.* Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med* **383**, 1522–1534 (2020).
96. Tang, X. *et al.* Comparison of Hospitalized Patients With ARDS Caused by COVID-19 and H1N1. *Chest* **158**, 195–205 (2020).
97. Hou, Y. J. *et al.* SARS-CoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection Gradient in the Respiratory Tract. *Cell* **182**, 429-446.e14 (2020).
98. Robba, C. *et al.* Distinct phenotypes require distinct respiratory management strategies in severe COVID-19. *Respiratory Physiology & Neurobiology* **279**, 103455 (2020).
99. Robba, C. *et al.* Coagulative Disorders in Critically Ill COVID-19 Patients with Acute Distress Respiratory Syndrome: A Critical Review. *J Clin Med* **10**, (2021).
100. Gupta, A. *et al.* Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* **26**, 1017–1032 (2020).
101. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. 330.
102. Wang, Y. *et al.* Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* **395**, 1569–1578 (2020).
103. Rosenberg, K. Remdesivir in The Treatment of COVID-19. *Am J Nurs* **121**, 55 (2021).

104. Jiang, Y., Chen, D., Cai, D., Yi, Y. & Jiang, S. Effectiveness of remdesivir for the treatment of hospitalized COVID-19 persons: A network meta-analysis. *J Med Virol* **93**, 1171–1174 (2021).
105. Spinner, C. D. *et al.* Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **324**, 1048–1057 (2020).
106. Goldman, J. D. *et al.* Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med* **383**, 1827–1837 (2020).
107. Jeronimo, C. M. P. *et al.* Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19; Metcovid): A Randomized, Double-blind, Phase IIb, Placebo-controlled Trial. *Clin Infect Dis* **72**, e373–e381 (2021).
108. RECOVERY Collaborative Group *et al.* Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* **384**, 693–704 (2021).
109. Tomazini, B. M. *et al.* Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA* **324**, 1307–1316 (2020).
110. Mattos-Silva, P. *et al.* Pros and cons of corticosteroid therapy for COVID-19 patients. *Respir Physiol Neurobiol* **280**, 103492 (2020).

111. REMAP-CAP Investigators *et al.* Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* **384**, 1491–1502 (2021).
112. Abani, O. *et al.* Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet* **397**, 1637–1645 (2021).
113. Langford, B. J. *et al.* Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* **26**, 1622–1629 (2020).
114. Bassetti, M. *et al.* Ceftaroline for severe community-acquired pneumonia: A real-world two-centre experience in Italy and Spain. *Int J Antimicrob Agents* **55**, 105921 (2020).
115. Zasowski, E. J. *et al.* Multicenter Observational Study of Ceftaroline Fosamil for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections. *Antimicrob Agents Chemother* **61**, (2017).
116. Burnett, Y. J., Echevarria, K. & Traugott, K. A. Ceftaroline as Salvage Monotherapy for Persistent MRSA Bacteremia. *Ann Pharmacother* **50**, 1051–1059 (2016).
117. Cortes-Penfield, N., Oliver, N. T., Hunter, A. & Rodriguez-Barradas, M. Daptomycin and combination daptomycin-ceftaroline as salvage therapy for persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Infect Dis (Lond)* **50**, 643–647 (2018).

118. Gritsenko, D., Fedorenko, M., Ruhe, J. J. & Altshuler, J. Combination Therapy With Vancomycin and Ceftaroline for Refractory Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Case Series. *Clin Ther* **39**, 212–218 (2017).
119. Shafiq, I. *et al.* A combination of ceftaroline and daptomycin has synergistic and bactericidal activity in vitro against daptomycin nonsusceptible methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Infect Dis (Lond)* **49**, 410–416 (2017).
120. Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L. & MacKenzie, C. R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* **40**, 373–383 (1987).
121. Kellum, J. A., Lameire, N., & KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care* **17**, 204 (2013).
122. Vincent, J. L. *et al.* The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* **22**, 707–710 (1996).
123. Singer, M. *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* **315**, 801–810 (2016).
124. Surveillance Definitions. 30 (2021).

125. National Clinical Guideline Centre (UK). *Pneumonia: Diagnosis and Management of Community- and Hospital-Acquired Pneumonia in Adults*. (National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2014).
126. Blaker, H. Confidence curves and improved exact confidence intervals for discrete distributions. *Can. J. Statistics* **28**, 783–798 (2000).
127. Lansbury, L., Lim, B., Baskaran, V. & Lim, W. S. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* **81**, 266–275 (2020).
128. Vena, A. *et al.* Clinical characteristics, management and in-hospital mortality of patients with coronavirus disease 2019 in Genoa, Italy. *Clin Microbiol Infect* **26**, 1537–1544 (2020).
129. Davis, J. S. *et al.* Combination of Vancomycin and β -Lactam Therapy for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Pilot Multicenter Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis* **62**, 173–180 (2016).
130. Tong, S. Y. C. *et al.* Effect of Vancomycin or Daptomycin With vs Without an Antistaphylococcal β -Lactam on Mortality, Bacteremia, Relapse, or Treatment Failure in Patients With MRSA Bacteremia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **323**, 527 (2020).
131. Rawson, T. M. *et al.* Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis* **71**, 2459–2468 (2020).

132. Johnson, T. M. *et al.* Combination ceftaroline and daptomycin salvage therapy for complicated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia compared with standard of care. *Int J Antimicrob Agents* **57**, 106310 (2021).
133. Morrisette, T., Lagnf, A. M., Alosaimy, S. & Rybak, M. J. A comparison of daptomycin alone and in combination with ceftaroline fosamil for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia complicated by septic pulmonary emboli. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **39**, 2199–2203 (2020).
134. Sakoulas, G. *et al.* Antimicrobial salvage therapy for persistent staphylococcal bacteremia using daptomycin plus ceftaroline. *Clin Ther* **36**, 1317–1333 (2014).
135. Hornak, J. P., Anjum, S. & Reynoso, D. Adjunctive ceftaroline in combination with daptomycin or vancomycin for complicated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia after monotherapy failure. *Ther Adv Infect Dis* **6**, 2049936119886504 (2019).
136. McCreary, E. K. *et al.* Multicenter Cohort of Patients With Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia Receiving Daptomycin Plus Ceftaroline Compared With Other MRSA Treatments. *Open Forum Infect Dis* **7**, ofz538 (2020).
137. Ahmad, O., Crawford, T. N. & Myint, T. Comparing the Outcomes of Ceftaroline Plus Vancomycin or Daptomycin Combination Therapy Versus

Monotherapy in Adults with Complicated and Prolonged Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Bacteremia Initially Treated with Supplemental Ceftaroline. *Infect Dis Ther* **9**, 77–87 (2020).

138. Molina, K. C., Morrisette, T., Miller, M. A., Huang, V. & Fish, D. N. The Emerging Role of β -Lactams in the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections. *Antimicrob Agents Chemother* **64**, (2020).