

# Infusione di metilprednisolone nella fase precoce dell'ARDS grave\*

## Risultati di uno studio controllato randomizzato

G. Umberto Meduri, MD, FCCP; Emmel Golden, MD;  
Amado X. Freire, MD, MPH, FCCP; Edwin Taylor, MD;  
Muhammad Zaman, MD; Stephanie J. Carson, RN; Mary Gibson, RN;  
Reba Umberger, RN, MS

**Obiettivo:** Determinare gli effetti dell'infusione continua di metilprednisolone a basse dosi sulla funzionalità polmonare, in pazienti affetti da ARDS grave nella fase precoce.

**Disegno dello studio:** Randomizzato in doppio cieco, placebo-controllato.

**Ambientazione:** Terapie intensive di 5 ospedali di Memphis.

**Partecipanti:** 91 pazienti con ARDS grave nella fase precoce (< 72 h), 66% dei quali con sepsi.

**Intervento:** I pazienti sono stati randomizzati (2:1) a infusione di metilprednisolone (1 mg/Kg/die) vs placebo. Il trattamento è durato fino al 28° giorno. La sorveglianza sulle infezioni e l'attenzione a evitare la paralisi sono state componenti fondamentali del protocollo.

**Misura dell'outcome principale:** L'end-point primario predefinito è stata la riduzione di 1 punto del Lung Injury Score (LIS) (punteggio di danno polmonare) o il successo dell'estubazione entro il 7° giorno di studio.

**Risultati:** Nelle analisi di tipo *intention-to-treat*, la risposta dei 2 gruppi (63 trattati e 28 controlli) divergeva chiaramente entro il 7° giorno, con una percentuale doppia, nel gruppo dei pazienti trattati, di riduzione di 1 punto nel LIS (69,8% vs 35,7%;  $p = 0,002$ ) e di attività respiratoria senza assistenza meccanica (53,9% vs 25,0%;  $p = 0,01$ ). I pazienti trattati hanno avuto una significativa riduzione nei livelli di proteina C reattiva (PCR) e, entro il 7° giorno, un minor punteggio nel LIS e nel MODS (Multiple Organ Dysfunction Syndrome). Inoltre, il trattamento si è associato ad una ridotta durata della ventilazione meccanica ( $p = 0,002$ ), del ricovero ( $p = 0,007$ ) e della mortalità (20,6% vs 42,9%;  $p = 0,03$ ) in terapia intensiva. In aggiunta, i pazienti trattati hanno avuto una minor incidenza di infezioni ( $p = 0,0002$ ); la sorveglianza infettiva ha identificato un 56% di infezioni nosocomiali in pazienti senza febbre.

**Conclusioni:** La down-regulation dell'infiammazione sistemica indotta dal metilprednisolone si è associata con un significativo miglioramento della funzionalità polmonare e delle disfunzioni d'organo extra-polmonari e con una ridotta durata della ventilazione meccanica e del ricovero in terapia intensiva.

(CHEST Edizione Italiana 2007; 2:36-45)

**Parole chiave:** ARDS; durata della ventilazione meccanica; trattamento con glucocorticoidi; infezioni; infiammazione sistemica

**Abbreviazioni:** APACHE = acute physiology and chronic health evaluation;  $FIO_2$  = frazione di ossigeno inspirato; LIS = Lung Injury Score; MODS = multiple organ dysfunction syndrome (sindrome della disfunzione multiorgano); PEEP = positive end-expiratory pressure

Nell'ARDS, l'evoluzione dell'infiammazione sistemica e polmonare durante la prima settimana di ventilazione meccanica determina la fisiologica progressione (*resolving vs unresolving*) e l'outcome della malattia.<sup>1-3</sup> Il punteggio di danno polmonare (LIS) quantifica il deterioramento della funzione polmo-

nare nell'ARDS, attraverso l'uso di 4 punteggi basati sul livello di PEEP, sul rapporto tra  $PaO_2$  e frazione di ossigeno inspirato ( $FIO_2$ ), sul valore di compliance statica del polmone e sul grado di infiltrazione presente alla radiografia del torace.<sup>4</sup> Pazienti che non presentano un miglioramento del LIS o di una delle

sue componenti entro il 7 giorno dall'insorgenza dell'ARDS (*unresolving* ARDS), al contrario di quelli che migliorano, hanno livelli persistentemente elevati, in circolo e nel BAL, di citochine e chemochine infiammatorie, marcatori questi di permeabilità della membrana alveolo-capillare e di fibrogenesi (disregolazione dell'infiammazione sistemica),<sup>1-3</sup> oltre che un'elevata mortalità.<sup>5-7</sup>

Precedentemente abbiamo già mostrato<sup>1,2,8</sup> che la resistenza dei recettori per i glucocorticoidi indotta dall'infiammazione e/o l'insensibilità sono un processo acquisito e generalizzato, centrale nella patogenesi della *unresolving* ARDS e che risulta essere potenzialmente reversibile con l'utilizzo prolungato di un'adeguata quantità di glucocorticoidi. In un piccolo studio randomizzato,<sup>2,8-10</sup> l'inizio della somministrazione prolungata di metilprednisolone (2 mg/Kg/die) in pazienti che non miglioravano dopo  $9 \pm 3$  giorni dall'insorgenza di ARDS è stato associato con una rapida, progressiva e sostenuta riduzione nel plasma e nel BAL dei livelli di citochine e chemochine infiammatorie e procollagene, con un parallelo e significativo miglioramento nel LIS e nel MODS score. Il trattamento è stato associato con una significativa riduzione della durata della ventilazione meccanica e della mortalità in terapia intensiva.<sup>9</sup> Tre ulteriori studi randomizzati,<sup>11-13</sup> che hanno studiato il trattamento prolungato nella ALI (acute lung injury = danno polmonare acuto) e nella ARDS e che sono stati pubblicati, mostrano una significativa riduzione dei livelli dei marcatori infiammatori e della durata della ventilazione meccanica.

Dal momento che la direzione della risposta infiammatoria sistemica (regolata vs anomala) si determina precocemente nel corso della malattia,<sup>1,2</sup> abbiamo ipotizzato che la somministrazione prolungata di basse dosi di metilprednisolone (1 mg/Kg/die) nelle fasi precoci dell'ARDS (entro 72 h dalla diagnosi) possa determinare una *downregulation* dell'infiammazione sistemica, una risoluzione più precoce della disfunzione polmonare e, conseguentemente, una minor durata della ventilazione meccanica e della

degenza in terapia intensiva. Questo studio si differenzia in modo sostanziale da quelli precedenti che hanno mostrato dei risultati negativi nello studiare, in 100 pazienti con ARDS precoce, gli effetti del trattamento con una singola dose elevata di metilprednisolone (120 mg/Kg) al giorno.<sup>6</sup> I risultati preliminari dell'analisi *per-protocol* di questo studio sono stati pubblicati in forma di abstract.<sup>14,15</sup>

## MATERIALI E METODI

### Pazienti

Lo studio è stato condotto tra l'aprile 1997 e l'aprile 2002 in terapie intensive mediche e chirurgiche del Baptist Memorial and East Hospitals, del Regional Medical Center, St. Francis Hospital, University of Tennessee Bowld Medical Center, e del Veterans Affairs Medical Center, di Memphis, USA. Il protocollo dello studio è stato approvato dal comitato etico di ogni istituzione e il consenso informato scritto è stato ottenuto dai pazienti o dal loro rappresentante legale prima dell'arruolamento. Erano eleggibili pazienti adulti intubati e sottoposti a ventilazione meccanica se, entro 72h dall'entrata nello studio, presentavano i criteri di ARDS definiti dalla American-European Consensus Conference<sup>16</sup> mentre erano sottoposti a PEEP. I criteri di esclusione e di uscita dallo studio sono riportati nel deposito web della rivista Chest (CHEST Web-based repository).

### Valutazione della funzione surrenalica

Al momento della randomizzazione, è stata determinata la funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrenalico tramite un breve test di stimolazione con una molecola corticotropa (cosyntropin). Veniva prelevato un campione di sangue per determinare la cortisolemia basale; un bolo di 250 µg di cosyntropin (Organon Corporation; West Orange, USA) veniva poi somministrato per via endovenosa e seguito da un prelievo di sangue a 60 min, per la titolazione della cortisolemia. Un laboratorio centrale eseguiva le misure di cortisolemia con un test immunologico a fluorescenza polarizzata (strumento TDx; Divisione di Diagnostica di Laboratorio della Abbott, Abbott Park, USA) usando dei reagenti Abbott. La sensibilità della titolazione era di 0,45 µg/dL. Un incremento di cortisolemia totale < 9 µg/dL dopo stimolazione con cosyntropin o, in assenza della stimolazione, una cortisolemia basale < 15 µg/dL venivano definiti come insufficienze surrenaliche relative.<sup>17</sup>

### Protocollo di trattamento

Nel deposito web della rivista Chest è riportato il protocollo di randomizzazione 2:1. Sebbene uno studio randomizzato 1:1 avrebbe richiesto, pur mantenendo la stessa potenza, meno pazienti rispetto a un disegno di randomizzazione 2:1, tale modalità è utile per acquisire conoscenze dalla risposta (positiva o negativa) di una nuova applicazione terapeutica. In 240 mL di una normale soluzione salina sono stati miscelati o metilprednisolone o una normale soluzione salina placebo e somministrati giornalmente tramite un'infusione continua di 10 mL/h e cambiati con una singola dose orale quando la nutrizione entrale veniva ristabilita. Una dose carico di 1 mg/Kg veniva seguita da un'infusione di 1 mg/Kg/die dal 1° al 14° giorno, di 0,5 mg/Kg/die dal 15° al 21° giorno, di 0,25 mg/Kg/die dal 22° al 25° giorno e di 0,125 mg/kg/die dal 26° al 28° giorno. Se il paziente veniva estubato tra il 1° e il 14° giorno, si passava direttamente al trattamento del 15° giorno riducendolo, poi, come stabilito dallo schema appena descritto.

Le linee guida per la gestione ventilatoria sono state disegnate inizialmente per limitare la pressione di plateau a un livello  $\leq 35$  cm H<sub>2</sub>O<sup>18</sup> e successivamente cambiate per adeguarle ai risultati

\*Dal Memphis Lung Research Program (Dr. Meduri, Ms. Carson, Ms. Gibson and Ms. Umberger), Baptist Memorial Hospital (Dr. Golden), Regional Medical Center (Dr. Freire), the Veterans Affairs Medical Center Memphis (Dr. Zaman), e St. Francis Hospital (Dr. Taylor), Memphis, USA.

Questo studio è stato finanziato dalla Baptist Memorial Health Care Foundation e dall'Assisi Foundation of Memphis.

Gli autori non hanno conflitti di interesse da dichiarare.

Manoscritto ricevuto il 22 agosto 2006; revisione accettata il 12 novembre 2006.

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

Corrispondenza: G. Umberto Meduri, MD, FCCP, Division of Pulmonary Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, University of Tennessee Health Science Center, 956 Court Ave, Room H316, Memphis, TN 38163; e-mail: [umeduri@utm.edu](mailto:umeduri@utm.edu)

(CHEST 2007; 131:954-963)

dell'ARDS network.<sup>19</sup> Se non controindicata, una fibrobroncoscopia diagnostica con BAL bilaterale è stata effettuata prima dell'entrata nello studio, e poi ogni 5 o 7 giorni.<sup>20</sup> Per la metodica di esecuzione del BAL e di raccolta delle secrezioni dalle basse vie aeree si sono seguite le linee guida stabilite.<sup>21</sup>

In conformità con i principi etici che guidano le ricerche cliniche nelle medicina critica (riviste da Luce e coll.<sup>22</sup>), abbiamo incorporato nel protocollo dei passaggi (riportati nel deposito web) per ottimizzare i benefici e per minimizzare i rischi dei partecipanti, tra cui la sorveglianza infettiva<sup>23</sup> e la non somministrazione di bloccanti neuromuscolari. Se il paziente non mostrava un miglioramento del LIS tra il 7° e il 9° giorno dello studio, il paziente usciva dal protocollo per essere sottoposto a terapia con metilprednisolone *open-label* (2 mg/Kg/die), secondo un protocollo precedentemente riportato<sup>9</sup> (consultare deposito web della rivista Chest), per la *unresolving* ARDS.

### Analisi statistica

Lo studio è stato analizzato come *intention-to-treat*. È stato condotto come trial clinico sequenziale a gruppi determinati da periodiche ispezioni dei dati raccolti, che valutavano di volta in volta la possibilità di continuare o la necessità di sospendere lo studio.<sup>24</sup> La prima differenza nel gruppo dei trattati era attesa entro i primi 7 giorni, e la variabile principale dell'outcome era il miglioramento del LIS entro il 7° giorno di studio. Per i pazienti che risultavano ancora intubati al 7° giorno, un miglioramento della funzionalità polmonare era stato definito come: (1) una riduzione del LIS  $\geq 1$  punto, e (2) un LIS  $\leq 2,0$  al 7° giorno (per chi era stato arruolato con un LIS  $\leq 2,9$ ) o  $\leq 2,5$  (per chi era stato arruolato con un LIS  $\geq 3,0$ ). Alla terza analisi (91 pazienti), c'è stata una significativa differenza nel miglioramento del LIS al 7° giorno (69,8% vs 35,7%;  $p = 0,002$ ; potenza 0,87). Tutti i calcoli statistici sono stati effettuati con un software (SAS System for Windows, versione 9.0; SAS Institute; Cary, USA). Le informazioni sull'analisi statistica sono disponibili sul deposito web.

## RISULTATI

La Figura 1 mostra la progressione delle fasi dello studio. I dati sono riportati come *intention-to-treat* per il gruppo metilprednisolone vs quello placebo. Durante il periodo di studio, il numero di pazienti reclutati ogni anno è stato: 10, 23, 25, 18, 11 e 4. Le caratteristiche di base di ogni gruppo all'entrata nello studio erano simili (Tabella 1),<sup>25,26</sup> con l'eccezione di una più alta frequenza, nel gruppo di controllo, di pazienti in shock catecolamino-dipendente. In un'analisi *per-protocol* (deposito web), la distribuzione di pazienti in shock catecolamino-dipendente era simile (20% vs 33%;  $p = 0,21$ ). Le disfunzioni d'organo extrapolmonari includevano quella cardiovascolare (57% vs 68%;  $p = 0,35$ ), renale (21% vs 25%;  $p = 0,70$ ), epatica (13% vs 24%;  $p = 0,33$ ) ed ematologica (16% vs 7%;  $p = 0,33$ ). Inizialmente, 63 pazienti ricevettero metilprednisolone e 28 il placebo. In molti pazienti, i criteri di ARDS persistente, definiti precedentemente da Ferguson e coll.,<sup>26</sup> erano già presenti alla 24<sup>a</sup> ora (Tabella 1).

Variazioni del LIS e dei livelli di PCR durante i primi 7 giorni dello studio sono mostrati in Figura 2. Entro il 7° giorno, la risposta dei due gruppi divergeva chiaramente; il gruppo trattato con metilprednisolone presentava una percentuale doppia di pazienti con un LIS ridotto di 1 punto (69,8% vs 35,7%;  $p = 0,002$ ) e con ventilazione spontanea senza neces-

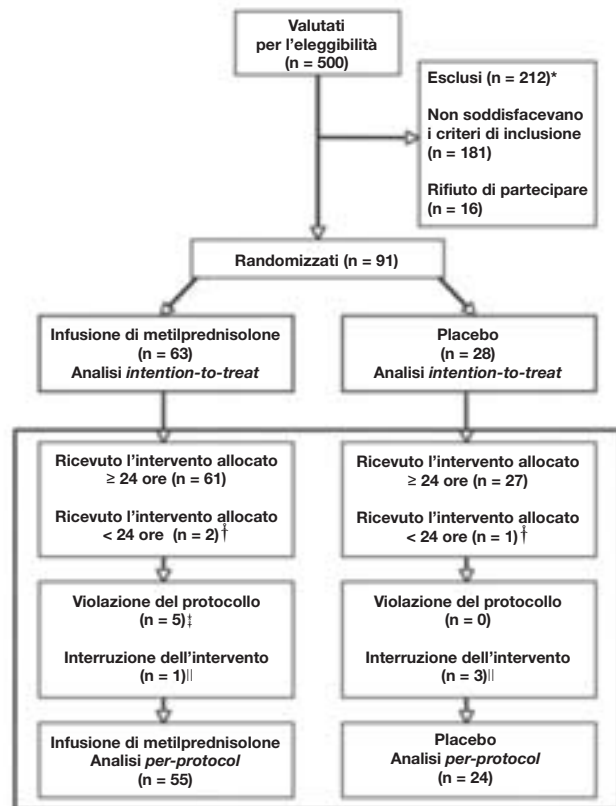


FIGURA 1. Diagramma di flusso della progressione dello studio. \*Criteri di esclusione (n = 212): tubercolosi attiva (n = 3), malattie richiedenti una dose equivalente a  $\geq 0,5$  mg/Kg/die di prednisolone (n = 75), ustioni estese (n = 3), positività HIV (n = 10), sanguinamento gastrointestinale (n = 18), neoplasie maligne con una mortalità attesa a 6 mesi  $>$  del 50% (n = 8), stato terminale o aspettativa di vita  $<$  3 mesi (n = 12), ricevente di trapianto d'organo (n = 8), mancato supporto totale del medico responsabile (n = 34), patologia epatica cronica in stadio avanzato (n = 22) e altri (n = 19). †Pazienti che hanno ricevuto il trattamento entro 24 h (tutti in stato di shock catecolamino-dipendente). Gruppo metilprednisolone: consenso ritirato nel giorno di entrata nello studio (n = 1) e arresto cardiaco entro 2 h dall'entrata nello studio (n = 1). Gruppo placebo: consenso ritirato (n = 1). ‡Violazione del protocollo (n = 5): dopo la randomizzazione, è risultato che 3 pazienti avevano dei criteri di esclusione: test per HIV, in attesa al momento dell'arruolamento, è risultato positivo (n = 1), recente trattamento con glucocorticoidi (n = 1) e stato terminale (n = 1, stato di shock refrattario al trattamento con catecolamine). Un paziente che necessitava di amputazione ha rifiutato le terapie aggressive e un paziente ha ricevuto una quantità del farmaco, per il protocollo di studio, basata sul peso corporeo espresso in libbre invece che in chilogrammi. || Sospensione dell'intervento. Gruppo metilprednisolone: un paziente ha avuto un arresto cardiaco con encefalopatia anossica entro le prime 24 h dall'entrata nello studio e si sono sospese le cure al 6° giorno di trattamento (stato di shock catecolamino-dipendente). Gruppo placebo: (n = 3, tutti in shock catecolamino-dipendente): due pazienti hanno continuato a mostrare la necessità di alte dosi di glucocorticoidi (trombocitopenia autoimmune e vasculite) e un paziente ha ritirato il consenso al 3° giorno dello studio.

sità di assistenza (54,0% vs 25,0%;  $p = 0,01$ ). Significative differenze sono state inoltre osservate per il rapporto  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ , il numero di giorni liberi dalla ventilazione meccanica e per il MODS score. La di-

**Tabella 1—Caratteristiche basali dei pazienti\***

Caratteristiche	Metilprednisolone (n = 63)	Placebo (n = 28)	Valore di p (n = 91)
Età, anni	50,1 ± 15,3	53,2 ± 15,3	0,38
Sesso maschile	34 (54,0)	13 (46,4)	0,51
Caucasici†	37 (58,7)	20 (71,4)	0,25
Punteggio APACHE III all'ingresso in UTI‡	60,2 ± 20,2	57,9 ± 21,0	0,63
Condizioni precipitanti ARDS§			
Polmoniti	26 (41,3)	12 (42,9)	0,89
Aspirazione di contenuto gastrico	13 (20,6)	5 (17,9)	0,76
Sepsi (extrapolmonare)	8 (12,7)	7 (25,0)	0,22
Altro	16 (25,4)	4 (14,3)	0,24
Causa diretta di ARDS	44 (71,0)	16 (59,3)	0,28
ARDS indotta da sepsi	42 (66,7)	19 (67,8)	0,91
Batteriemia	14 (22,2)	6 (21)	0,93
Shock catecolamino-dipendente	15 (23,8)	13 (46,4)	0,03
ARDS postchirurgica	22 (34,9)	12 (42,9)	0,47
LIS	3,21 ± 0,41	3,11 ± 0,41	0,27
PEEP, cm H <sub>2</sub> O	13 ± 5,0	11,2 ± 4,0	0,08
Rapporto PAO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>	118,4 ± 51,2	125,9 ± 38,6	0,44
MODS score  ¶	2,1 ± 0,8	2,2 ± 1,1	0,54
Livello di proteina C reattiva, mg/dL	25,0 ± 8,8	26,4 ± 10,1	0,55
Baseline cortisol level, µg/dL	21,9 ± 1,8	25,9 ± 1,8	0,21
Insufficienza surrenalica	16 (25,4)	7 (25,0)	0,88
ARDS persistente a 24 h#	44 (77,2)	21 (84)	0,49

\*I dati sono presentati come media ± DS o come N. (%). All'entrata nello studio, i livelli di proteina C reattiva erano disponibili in 80 pazienti (n = 56 vs 24) e i dati completi per l'APACHE III non erano disponibili per 3 pazienti (2 del gruppo metilprednisolone e 1 del gruppo placebo).

†Tranne uno (ispanico), tutti i rimanenti 34 pazienti erano di razza africana.

‡Gli score possono variare da 0 a 299, con i punteggi più elevati indicanti malattie più gravi.<sup>25</sup>

§Riportate le sorgenti di infezione extrapolmonare. Gruppo metilprednisolone: endocardite, infezioni correlate ai cateteri, accesso extra-addominale, accesso pancreatico, urosepsi (n = 2), peritonite e altro. Gruppo placebo: endocardite, perforazione intestinale (n = 2), endometrite, fascite necrotizzante, infezione della ferita e altro. Sono state riportate altre condizioni precipitanti l'ARDS: gruppo metilprednisolone (n = 16): pancreatite acuta (n = 3), multiple trasfusioni di sangue (n = 3), complicazioni dopo chirurgia di bypass coronarico (n = 2), semi-annegamento (n = 2), shock emorragico, sindrome toracica acuta (sickle-cell), distacco di placenta, complicazioni post-partum e altre (n = 2). Gruppo placebo: infarto miocardico acuto, aneurisma dissecante dell'aorta, ischemia mesenterica e altre. Mortalità ospedaliera per le condizioni precipitanti l'ARDS (metilprednisolone vs placebo): infezione polmonare (n = 5; 21% vs n = 6; 60%), aspirazione di contenuto gastrico (n = 2, 18% vs n = 1, 20%), sepsi di origine extrapolmonare (n = 3; 50% vs n = 2; 29%) e altre (n = 1; 7% vs n = 0; 0%). Sono state riscontrate morti intra-ospedaliere associate a sepsi extrapolmonari. Gruppo metilprednisolone: urosepsi, peritonite ed endocardite. Gruppo placebo: fascite necrotizzante e infezione della ferita.

||Vedere il testo per la definizione di LIS, MODS score e insufficienza surrenalica. Le componenti del LIS sono riportate per il gruppo metilprednisolone vs quello placebo: compliance statica (30,2 ± 8,0 cm H<sub>2</sub>O vs 29,6 ± 8,0 cm H<sub>2</sub>O; p = 0,74) e punteggio della radiografia del torace (3,90 ± 0,30 vs 3,89 ± 0,31; p = 0,87). Il volume corrente somministrato era simile tra i 2 gruppi (668 ± 157 ml vs 658 ± 141 ml; p = 0,8).

¶Se un componente del MODS score è andato perso al momento dell'entrata nello studio, il MODS score è stato determinato quando, entro 24 h, tale componente dello score è stata disponibile. I MODS score non attribuiti sono stati 1,97 ± 0,8 vs 2,14 ± 1,1 (p = 0,46).

#I criteri di ARDS persistente a 24 h sono stati definiti come un rapporto PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 200 a una PEEP standardizzata dalla gestione ventilatoria.<sup>26</sup> Inclusi 82 pazienti (n = 57 vs 25) con valori emogasanalitici disponibili al 1° giorno.

sfunzione di un singolo organo entro il 7° giorno era composta da quella polmonare (40% vs 74%; p = 0,004), cardiovascolare (12% vs 37%; p = 0,006), renale (18% vs 37%; p = 0,06), epatica (9% vs 30%; p = 0,03) ed ematologica (13% vs 15%; p = 1,00). Il miglioramento entro il 7° giorno correlava con la sopravvivenza durante lo stesso periodo (R = 0,41; p < 0,001) e con la sopravvivenza ospedaliera (R = 0,59; p < 0,001). La mortalità entro il 7° giorno per i pazienti in shock catecolamino-dipendente era simile (80% vs 76,9%). Quelli con un'insufficienza surrenalica relativa hanno avuto una minor risposta al metilprednisolone (50% vs 80%; p = 0,05); mentre tra i soggetti del gruppo di controllo, l'insufficienza surrenalica influenzava la percentuale di miglioramento (14% vs 47%; p = 0,19); tuttavia, questi nu-

meri sono risultati troppo piccoli per poter determinare una differenza statisticamente significativa.

La sorveglianza infettiva ha permesso di identificare 22 infezioni nosocomiali in 19 pazienti entro il 7° giorno dello studio. Nei pazienti trattati con metilprednisolone, 7 su 13 infezioni (54%) sono state identificate in assenza di febbre; 2 polmoniti associate al ventilatore (VAP), 3 infezioni correlate ai cateteri, 1 infezione del tratto urinario e 1 infezione della ferita. I pazienti trattati hanno mostrato un trend di ridotta incidenza di VAP (p = 0,06).

Tra il 7° e il 9° giorno, 14 pazienti non avevano i criteri predefiniti per il miglioramento nel LIS (8% vs 36%; p = 0,002) e hanno quindi ricevuto metilprednisolone *open-label* (2 mg/Kg/die) per la *unresolving* ARDS.<sup>9</sup> Di 15 pazienti del gruppo controllo

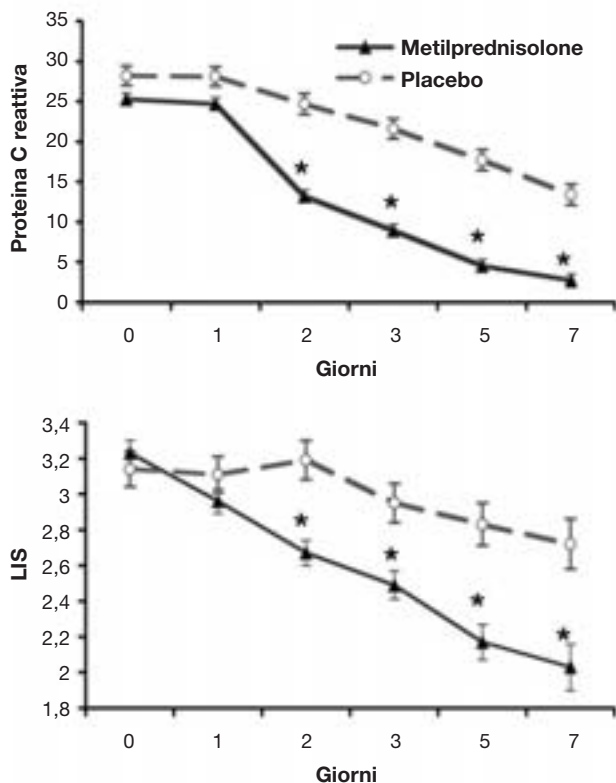


FIGURA 2. Cambiamenti nei livelli di proteina C reattiva e nel LIS durante i primi 7 giorni dalla randomizzazione dei pazienti a metilprednisolone (n = 63) o placebo (n = 28). \*p < 0,001.

sottoposti ancora a ventilazione meccanica al 9° giorno, 5 avevano i criteri per un miglioramento nel LIS, mentre i 10 che non presentavano tale miglioramento hanno ricevuto metilprednisolone *open-label* (2 mg/Kg/die).

Come mostrato nella Tabella 3, il gruppo di trattamento ha avuto una significativa riduzione nella durata della ventilazione meccanica e della degenza e nella mortalità in terapia intensiva; è stato osservato anche un trend significativo di riduzione nella mortalità ospedaliera (p = 0,07). La mortalità in terapia intensiva per i pazienti in shock catecolamino-dipendente è stata del 73% vs 46% (p = 0,24), e per quelli senza shock dell'81% vs 67% (p = 0,29). Nell'analisi *per-protocol* (deposito web), la mortalità in terapia intensiva per i pazienti in shock catecolamino-dipendente era del 90% vs 71% (p = 0,07). Per quanto riguarda i sopravvissuti, il gruppo trattato ha avuto una significativa riduzione nella durata della ventilazione meccanica [mediana, 5,5 giorni (range, da 4 a 8,5 giorni) vs 9,5 giorni (range, da 6 a 20 giorni); p = 0,004], della degenza in terapia intensiva [mediana, 7,5 giorni (range, da 6 a 12 giorni) vs 16 giorni (range, da 9,5 a 25,5 giorni); p = 0,001] e della degenza ospedaliera [mediana 14 giorni (range, da 10 a 20 giorni) vs 30 giorni (range, da 13,5 a 61,5 giorni); p = 0,005]. Le Figure 3 e 4 (curve di Kaplan-Meier) mostrano, rispettivamente, la probabilità stimata di continuare la ventilazione meccanica e di sopravvivenza. Dopo il 14° giorno di studio, 3 pazienti (5%)

del gruppo trattato e 10 (36%) di quello di controllo erano ancora ventilati meccanicamente (p < 0,0001). L'incidenza di mortalità al 2°, 6° e 12° mese è stata rispettivamente 76% vs 61% (p = 0,13), 67% vs 46% (p = 0,07) e 63,5% vs 46% (p = 0,13).

La Tabella 4 riporta le complicanze e le infezioni osservate durante il trattamento. Durante tale periodo sono state eseguite 135 broncoscopie con BAL: 83 al momento dell'entrata nello studio, 21 durante la prima settimana e 31 dopo il 7° giorno. I pazienti trattati hanno avuto una significativa riduzione nell'incidenza di infezioni (p = 0,0002). Sempre in questo gruppo, dei 27 episodi infettivi sviluppatasi dopo il 7° giorno, 16 (60%) sono stati identificati in assenza di febbre: 3 VAP, 3 infezioni correlate ai cateteri, 4 infezioni del tratto urinario, 2 infezioni intra-addominali, 2 batteriemie primarie, 1 sinusite e 1 infezione da altre cause. Tre dei 5 pazienti con debolezza muscolare (Tabella 4) sono stati sottoposti a VM per più di 10 giorni; i pazienti del gruppo di controllo hanno ricevuto metilprednisolone *open-label* per l'ARDS refrattaria. Uno dei 5 pazienti, del gruppo trattamento, con debolezza neuromuscolare non è sopravvissuto.

## DISCUSSIONE

Questo è il primo studio controllato randomizzato che valuta l'efficacia e la sicurezza della somministrazione prolungata di basse dosi di metilprednisolone durante le fasi precoci dell'ARDS. Con esso si è testato un modello fisiopatologico che considera la sregolazione della risposta infiammatoria sistemica il centro patogenetico dell'ARDS,<sup>1</sup> e si è valutato l'effetto del trattamento con basse dosi di glucocorticoidi sulla risposta biologica e fisiologica legata all'infiammazione. Si è considerato il LIS come marcatore indiretto dell'infiammazione polmonare, mentre per l'infiammazione sistemica sono stati presi, come marcatori, la PCR e il MODS score. I risultati del nostro lavoro supportano l'ipotesi iniziale che la *downregulation* dell'infiammazione sistemica ottenuta con l'inizio precoce di un trattamento prolungato con glucocorticoidi accelera la risoluzione della disfunzione d'organo polmonare che si verifica nell'ARDS. I risultati dell'analisi *intention-to-treat* e *per-protocol* (deposito web) sono apparsi simili.

La risposta all'infusione prolungata di metilprednisolone al dosaggio di 1 mg/Kg/die, entro il 7° giorno di studio, è stata notevole, con una percentuale doppia di pazienti randomizzati nel braccio trattamento che hanno raggiunto l'end-point primario di riduzione di 1 punto del LIS e del raggiungimento di una ventilazione spontanea senza necessità di assistenza. I pazienti trattati hanno avuto una significativa riduzione dei livelli di PCR e, in confronto ai pazienti del gruppo controllo, un LIS e un MODS score significativamente più bassi, oltre a un maggior numero di giorni liberi da ventilazione. Dopo il 7° giorno, il confronto tra i due gruppi è stato reso

**Tabella 2—Misure di outcome al 7° giorno di studio\***

Variabili	Metilprednisolone (n = 63)	Placebo (n = 28)	Rischio relativo (Intervallo di confidenza al 95%) (n = 91)	Valore di p
Estubati o con una riduzione nel LIS $\geq 1$ punto	44 (69,8)	10 (35,7)	1,96 (1,16–3,30)	0,002
Pazienti che respirano senza assistenza	34 (54,0)	7 (25,0)	2,16 (1,09–4,26)	0,01
LIS† (media $\pm$ ES)	2,14 $\pm$ 0,12	2,68 $\pm$ 0,14		0,004
Rapporto PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> nei pazienti ventilati meccanicamente	256 $\pm$ 19	179 $\pm$ 21		0,006
PEEP, cm H <sub>2</sub> O	10,1 $\pm$ 4,6	12,9 $\pm$ 5,3		0,10
Giorni liberi da ventilazione meccanica‡	2,2 $\pm$ 2,1	1,1 $\pm$ 1,9		0,02
Punteggio MODS†§	0,90 $\pm$ 1,1	1,9 $\pm$ 1,4		0,002
Pazienti con punteggio MODS > 1	33 (54,1)	23 (85,2)	0,64 (0,48–0,84)	0,005
Livello di proteina C reattiva, mg/dL	2,9 $\pm$ 4,1	13,1 $\pm$ 6,8		< 0,0001
Livello di cortisolo, $\mu$ g/dL	5,7 $\pm$ 2,1	18,0 $\pm$ 1,6		< 0,0001
Pazienti con nuova infezione	10 (15,9)	8 (28,6)	0,56 (0,25–1,26)	0,16
Pazienti con polmonite associata al ventilatore	4 (6,4)	6 (21,4)	0,30 (0,09–0,97)	0,06
Sopravvissuti	56 (88,9)	22 (78,6)	1,13 (0,92–1,40)	0,21
Pazienti con <i>unresolving</i> ARDS trattati con metilprednisolone <i>open-label</i> a 2 mg/kg/die¶	5 (7,9)	10 (35,7)	0,22 (0,08–0,59)	0,002

\*I dati sono presentati come media  $\pm$  DS e come N. (%) se non altrimenti indicato.

†I valori di LIS, rapporto PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> e PEEP dei pazienti in ventilazione meccanica al 7° giorno di studio. Le varie componenti del LIS vengono riportate per il gruppo metilprednisolone vs quello placebo: compliance statica (33,9  $\pm$  11,5 cm H<sub>2</sub>O vs 31,9  $\pm$  17,7 cm H<sub>2</sub>O; p = 0,69) e per il punteggio della radiografia del torace (3,0  $\pm$  1,3 vs 3,4  $\pm$  1,1; p = 0,26). Il numero di giorni senza ventilazione è stato definito come il numero di giorni in cui un paziente ha respirato senza assistenza, se tale periodo è durato per più di 48 h consecutive. Se il paziente è deceduto prima del 28° giorno, questo parametro ha assunto il valore 0.

‡Se il valore del MODS è andato perso al 7° giorno di studio, tale score è stato attribuito usando gli ultimi valori disponibili. I punteggi MODS non attribuiti sono stati 0,6  $\pm$  0,8 vs 1,3  $\pm$  0,9 (p = 0,007).

§Tre pazienti del gruppo trattamento e 1 del controllo hanno avuto 2 episodi infettivi. Infezioni extrapolmonari (metilprednisolone vs placebo) incluse infezioni delle vie urinarie (n = 3 vs 1), infezioni correlate ai cateteri (n = 4 vs 0), ascessi intra-addominali (n = 0 vs 1), batteriemie primarie (n = 0 vs 1), sinusiti (n = 1 vs 0) e infezioni della ferita (n = 1 vs 0).

||Se il LIS non migliorava tra il 7° e il 9° giorno di studio, il paziente usciva dal braccio dello studio per ricevere la terapia con metilprednisolone *unblinded* (2 mg/Kg/die) per la *unresolving* ARDS, seguendo lo schema di un protocollo precedentemente riportato.<sup>9</sup>

**Tabella 3—Durata della ventilazione meccanica e del ricovero in terapia intensiva; mortalità in terapia intensiva e ospedaliera\***

Variabili	Metilprednisolone (n = 63)	Placebo (n = 28)	Rischio relativo (Intervallo di confidenza al 95%) (n = 91)	Valore di p
Durata della ventilazione meccanica†	5 (3–8)	9,5 (6–19,5)		0,002
Giorni liberi da ventilazione meccanica fino al giorno 28‡	16,5 $\pm$ 10,1	8,7 $\pm$ 10,2		0,001
Durata della degenza in UTI, giorni	7 (6–12)	14,5 (7–20,5)		0,007
Sopravvissuti all'ammissione in UTI	50 (79,4)	16 (57,4)	1,39 (0,98–1,96)	0,03
Durata della degenza in ospedale, giorni	13,0 (8–21)	20,5 (10,5–40,5)		0,09
Sopravvissuti all'ammissione in ospedale	48 (76,2)	16 (57,1)	1,33 (0,94–1,89)	0,07

\*I dati sono presentati come media  $\pm$  DS e come N. (%); se non altrimenti indicato.

†I pazienti rimasti in ventilazione meccanica al 14° e al 21° giorno di studio (metilprednisolone vs placebo) sono stati, rispettivamente, 4 (6,4%) vs 12 (42,9%) [p < 0,001] e 3 (4,7%) vs 4 (14,2%) [p = 0,20].

‡Il numero di giorni liberi dalla ventilazione è stato definito come il numero di giorni in cui un paziente ha respirato senza assistenza, se tale periodo è durato per più di 48 h consecutive. Se il paziente è deceduto prima del 28° giorno, questo parametro ha assunto il valore 0.

meno pulito dal fatto che 10 dei 15 pazienti del gruppo di controllo (67%), essendo ancora in ventilazione meccanica, hanno ricevuto metilprednisolone *open-label* (2 mg/Kg/die) per la *unresolving* ARDS. I pazienti del braccio trattamento hanno avuto una significativa riduzione nella durata della ventilazione meccanica e della degenza in terapia intensiva. Il miglioramento al 7° giorno non è stato influenzato significativamente dallo squilibrio iniziale dato dalla diversa proporzione di pazienti in shock catecola-

mino-dipendente e correla con la sopravvivenza in terapia intensiva e ospedaliera. La differenza di sopravvivenza osservata durante l'ospedalizzazione si è mantenuta anche a 1 anno di distanza.

La *downregulation* innata o trattamento-indotta è importante per la risoluzione della sepsi e dell'ARDS.<sup>1</sup> Tutti gli studi randomizzati sulla sepsi<sup>11,17,27-29</sup> e sull'ARDS<sup>8,12,13,19</sup> con risultati positivi hanno riportato una significativa riduzione nel tempo dei livelli circolanti di citochine infiammatorie e/o di PCR. I glu-

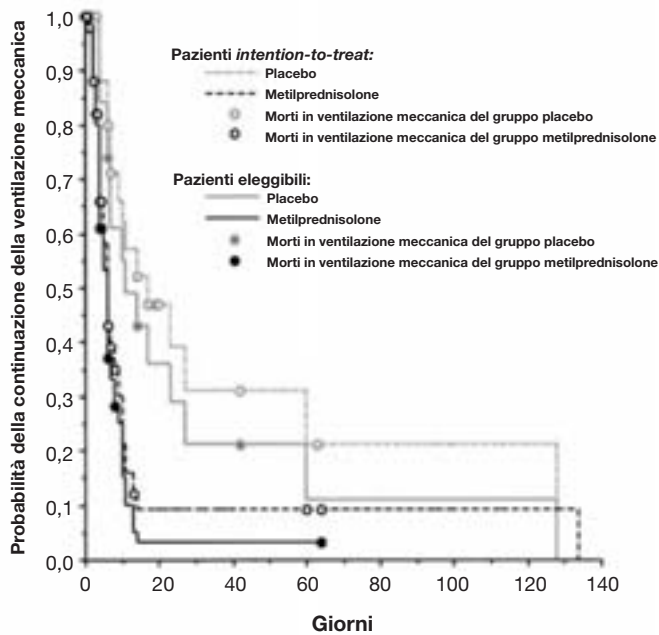


FIGURA 3. Stime di probabilità secondo Kaplan-Meier per la continuazione della ventilazione meccanica per i pazienti randomizzati a metilprednisolone o placebo per i pazienti *intention-to-treat* ed eleggibili. I valori di *p* della scala logaritmica Kaplan-Meier per le curve di *intention-to-treat* e di piena eleggibilità sono, rispettivamente, 0,001 e  $< 0,001$ . Le linee nere rappresentano il gruppo metilprednisolone, quelle grigie il gruppo placebo. Le linee tratteggiate rappresentano gli *intention-to-treat* ( $n = 91$ ), quelle continue i pazienti eleggibili ( $n = 72$ ). I pallini pieni e vuoti rappresentano l'interruzione della ventilazione meccanica per i decessi avvenuti durante la ventilazione meccanica.

cocorticoidi, come effettori ultimi dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, sono i più importanti anti-infiammatori fisiologici,<sup>30</sup> dato che vanno a interessare centinaia di geni coinvolti nell'omeostasi stress-correlata.<sup>31</sup> A livello cellulare, i glucocorticoidi esercitano il loro effetto con l'attivazione citoplasmatica delle *heat-protein* dello shock, legate ai recettori per i glucocorticoidi, che a loro volta interagiscono con il fattore nucleare- $\kappa$ B attivato per impedirne il legame col DNA e la conseguente attività di trascrizione.<sup>30</sup> Usando un modello di infiammazione sistemica *in vivo*, abbiamo riportato che i leucociti del sangue periferico analizzati su prelievi seriati nel tempo durante un trattamento prolungato con metilprednisolone per la *unresolving* ARDS, mostravano un progressivo incremento del legame citoplasmatico del recettore per i glucocorticoidi con il fattore nucleare- $\kappa$ B, e una concomitante riduzione del legame del fattore nucleare- $\kappa$ B con il DNA e della trascrizione del TNF- $\alpha$  e dell'interleuchina 1 $\beta$ .<sup>8</sup> Questi meccanismi hanno fornito evidenze del meccanismo determinante l'efficacia farmacologica del metilprednisolone nell'ARDS.

Il dosaggio e la durata della somministrazione sono variabili fondamentali che influenzano in maniera considerevole la risposta all'intervento farmacologico e devono essere tenute in considerazione nel disegnare uno studio e nell'analisi della letteratura.<sup>32</sup>

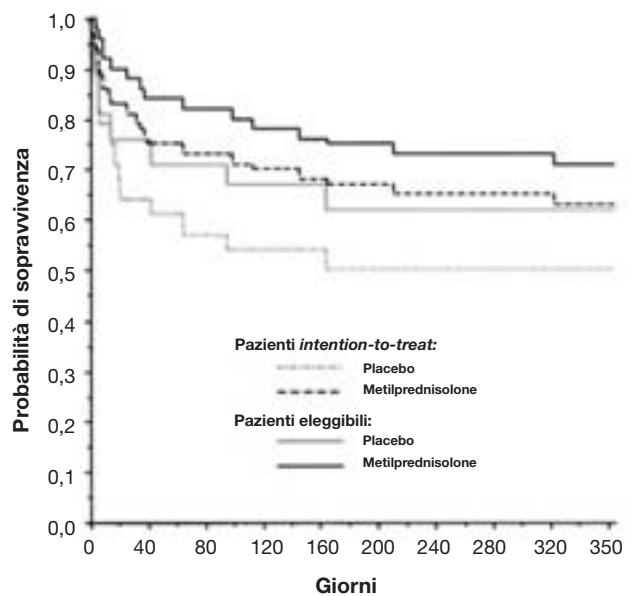


FIGURA 4. Curve di sopravvivenza per i pazienti randomizzati al trattamento con metilprednisolone rispetto al placebo per *intention-to-treat* ( $n = 91$ ) e per pazienti eleggibili ( $n = 72$ ). I valori di *p* della scala logaritmica Kaplan-Meier per le curve di *intention-to-treat* e di piena eleggibilità sono, rispettivamente, 0,06 e 0,13. Le linee nere rappresentano il gruppo metilprednisolone, quelle grigie il gruppo placebo. Dati sulla sopravvivenza a 1 anno con *intention-to-treat* (linee tratteggiate) di 91 pazienti randomizzati nel gruppo metilprednisolone ( $n = 63$ ) vs placebo ( $n = 28$ ): a 7 giorni 88,9% vs 78,6% ( $p = 0,20$ ); a 28 giorni, 81% vs 64,3% ( $p = 0,09$ ); a 60 giorni, 76,2% vs 60,7% ( $p = 0,13$ ); a 6 mesi, 66,7% vs 46,4% ( $p = 0,07$ ); e a 1 anno, 63,5% vs 46,4% ( $p = 0,13$ ). Dati sulla sopravvivenza a 1 anno di 72 pazienti pienamente eleggibili (linee continue) randomizzati nel gruppo metilprednisolone ( $n = 51$ ) vs placebo ( $n = 21$ ): a 7 giorni, 96,1% vs 81% ( $p = 0,06$ ); a 28 giorni, 88,2% vs 76,4% ( $p = 0,20$ ); a 60 giorni, 86,3% vs 71,4% ( $p = 0,14$ ); a 6 mesi, 74,5% vs 57,1% ( $p = 0,15$ ); e a 1 anno, 70,6% vs 57,1% ( $p = 0,27$ ).

Il disegno del nostro studio differisce da uno precedente<sup>6</sup> che, valutando una dose giornaliera di metilprednisolone di 120 mg/Kg con una durata di somministrazione di 24 h, ha ottenuto risultati negativi. In studi sulla sepsi, è stata riportata una relazione lineare<sup>33</sup> tra la dose e/o la durata del trattamento e la sopravvivenza ( $p = 0,02$ ), con una sopravvivenza aumentata nei pazienti trattati più a lungo e con più basse dosi, rispetto a quelli trattati per brevi periodi con più alte dosi che hanno, invece, mostrato una mortalità aumentata. Inoltre, la terapia con metilprednisolone ad alte dosi (da 15 a 30 mg/Kg/die), ma non quella a basse dosi, è stata associata a uno stato immunosoppressivo misurabile.<sup>28,34</sup>

Nell'ARDS, l'emivita del metilprednisolone (1 mg/Kg) varia tra 3,8 e 7,2 h, con un effetto estremamente ridotto (indipendente rispetto alla dose) atteso dopo la 24<sup>a</sup> ora ed entro la 36<sup>a</sup> ora.<sup>28,34,35</sup> La letteratura clinica e sperimentale sostiene il concetto che la durata dell'esposizione ai glucocorticoidi è cruciale per ottenere una regolazione della produzione di citochine e, di conseguenza, dei benefici terapeutici dimostrabili.<sup>28,36</sup> In modelli sperimentali di ALI

**Tabella 4—Complicanze osservate durante lo studio\***

Variabili	Metilprednisolone (n = 63)	Placebo (n = 28)	Rischio relativo (Intervallo di confidenza al 95%) (n = 91)	Valore di p
Pazienti con una nuova infezione dopo l'entrata nello studio, N. (%)	27 (42,9)	17 (60,7)	0,49 (0,20–1,20)	0,17
Totale nuove infezioni, N. †	40	40		0,0002
Polmoniti	9	16		0,004
Sinusiti	3	0		
Infezioni correlate ai cateteri	8	5		0,56
Infezioni delle vie urinarie	8	8		0,10
Infezione intra-addominale‡	3	4		0,13
Batteriemia (primaria)	5	5		0,19
Candidemia (primaria)§	2	1		0,93
Altro	2	1		0,93
Pneumotorace¶	5 (7,9)	6 (21,4)	0,37 (0,12–1,11)	0,09
Debolezza neuromuscolare#	4 (6,4)	1 (3,6)	1,78 (0,21–15,20)	1,0
Iperglicemia richiedente insulina	45 (71,4)	18 (64,3)	1,11 (0,81–1,53)	0,50
Altre complicanze**	3 (4,8)	0 (0)	3,17 (0,17–59,43)	0,55

\*I dati sono presentati come media  $\pm$  DS e come N. (%) se non altrimenti indicato. I valori sono riportati per i pazienti eleggibili.

†È stata valutata la bontà statistica del test  $\chi^2$ . Dati 80 casi totali di infezione, il numero osservato di infezioni (40 vs 40) è stato comparato con il numero atteso (52,2 vs 24,8) considerata la proporzione di pazienti in ciascun gruppo di trattamento. Sono state osservate meno infezioni rispetto a quelle attese nel gruppo metilprednisolone. La specificità delle infezioni è stata espressa come infezioni osservate in ogni gruppo di trattamento rispetto al numero totale di infezioni. Sei degli 80 casi di infezione riscontrati non hanno mostrato gli inequivocabili criteri prestabiliti (vedere il testo per la spiegazione): VAP (n = 1), sinusite (n = 2) e infezioni delle vie urinarie (n = 3); tutti questi casi sono avvenuti in pazienti randomizzati al metilprednisolone. Numero di infezioni sviluppatesi a intervalli di tempo diversi, nei pazienti randomizzati al metilprednisolone: dal 2° al 7° giorno, n = 13; dal 7° al 14° giorno, n = 12; dal 14° al 21° giorno, n = 7; dal 21° al 28° giorno, n = 3. Tra i 15 pazienti trattati con placebo sottoposti a ventilazione meccanica dopo il 7° giorno, si sono sviluppate infezioni in 3 dei 5 pazienti che non hanno richiesto il trattamento con metilprednisolone *open-label* per la *unresolving* ARDS e in 8 di 10 che invece lo hanno richiesto. Nel primo gruppo, i 3 pazienti hanno avuto 5 episodi infettivi: 1 VAP, 1 infezione correlata ai cateteri, 2 infezioni del tratto urinario e 1 infezione intra-addominale. Nel secondo gruppo, 2 pazienti hanno avuto un episodio infettivo entro 24 h dall'inizio del trattamento con metilprednisolone *open-label* (una batteriemia e una infezione correlata ai cateteri); 6 pazienti hanno avuto 15 episodi infettivi durante il trattamento con metilprednisolone *open-label* (VAP, n = 8; infezione correlata ai cateteri, n = 2; batteriemia, n = 2; candidemia, n = 1; infezioni del tratto urinario, n = 1; accesso extra-addominale, n = 1) e 3 pazienti hanno avuto 9 episodi infettivi dopo la fine di tale trattamento (dal 42° al 78° giorno dello studio) (VAP, n = 1; infezione correlata ai cateteri, n = 2; batteriemia, n = 1; infezioni delle vie urinarie, n = 3; infezione intra-addominale, n = 2).

‡Infezioni intra-addominali si sono verificate in 2 pazienti di ciascun gruppo; 3 di 4 pazienti hanno avuto 2 episodi separati l'uno dall'altro da almeno 10 giorni. Il timing di infezione per i pazienti randomizzati al gruppo metilprednisolone è stato: giorni 16 e 27 in un paziente, e giorno 21 per l'altro. Il timing di infezione per i pazienti randomizzati al gruppo placebo è stato il giorno 6 e 16 in un paziente che non ha richiesto il trattamento con metilprednisolone *open-label*, e i giorni 42 e 54 per un paziente che ha ricevuto, a partire dal 7° giorno dello studio, 32 giorni di metilprednisolone *open-label*.

§Candidemia è stata riscontrata in un paziente per ciascun gruppo. Il paziente del gruppo metilprednisolone ha avuto 2 episodi, al 20° e al 27° giorno di studio. Il paziente del gruppo placebo ha avuto un episodio al giorno 15 di studio, 8 giorni dopo l'inizio del trattamento con metilprednisolone *open-label* per la *unresolving* ARDS.

¶Gruppo metilprednisolone: infezione della ferita ed endocardite; gruppo placebo: accesso extra-addominale.

¶La durata media della ventilazione meccanica in pazienti con e senza pneumotorace è stata  $29,7 \pm 25,7$  giorni vs  $7,8 \pm 3,7$  giorni (p = 0,09).

#3 dei 5 pazienti con debolezza neuromuscolare hanno ricevuto ventilazione meccanica per più di 10 giorni (27, 64 e 134 giorni) e uno di essi non è sopravvissuto (randomizzato al metilprednisolone). Il solo paziente del gruppo di controllo che non aveva mostrato un miglioramento del LIS ha ricevuto metilprednisolone *open-label* per la *unresolving* ARDS.

\*\*Pancreatici, n = 2; sanguinamento gastrointestinale con necessità di trasfusione, n = 1.

si è visto che la somministrazione di glucocorticoidi è capace, se il trattamento è prolungato, di diminuire l'edema e la formazione di collagene a livello polmonare, mentre una sospensione precoce della stessa non permette di vedere gli stessi effetti positivi.<sup>37-39</sup> In pazienti con *unresolving* ARDS, la sospensione prematura della somministrazione di metilprednisolone è stata associata con un deterioramento fisiologico<sup>10,13,40,41</sup> reversibile efficacemente con la ripresa del trattamento.<sup>40,41</sup> Nel recente lavoro ARDS network,<sup>13</sup> l'ampio beneficio che ha dimostrato avere il trattamento con metilprednisolone sulla *unresolving* ARDS [27% di riduzione del rischio relativo (RR) per la mortalità, 10 giorni di riduzione nella durata

della ventilazione meccanica (p = 0,006)], veniva parzialmente perso se il farmaco era sospeso precocemente (entro 4 giorni dall'estubazione) e tale evento è stato responsabile, molto probabilmente, dell'alta incidenza di re-intubazioni osservata (9% vs 28%; p = 0,006).

Fin dal 1950, si era notato che una seria minaccia per la dimissione dalla terapia intensiva dei pazienti trattati in modo prolungato con glucocorticoidi era rappresentata dall'incapacità dei clinici di riconoscere le infezioni in presenza di una debole risposta febbrile.<sup>42,43</sup> In un nostro studio precedente,<sup>9</sup> 4 dei 9 casi di polmonite sono stati identificati con broncoscopie di sorveglianza che si eseguivano in pa-

zienti trattati in assenza di febbre. In questo studio, 23 dei 40 casi di infezioni nosocomiali (56%), incluse 5 delle 10 VAP osservate, sono stati identificati in pazienti trattati e senza febbre grazie alla sorveglianza infettiva messa in atto. Tali risultati sottolineano la necessità di una stretta sorveglianza infettiva nella gestione di pazienti sottoposti per lungo tempo a terapia con glucocorticoidi.<sup>32</sup> Tra i 73 pazienti (inclusi 10 del gruppo di controllo che non mostravano miglioramenti) che hanno ricevuto metilprednisolone, 3 (4%) hanno mostrato una prolungata debolezza muscolare e un difficile svezzamento dal ventilatore. Tale percentuale d'incidenza è minore rispetto a quella riportata nello studio dell'ARDS network<sup>13</sup> ed è probabilmente da attribuire alla bassa dose di metilprednisolone utilizzata e al limitato ricorso ai bloccanti neuromuscolari.

Molti dei risultati positivi di questo studio sono simili a quelli riportati in studi randomizzati che hanno valutato l'effetto dell'uso prolungato di glucocorticoidi nell'ALI e nell'ARDS. Il miglioramento degli scambi gassosi e la riduzione della durata della ventilazione meccanica sono stati già precedentemente riportati per pazienti con ALI,<sup>11</sup> con ARDS causata da uno stato di shock settico,<sup>12</sup> e con *unresolving* ARDS.<sup>9,13</sup> Entrambi gli studi<sup>10,13</sup> sulla *unresolving* ARDS hanno mostrato che una precoce introduzione di una prolungata terapia con metilprednisolone si associa ad un'alta frequenza di miglioramenti clinici. Tuttavia, nello studio ARDS network,<sup>29</sup> un grande squilibrio nelle caratteristiche di partenza dei pazienti randomizzati dopo il 14 giorno (età, sesso, polmonite, trauma, creatininemia, APACHE III, compliance e LIS) ha probabilmente determinato la minore mortalità nel gruppo di controllo (8% vs 36%). In uno studio di Lee e coll.,<sup>44</sup> il trattamento prolungato con metilprednisolone (2 mg/Kg/die) in pazienti con ARDS precoce seguita a intervento di chirurgia toracica, è stato associato a una riduzione significativa della durata della ventilazione meccanica, della degenza in terapia intensiva e della mortalità ospedaliera rispetto ai pazienti di controllo.

La riduzione della PCR osservata durante il trattamento è comparabile a quella riportata per i pazienti con polmonite comunitaria e ALI,<sup>11</sup> ed è simile alla diminuzione dell'infiammazione sistemica mostrata in altri studi randomizzati.<sup>9,12,13</sup> La risoluzione della disfunzione cardiaca è in accordo con gli effetti benefici di un trattamento prolungato con glucocorticoidi nello shock reversibile in pazienti settici.<sup>33</sup> In accordo con i report sulla sepsi<sup>33</sup> e sulla *unresolving* ARDS,<sup>8,13</sup> tale trattamento non è associato a un rischio aumentato di infezioni, e i nostri dati aggiungono rilevanza clinica sulla conoscenza del ruolo di potenziatori immunitari che i glucocorticoidi hanno a basse dosi.<sup>28,45</sup>

I limiti dello studio sono da attribuire principalmente al ridotto numero di pazienti studiati e allo sbilanciamento tra quelli con shock catecolaminodipendente che possono avere introdotto un errore nella stima dell'effetto del trattamento sulla morta-

lità; è necessario uno studio randomizzato sufficientemente numeroso per supportare i risultati sulla mortalità ottenuti con questo studio. Ulteriori limiti includono quelli già precedentemente riportati per lo score radiologico del torace in pazienti con ARDS,<sup>46</sup> il non aver inserito procedure di svezzamento e il non aver controllato strettamente l'attuazione del protocollo di ventilazione.

In conclusione, i risultati di questo studio forniscono l'evidenza che la *downregulation* della risposta infiammatoria sistemica nell'ARDS, ottenuta con il trattamento con glucocorticoidi, è associata a un significativo miglioramento della disfunzione d'organo polmonare ed extrapolmonare, oltre che a una riduzione della durata della ventilazione meccanica e della degenza in terapia intensiva. Il costo approssimativo di 28 giorni di terapia è di 240 \$. Un ampio studio randomizzato è necessario per confermare i risultati di questo sulla mortalità. In un eventuale studio futuro, ci raccomandiamo di inserire una stratificazione dei pazienti per la classe di shock al momento dell'entrata nello studio e uno stretto controllo di attuazione del protocollo di ventilazione e di svezzamento.

RINGRAZIAMENTI: Questo lavoro è dedicato alla memoria di una nostra paziente, Sharon Johnson, instancabile sorgente di ispirazione e di amore. Siamo riconoscenti ai Dottori Scott Sinclair, Harnold Dickson e David Armbruster per la revisione critica dello scritto. Desideriamo ricordare il supporto dato dai colleghi intensivisti e dagli infermieri degli ospedali partecipanti allo studio che ci hanno aiutato nel reclutamento dei pazienti. Il Dott. Harnold Dickson (presidente), Husni Dweik, Melissa Appleton e David Kuhl (membri non votanti) sono stati membri del Comitato di Monitoraggio dei Dati per la Sicurezza.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Meduri GU, Muthiah MP, Carratu P, et al. Nuclear factor- $\kappa$ B- and glucocorticoid receptor  $\alpha$ -mediated mechanisms in the regulation of systemic and pulmonary inflammation during sepsis and acute respiratory distress syndrome: evidence for inflammation-induced target tissue resistance to glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation* 2005; 12:321-338
- 2 Meduri GU, Yates CR. Systemic inflammation-associated glucocorticoid resistance and outcome of ARDS. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1024:24-53
- 3 Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT, et al. Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2005; 33:1-6
- 4 Murray JF, Matthay MA, Luce JM, et al. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:720-723
- 5 Bone RC, Maunder R, Slotman G, et al. An early test of survival in patients with the adult respiratory distress syndrome: the PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> ratio and its differential response to conventional therapy: prostaglandin E1 Study Group. *Chest* 1989; 96:849-851
- 6 Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1987; 317:1565-1570
- 7 Meduri GU. Host defense response and outcome in ARDS. *Chest* 1997; 112:1154-1158

- 8 Meduri GU, Tolley EA, Chrousos GP, et al. Prolonged methylprednisolone treatment suppresses systemic inflammation in patients with unresolving acute respiratory distress syndrome: evidence for inadequate endogenous glucocorticoid secretion and inflammation-induced immune cell resistance to glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:983–991
- 9 Meduri GU, Headley S, Golden E, et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280:159–165
- 10 Meduri GU, Tolley EA, Chimm A, et al. Procollagen types I and III aminoterminal propeptide levels during acute respiratory distress syndrome and in response to methylprednisolone treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(5 pt 1):1432–1441
- 11 Confalonieri M, Urbino R, Potena A, et al. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:242–248
- 12 Annane D, Sebille V, Bellissant E. Effect of low doses of corticosteroids in septic shock patients with or without early acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2006; 34:22–30
- 13 Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354:1671–1684
- 14 Meduri GU, Golden E, Freire AX, et al. Methylprednisolone infusion significantly improves lung function in patients with early acute respiratory distress syndrome: results of a randomized controlled trial [abstract]. *Crit Care Med* 2005; 33:A19
- 15 Meduri GU, Golden E, Freire AX, et al. Methylprednisolone infusion significantly improves lung function in patients with early acute respiratory distress syndrome: results of a randomized controlled trial [abstract]. *Chest* 2005; 128:S129
- 16 Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(3 pt 1):818–824
- 17 Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288:862–871
- 18 Slutsky AS. Mechanical ventilation: American College of Chest Physicians' Consensus Conference. *Chest* 1993; 104: 1833–1859
- 19 The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1301–1308
- 20 Meduri GU, Reddy RC, Stanley T, et al. Pneumonia in acute respiratory distress syndrome: a prospective evaluation of bilateral bronchoscopic sampling. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:870–875
- 21 Meduri GU, Chastre J. The standardization of bronchoscopic techniques for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1992; 102(5 Suppl 1):557S–564S
- 22 Luce JM, Cook DJ, Martin TR, et al. The ethical conduct of clinical research involving critically ill patients in the United States and Canada: principles and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:1375–1384
- 23 Meduri GU, Mauldin GL, Wunderink RG, et al. Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1994; 106:221–235
- 24 Whitehead J. The design and analysis of sequential clinical trials: revised second edition. New York, NY: J. Wiley and Sons, 1997
- 25 Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, et al. The APACHE III prognostic system: risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest* 1991; 100:1619–1636
- 26 Ferguson ND, Kacmarek RM, Chiche JD, et al. Screening of ARDS patients using standardized ventilator settings: influence on enrollment in a clinical trial. *Intensive Care Med* 2004; 30:1111–1116
- 27 Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344:699–709
- 28 Keh DBT, Weber-Cartens S, Schulz C, et al. Immunologic and hemodynamic effects of "low-dose" hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:512–520
- 29 Oppert M, Schindler R, Husung C, et al. Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med* 2005; 33:2457–2464
- 30 Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids—new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005; 353:1711–1723
- 31 Galon J, Franchimont D, Hiroi N, et al. Gene profiling reveals unknown enhancing and suppressive actions of glucocorticoids on immune cells. *FASEB J* 2002; 16:61–71
- 32 Meduri GU. An historical review of glucocorticoid treatment in sepsis: disease pathophysiology and the design of treatment investigation. *Sepsis* 1999; 3:21–38
- 33 Minneci PC, Deans KJ, Banks SM, et al. Meta-analysis: the effect of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose. *Ann Intern Med* 2004; 141:47–56
- 34 Rosenberg JC, Lysz K. An in vitro study of how much methylprednisolone is needed to produce immunosuppression. *Proc Clin Dial Transplant Forum* 1977; 7:23–28
- 35 Yates CR, Vysokanov A, Mukherjee A, et al. Time-variant increase in methylprednisolone clearance in patients with acute respiratory distress syndrome: a population pharmacokinetic study. *J Clin Pharmacol* 2001; 41:1–10
- 36 Broug-Holub EKG. Dose- and time-dependent activation of rat alveolar macrophages by glucocorticoids. *Clin Exp Immunol* 1996; 104:332–336
- 37 Hesterberg TW, Last JA. Ozone-induced acute pulmonary fibrosis in rats: prevention of increased rates of collagen synthesis by methylprednisolone. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123:47–52
- 38 Hakkinen PJ, Schmoyer RL, Witschi HP. Potentiation of butylated-hydroxytoluene-induced acute lung damage by oxygen: effects of prednisolone and indomethacin. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:648–651
- 39 Kehrer JP, Klein-Szanto AJ, Sorensen EM, et al. Enhanced acute lung damage following corticosteroid treatment. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:256–261
- 40 Ashbaugh DG, Maier RV. Idiopathic pulmonary fibrosis in adult respiratory distress syndrome: diagnosis and treatment. *Arch Surg* 1985; 120:530–535
- 41 Hooper RG, Kearn RA. Established ARDS treated with a sustained course of adrenocortical steroids. *Chest* 1990; 97:138–143
- 42 Kinsell LW, Jahn JP. The use of corticoids in association with antibiotics in the management of unusually severe infections. *Ann N Y Acad Sci* 1955; 61:397–407
- 43 Kass EH, Finland M. Adrenocortical hormones in infection and immunity. *Ann Rev Microbiol* 1953; 7:361–388
- 44 Lee HS, Lee JM, Kim MS, et al. Low-dose steroid therapy at an early phase of postoperative acute respiratory distress syndrome. *Ann Thorac Surg* 2005; 79:405–410
- 45 Meduri GU, Kanangat S, Bronze MS, et al. Effects of methylprednisolone on intracellular bacterial growth. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; 8:1156–1163
- 46 Beards SC, Jackson A, Hunt L, et al. Interobserver variation in the chest radiograph component of the lung injury score. *Anaesthesia* 1995; 50:928–932