

Polmoniti: oggi e domani

Vittorio Grassi, Giuseppe Romanelli

Riassunto. Le polmoniti sono una malattia ancora di notevole interesse sia per il clinico che per il ricercatore. L'incidenza annuale, infatti, è valutabile intorno al 5-6 per mille nei giovani per salire al 30-35 per mille nella popolazione anziana. Il 20-40% dei pazienti con polmonite acquisita in comunità necessita di ricovero in ospedale e tale percentuale è notevolmente più alta nelle persone anziane. Le polmoniti possono essere distinte in polmoniti acquisite in comunità, polmoniti che si sviluppano in ambienti peri-ospedalieri, polmoniti che si sviluppano dopo 48 ore dal ricovero in ospedale e polmoniti ventilatore-associate. Poiché l'agente eziologico delle polmoniti è spesso non conosciuto, l'inizio della terapia è empirico; essa è comunque legata ad alcune "regole d'oro".

Parole chiave. Antibiotici, polmoniti, stratificazione del rischio, terapia delle polmoniti.

Summary. *Pneumonia: state-of-art and perspectives.*

Pneumonia is a constellation of symptoms and signs in combination with at least one opacity on chest radiography. Pneumonia affects 4 million adults per year in the USA (with the highest rates at the extremes of age and during the winter months), about 20% of whom are admitted to a hospital for treatment; in fact pneumonia is the sixth leading cause of death and the most common lethal infectious disease with an annual cost of 10 billion. Pneumonia can be broadly categorized as: community acquired pneumonia, health-care associated, hospital acquired (nosocomial) pneumonia and ventilator-associated. These categories provide a rough guide as to likely pathogens, disease severity and treatment. In light of the significant morbidity and potential mortality of pneumonia, appropriate measures of prevention should be instituted as: smoking cessation, optimising the patient's nutritional status and current pneumococcal and flu vaccines. Because the microbiological etiology of pneumonia is frequently unknown, initial antibiotic therapy is often empirical. There are currently three sets of North American guidelines for empirical antibiotic treatment of pneumonia. Under current guidelines, patients are stratified with respect to where treatment is initiated, the presence of underlying cardiopulmonary disease and other modifying factors such as whether the patient is likely to be infected with drug resistant *S. pneumoniae*, gram negative enteric bacilli or *P. aeruginosa*.

Key words. Antibiotic therapy, pneumonia, risk stratification, treatment of pneumonia.

Le dimensioni del problema

L'incidenza annuale della polmonite è valutabile attorno al 5-6‰ nei giovani (età < 40 anni) per salire al 30-35‰ negli anziani (età >75 anni).

Il 20-40% dei pazienti con polmonite acquisita in comunità necessita di ricovero in ospedale: di questi, il 5-10% in Unità di Cura intensiva. Con riferimento alla polmonite acquisita in comunità, la mortalità generale è stimabile nel 5-10%.

Da qui la necessità di un approccio razionale: in termini di diagnosi tempestiva e appropriate strategie terapeutiche².

Definizioni

DISTRIBUZIONE EMPIRICA DELLE POLMONITI:
UNO SPETTRO CONTINUO

Appare opportuna la definizione delle seguenti categorie^{3,4}.

1. **Polmoniti acquisite in comunità (CAP):** quelle che si sviluppano a domicilio o entro le prime 48 ore dal ricovero in ospedale (e che non rientrano negli altri criteri).

2. **Health-care associate (H-CAP):** quelle che si sviluppano in ambienti peri-ospedalieri e che soddisfino i seguenti criteri: pazienti recentemente ospedalizzati che abbiano eseguito una terapia e.v. (antibiotici, chemioterapici) nei 30 giorni precedenti;

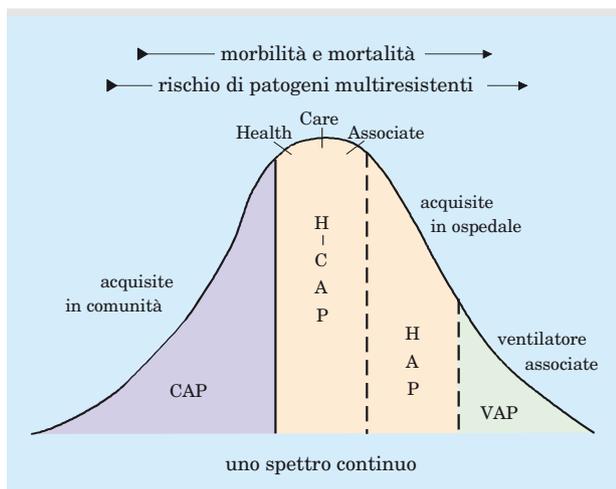


Figura 1. Distribuzione empirica delle polmoniti.

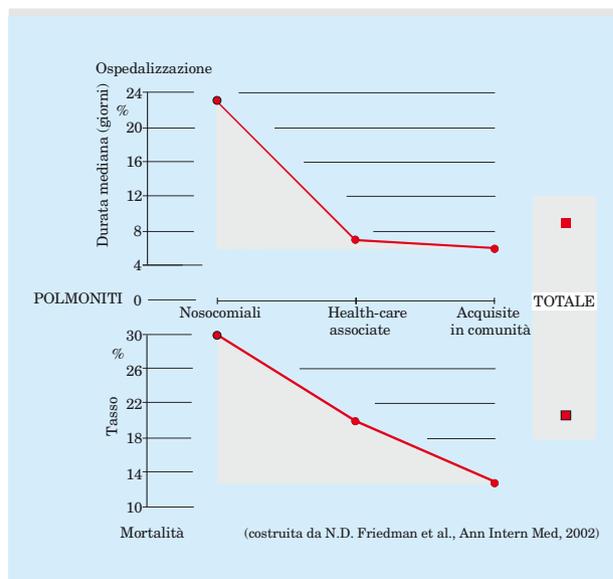


Figura 2. Il diverso impatto clinico delle tre categorie di polmoniti.

pazienti che siano stati ricoverati in un ospedale per acuti nei 30 giorni precedenti; pazienti residenti in RSA. Questo tipo di polmoniti costituisce una relativamente nuova entità clinica che include uno spettro di pazienti adulti con stretto rapporto con ospedali per acuti o che risiedono in case di cura per anziani. Tale popolazione di pazienti si trova a rischio di polmoniti indotte da germi multi-resistenti (MDR: multi-drug-resistant) che comportano una più elevata morbosità e mortalità.

Polmonite: malattia antica; antica come l'uomo. Tuttavia nella letteratura internazionale – da parte di singoli gruppi di ricercatori come di accreditate società scientifiche – l'interesse per questa condizione continua a essere enorme¹. Perché? Perché nel mondo di polmonite si continua a morire: molto. Troppo.

A Brescia, nel Reparto di Clinica Medica (I Medicina), nel 2005, dei 145 pazienti (95 maschi e 50 femmine) ricoverati con diagnosi di polmonite batterica non specificata (codice 482), 111 (73 maschi e 38 femmine), pari al 77%, avevano più di 70 anni ed in 91 casi la polmonite fu considerata grave con un Indice CURB superiore a 3 (vedi infra: stratificazione del rischio).

3. **Acquisite in ospedale (HAP):** quelle che si sviluppano dopo 48 ore (o più) dal ricovero in ospedale (polmoniti nosocomiali)

4. **Ventilatore-associate (VAP):** polmoniti che si sviluppano in corso di ventilazione meccanica in Unità di Cura intensiva (ICU) o semi-intensiva, distinte in: precoci entro i primi 4 giorni dall'ingresso in ICU, solitamente causate da germi antibiotico-sensibili; tardive, in prevalenza causate da germi Gram negativi.

Alla sovra indicata categorizzazione (figura 1) corrisponde un diverso rischio di mortalità e di patogeni causali multi-resistenti e, conseguentemente, una maggior durata di ricovero in ospedale (figura 2).

Le caratteristiche della polmonite in età geriatrica sono il risultato della interazione tra:

- immunosenescenza delle difese polmonari;
- aumentata prevalenza di comorbilità;
- fattori individuali con particolare riferimento allo stato nutrizionale.

È noto da tempo, altresì, che i pazienti anziani presentano solitamente una riduzione dei sintomi (minor numerosità ed intensità degli stessi) che può comportare un ritardo nella diagnosi e quindi nell'inizio del trattamento (figura 3 nella pagina seguente).

Si è ipotizzato che la riduzione dei sintomi possa essere conseguenza di modificazioni funzionali indotte dall'età o più semplicemente riflettere una ridotta tendenza a riferire sintomi, tendenza che può anche essere letta come una maggior capacità di adattamento a condizioni patologiche⁵.

POLMONITE IN ETÀ GERIATRICA

Merita una particolare attenzione per le molte peculiarità che la caratterizzano. Attualmente rappresenta – in pazienti d'età superiore ai 65 anni – la terza più frequente causa di ricovero in ospedale.

 In ogni caso, in età geriatrica, la presenza di sintomi (respiratori e non respiratori) attenuati non significa che il processo morboso in atto sia meno grave. Di ciò il medico deve avere lucida coscienza: anche in presenza di sintomi attenuati, il rischio resta elevato.

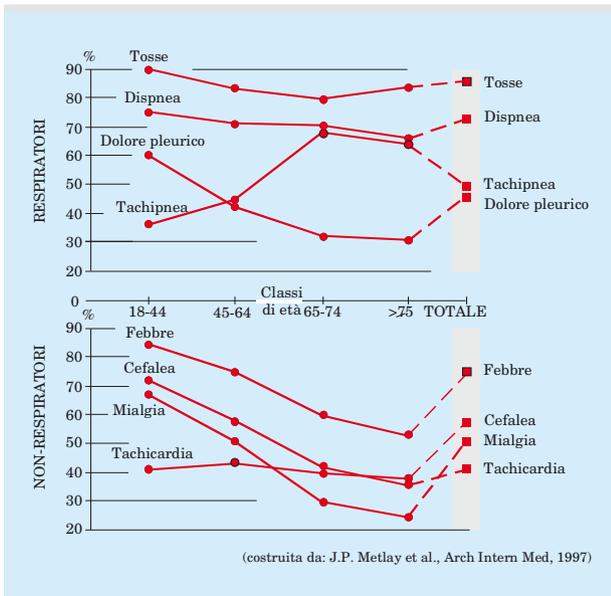


Figura 3. Segni e sintomi di polmonite in funzione dell'età.

Altra caratteristica importante: i pazienti anziani (rappresentando il singolo gruppo di soggetti immuno-depressi) agiscono come una sorta di popolazione-sentinella nella quale si evidenziano per prime sia le infezioni da nuovi agenti infettivi sia le nuove tendenze riguardanti la resistenza degli antibiotici

Fermo restando che il pneumococco è il più importante patogeno responsabile di polmonite nell'anziano, è stato recentemente evidenziato che in pazienti ricoverati in RSA e ad alto rischio (per concomitanti malattie cardiache o polmonari: scompenso cardiaco, BPCO) i virus (RSV: virus respiratorio sinciziale, HMPV: meta-pneumo virus umano) rappresentano importanti cause di polmonite.

Diagnosi

La diagnosi di polmonite si basa sulla presenza di segni e sintomi (toracici ed extra-toracici) nonché sulla esecuzione di alcune indagini di laboratorio e strumentali: Rx torace *in primis* (tabella 1).

Stratificazione del rischio

La valutazione della gravità dell'affezione è un punto cruciale⁶:

- per impostare un *iter* diagnostico corretto;
- per decidere la sede di cura più "idonea" (a domicilio, in ospedale, in ICU);
- per guidare la terapia (sia a carattere generale che antibiotica).

Tra le diverse misure di gravità della polmonite, il PSI (Pneumonia Severity Index⁷, pur rimanendo uno strumento assolutamente valido, risulta nella pratica clinica ingombrante e poco memorizzabile. Recentemente uno studio internazionale⁴ ha messo a punto uno strumento di validazione più semplice, noto con l'acronimo CURB-65 (o CURBA) illustrato nella tabella 2 (a pagina seguente).

Si aggiunga che, recentemente, l'American Thoracic Society ha stabilito per valutare la gravità della polmonite una serie di criteri:

- maggiori: necessità di ventilazione meccanica; necessità di terapia vasopressoria per più di 4 ore;
- minori: pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg, coinvolgimento multilobare, PaO₂/FIO₂ < 250I, assegnando punteggi ai vari criteri.

L'utilità clinica della stratificazione del rischio è illustrata nella figura 4 (a pagina seguente).

Tabella 1. - Diagnosi di polmonite.

Polmoniti	
Segni e sintomi	Indagini di laboratorio e strumentali
<ul style="list-style-type: none"> • Dolore toracico (pleurico) • Dispnea • Tosse • Espettorazione • Sudorazione notturna • Confusione 	<ul style="list-style-type: none"> • Rx torace • Esame emocromo completo • Funzione renale ed elettroliti • Prove di funzionalità epatica • Esame colturale dell'espettorato • Emocultura • PCR (risposta alla terapia)
<ul style="list-style-type: none"> • Tachipnea • Febbre • Segni toracici: ridotta espansione - ottusità alla percussione - respiro bronchiale - rumori umidi 	<p>In pazienti gravi: test per patogeni atipici e virus</p>
<p>! In età geriatrica: segni e sintomi compaiono con frequenza ridotta; la febbre può essere assente; frequente è la comparsa di una confusione mentale di prima insorgenza.</p>	

La riduzione dei fattori di rischio in ospedale riguarda principalmente:

- a) la ventilazione non invasiva
- b) il drenaggio delle secrezioni sub-glottidee
- c) la posizione (semisdraiata) del paziente
- d) la profilassi dell'ulcera da stress
- e) la decontaminazione selettiva delle vie digerenti.

Per i pazienti anziani, specialmente se residenti in RSA, cruciale si rivela **una adeguata igiene orale**.

Altrettanto importante è il problema delle vaccinazioni. Se sulla efficacia (indispensabilità) di quella anti-influenzale non sussistono più dubbi, la vaccinazione anti-pneumococcica è tuttora controversa (stante la mancanza di grandi studi clinici controllati nella popolazione generale). Il CDC-P di Atlanta la raccomanda – negli anziani e in tutti i residenti in RSA – con una periodicità di 5 anni.



Nella polmonite acquisita in comunità, la sensibilità globale delle colture (sangue, espettorato) è bassa, particolarmente nei pazienti con forme non gravi, senza importanti comorbidità e che abbiano iniziato una terapia antibiotica prima del ricovero¹⁶. In queste condizioni le colture possono essere omesse.

Per le polmoniti nosocomiali un criterio si è rilevato di una qualche concreta utilità: il tempo di comparsa della polmonite in ospedale. In caso di comparsa precoce (5 giorni) i germi più frequentemente responsabili sono: *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *E.coli*, *Staphilococcus aureus* (meticillino-sensibile).

In caso di comparsa tardiva (>5 giorni): *P.aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Staphilococcus aureus* (meticillino-resistente)

DEFINIRE LE STRATEGIE TERAPEUTICHE

La definizione di appropriate strategie terapeutiche è compito arduo.

Ci hanno provato recentemente 4 Società scientifiche nord-americane (statunitensi e canadesi: IDSA – ATS – CID – CTS) e una europea (BTS).

Alcune “regole d’oro” possono essere così riassunte^{17,18}.

1. Iniziare la terapia il prima possibile (entro le prime 4 ore dalla diagnosi o dall’arrivo nel Reparto di degenza).
2. Prelevare una emocoltura prima di iniziare la terapia antibiotica.
3. Documentare se il paziente con polmonite (ricoverato in ospedale) è stato vaccinato per influenza e pneumococco.
4. Iniziare la terapia antibiotica seguendo le linee guida attuali: macrolidi e fluorochinoloni si associano a tassi di mortalità più bassi rispetto agli altri regimi terapeutici e vengono quindi considerati farmaci di prima scelta.
5. Praticare una terapia antibiotica endovenosa nei pazienti con: a) polmonite grave (punteggio CURB-65 > 3); b) malassorbimento (per motivi anatomici o funzionali); c) stato di coscienza alterato; d) riflesso della deglutizione compromesso.

Inoltre, tener sempre presente il costante aumento delle polmoniti sostenute da Gram-negativi¹⁷.

Un dettagliato schema di trattamento per le CAP e per le HAP che tiene conto di due elementi essenziali (sede e condizioni cliniche) è riportato, rispettivamente, nelle tabelle 3 e 4.

Tabella 3. - Terapia empirica iniziale per le polmoniti acquisite in comunità.

Sede	Condizioni cliniche	Trattamento
Domicilio	Non malattie concomitanti Non fattori di rischio per infezione da DRSP	- Macrolide (Claritromicina: 500 mg bid per os per 7-10 giorni o Azitromicina: 500 mg od il I giorno poi 250 mg od per 4 giorni per os) - Doxiciclina : 100 mg bid per os per 7-10 giorni
Domicilio	Presenza di malattia cardio-polmonare Fattori di rischio per infezione da DRSP	- Chinolonici con attività potenziata nei confronti di <i>S.pneumoniae</i> (Leflofloxacina: 500 mg od per os; Moxifloxacina: 400 mg od per os; Gatifloxacina*: 400 mg od per os) - β-lattamico (Cefpodoxime: 200 mg bid; Cefuroxime: 750 mg tid; Amoxicillina: 1000 mg tid per os; Amoxicillina/ac. Clavulanico: 875/125 mg tid) + macrolide o doxiciclina - Telitromicina : 800 mg od per 7-10 giorni
RSA	Presenza di comorbidità + fattori di tabella 1	- Amoxicillina/ac. Clavulanico : 875/125 mg tid + Macrolide per os (come sopra) - Macrolide per os (come sopra) - Chinolonici con attività potenziata nei confronti di <i>S.pneumoniae</i> (come sopra) - Ceftriaxone : 500-1000 mg od im o Cefotaxime : 500 mg bid im + Macrolide
Ospedale	Fattori che richiedono l'ospedalizzazione	- Cefuroxime : 750 mg tid ev o Ceftriaxone : 1000 mg od ev o Cefotaxime : 2 g tid ev + Azitromicina : 1 g od ev il I giorno poi 500 mg od ev - Chinolonici con attività potenziata nei confronti di <i>S.pneumoniae</i> (come sopra)
ICU	Senza fattori di rischio per <i>Paeruginosa</i>	- Azitromicina : 1 g od ev il I giorno poi 500 mg od ev + Ceftriaxone 1000 mg bid ev o Cefotaxime 2000 mg qid ev o Chinolonico ev
ICU	Con fattori di rischio per <i>Paeruginosa</i>	- Carbapenemico : Imipenem o Meropenem 500 mg qid ev - Piperacillina/Tazobactam : 3,3375 mg qid ev + Ciprofloxacina : 750 mg ev tid

od= 1 volta al giorno; bid = 2 volte al giorno; tid = 3 volte al giorno, qid = 4 volte al giorno

DRSP = drug-resistant *S. pneumoniae* (*S. pneumoniae* farmaco-resistente) *non in commercio in Italia.

Tabella 4. - *Terapia empirica iniziale per le polmoniti acquisite in ospedale.*

Sede	Condizioni cliniche	Trattamento
Ospedale	Polmoniti di grado lieve o moderato Assenza di fattori di rischio per specifici patogeni	<ul style="list-style-type: none"> - Cefalosporina di seconda generazione: (es. Cefuroxime: 750 mg tid ev) o - Cefalosporina di terza generazione (es. Ceftriaxone: 1000 mg od ev) o - β-lattamico/inibitore β-lattamasi (es. Piperacillina/Tazobactam: 3375 mg qid ev) <p style="text-align: center;">o se vi è allergia al β-lattamico</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chinolonic con attività potenziata nei confronti di <i>S.pneumoniae</i> (Lefloxacina: 500 mg od ev; Moxifloxacina: 400 mg od ev; Gatifloxacina*: 400 mg od ev)
Ospedale	Polmoniti di grado lieve o moderato Presenza di fattori di rischio per specifici patogeni	Trattamento dei germi più comuni (<i>Enterococchi, S. aureus, S. pneumoniae, Haemophilus</i>) - Cefalosporina di terza generazione o Piperacillina/Tazobactam più trattamento degli altri patogeni associati ai fattori di rischio
Ospedale	Polmoniti di grado lieve o moderato Presenza di fattori di rischio per specifici patogeni Aspirazione documentata, recente intervento chirurgico addominale	<p style="text-align: center;">Trattamento standard +</p> <ul style="list-style-type: none"> - Clindamicina: 450-900 mg tid ev o - β-lattamico/inibitore β-lattamasi (Piperacillina/Tazobactam: 3,3375 qid ev)
Ospedale	Polmoniti di grado lieve o moderato Presenza di fattori di rischio per specifici patogeni Coma, trauma cranico, IRC rischio per MRSA	<p style="text-align: center;">Trattamento standard +</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vancomicina: 1 g bid ev
Ospedale	Paziente in terapia con alte dosi di glucocorticoidi Sospetto di <i>Legionella</i>	<p style="text-align: center;">Trattamento standard +</p> <ul style="list-style-type: none"> - Macrolide (Azitromicina 500 mg od ev) o - Chinolonic (come sopra)
ICU	Polmonite grave, inizio precoce senza fattori di rischio specifici	<ul style="list-style-type: none"> - Cefalosporina di seconda generazione (es. Cefuroxime: 750 mg tid ev) oppure - Cefalosporina di terza generazione (es. Ceftriaxone: 1000 mg od ev) oppure - β-lattamico/inibitore β-lattamasi (Piperacillina/Tazobactam: 3,3375 qid ev) <p style="text-align: center;">o se vi è allergia al β-lattamico</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chinolonic (come sopra)
ICU	Polmonite grave inizio tardivo fattori di rischio specifici	<p style="text-align: center;">Trattamento standard +</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aminoglicoside o Ciprofloxacina più uno dei seguenti: - Carbapenemico: Imipenem o Meropenem 500 mg qid ev o - Piperacillina/Tazobactam: 4,5 g qid ev
Ospedale	Polmoniti di grado lieve o moderato Assenza di fattori di rischio per specifici patogeni	<ul style="list-style-type: none"> - Cefalosporina di seconda generazione (es. Cefuroxime: 750 mg tid ev) oppure - Cefalosporina di terza generazione (es. Ceftriaxone: 1000 mg od ev) oppure - β-lattamico/inibitore β-lattamasi (Piperacillina/Tazobactam: 3,3375 qid ev) <p style="text-align: center;">o se vi è allergia al β-lattamico</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chinolonic con attività potenziata nei confronti di <i>S.pneumoniae</i> (Lefloxacina: 500 mg od ev; Moxifloxacina: 400 mg od ev; Gatifloxacina*: 400 mg od ev)

od= 1 volta al giorno; **bid** = 2 volte al giorno; **tid** = 3 volte al giorno, **qid** = 4 volte al giorno

*non in commercio in Italia.

In sintesi: i punti chiave**Polmoniti: oggi e domani**

OGGI

Si è acquisita coscienza:

- che la polmonite – nonostante la disponibilità di un ampio spettro di antibiotici – è una condizione clinica da trattare con molta attenzione e rinnovata considerazione: ne fanno fede l'entità della letteratura internazionale in materia;
- che la modificata struttura della popolazione ha fatto emergere la rilevanza clinica e socio-ambientale del problema “polmonite in età geriatrica”;
- che la mobilità delle popolazioni ha comportato la “internazionalizzazione” della patologia infettiva;
- che il problema “resistenza agli antibiotici” si va diffondendo e diventa clinicamente rilevante e che va affrontato con rigore e razionalità se non si vuole che i “farmaci del miracolo” definitivamente distruggano il miracolo;
- che le linee guida internazionali – opportunamente adattate alle realtà locali – diventano sempre più utili ed affidabili.

DOMANI

Si dovrà porre attenzione:

- ad identificare i fattori di rischio modificabili e sviluppare i relativi programmi per una loro riduzione;
- ad identificare quel sottogruppo di pazienti che possono essere a rischio elevato di eventi avversi dovuti ad una iniziale sotto stima della gravità della polmonite;
- a diffondere l'utilizzo di misure obiettive per la stratificazione del rischio e per la valutazione dello stato della stabilità clinica al momento della dimissione dall'ospedale;
- a dare assoluta priorità allo sviluppo di un vaccino efficace contro le infezioni da *Pseudomonas aeruginosa*: diversi approcci sono allo studio;
- ad individuare nuove armi contro la resistenza agli antibiotici. Una terapia in fase di sviluppo (un composto che disattiva un gene cruciale per i batteri*) potrebbe impedire le mutazioni genetiche che consentono ad alcuni microrganismi di diventare resistenti.

(*) Stix G. Una nuova arma contro la resistenza agli antibiotici. *Le Scienze* 2006; 454: 106-9.

Bibliografia

1. Hoare Z, Lim WS. Pneumonia: update on diagnosis and management. *BMJ* 2006; 332: 1077-9.
2. British Thoracic Society. Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2001; 56 (suppl.4): 1-64.
3. Ewig S, Torres A, Woodhead M. Assessment of pneumonia severity: a European perspective. *Eur Respir J* 2006; 27: 6-8.
4. Lim WS, Van der Eerden MM, Laing R, Boersena WG, Karelus N, Town GI. Defining Community -Acquired Pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58: 377-82.
5. Metlay JP, Schulz R, Li YH, Singer DE, Marrie TJ, Coley CM. Influence of age on symptoms of presentation in patients with community-acquired pneumonia in the community. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1453-9.
6. Hausson LO, Hadlund JU, Ortqvist A. Sequential changes of inflammatory and nutritional markers in patients with community-acquired pneumonia. *Scand J Clin Lab Invest* 1997; 57:111-8.
7. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Harensa BH, Weisfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336: 243-50.
8. Capelastegni A, Espana PP, Quintana JM, Areitio J, Gorordo I, Egurrola M, Bilbao A. Validation of a predictive rule for the management of community-acquired pneumonia. *Enc Respir J* 2006; 27: 151-7.
9. Flanders SA, Collard HR, Saints LA. Nosocomial pneumonia: state of the science. *Am J Infect Control* 2006; 34: 84-93.
10. Friedman ND, Kaye KS, Stont JE. Health-care associated blood-stream infections in adults: a reason change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med* 2002; 137: 791-7.
11. Schimdt-Joans M, Lode H. Treatment of pneumonia in elderly patients. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7: 499-507.
12. Craven DE. What is heat-care associated pneumonia and how should be treated? *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19:153-60.
13. American Thoracic Society. Hospital acquired- pneumonia in adults: diagnosis assessment of severity, initial antimicrobial therapy and preventative strategies. A consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 153: 1711-25.
14. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated and health care associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416.
15. Mylotte JM. Nursing-home acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002; 35 : 1205-11.
16. Halm EA, Fine MJ, Kapoor WN, Singer DE, Marie ThJ, Siu AL. Instability on hospital discharge and risk of adverse outcomes in patients with pneumonia. *Arch Intern Med* 2002; 162:1278-84.
17. Konleuti D, Rello J. Gram negative bacterial Pneumonia: aetiology and management. *Curr Opin Infect Dis* 2006; 12: 198-204.

Indirizzo per la corrispondenza:
 Prof. Vittorio Grassi
 Spedali Civili
 I Divisione di Medicina Generale
 Piazza Ospedali, 1
 25100 Brescia
 E-mail: grassi@med.unibs.it