



studi clinici in critical care

Studio controllato randomizzato di una strategia terapeutica di sospensione anticipata dell'antibiotico nel sospetto di polmonite associata al ventilatore (VAP)*

Scott T. Micek, PharmD; Suzanne Ward, RN; Victoria J. Fraser, MD;
Marin H. Kollef, MD, FCCP

Obiettivo: Valutazione di una strategia terapeutica di sospensione anticipata dell'antibiotico nel sospetto clinico di polmonite associata al ventilatore (VAP).

Disegno dello studio: Studio clinico prospettico, controllato, randomizzato.

Pazienti: 290 pazienti hanno completato lo studio tra aprile 2002 e luglio 2003.

Sede: Un'unità di terapia intensiva medica di un ospedale convenzionato e affiliato all'università.

Interventi: Ai pazienti è stata assegnata una terapia antibiotica per la VAP, la cui durata era determinata o da una strategia di sospensione anticipata (gruppo dell'interruzione) o dai medici curanti del gruppo (gruppo convenzionale).

Risultati: La gravità della malattia con il punteggio APACHE II (punteggio di valutazione dell'alterazione dei parametri fisiologici e delle condizioni di salute precedenti l'evento acuto) e con il punteggio di infezione clinica polmonare erano simili in ambedue i gruppi di pazienti. La durata della terapia antibiotica per la VAP era statisticamente più breve nei pazienti del gruppo-interruzione rispetto a quelli del gruppo convenzionale. L'insorgenza di un secondo episodio di VAP non era statisticamente differente tra i due gruppi. Anche la mortalità ospedaliera e la durata della degenza in unità di terapia intensiva (UTI) erano statisticamente simili.

Conclusioni: La realizzazione di una strategia terapeutica di sospensione anticipata dell'antibiotico nel sospetto di polmonite associata al ventilatore (VAP) è associata alla riduzione della durata complessiva della terapia antibiotica. Queste osservazioni suggeriscono che si potrebbero ottenere in sicurezza cicli più brevi di terapia antibiotica per i pazienti con il sospetto clinico di VAP.

(*CHEST Edizione Italiana 2004; 4:38-46*)

Parole chiave: risultato clinico; terapia del paziente critico; mortalità ospedaliera; UTI; infezione; fattori di rischio; polmonite associata al ventilatore

Abbreviazioni: APACHE = punteggio di valutazione dell'alterazione dei parametri fisiologici e delle condizioni di salute precedente l'evento acuto; FIO₂ = frazione inspiratoria di ossigeno; VAP = polmonite associata al ventilatore

La polmonite associata al ventilatore (VAP) è la più comune tra le infezioni acquisite descritte tra i pazienti ventilati meccanicamente.^{1,2} Secondo i

dati del Sistema di Sorveglianza Nazionale delle Infezioni Nosocomiali i giorni in cui i pazienti richiedono la ventilazione meccanica rappresentano circa la metà dei giorni totali passati in una UTI medica o chirurgica e la VAP può insorgere con una frequen-

*Dal Department of Pharmacy (Dott. Micek), Barnes-Jewish Hospital; Pulmonary and Critical Care Medicine Division (Dott. Kollef), Division of Infectious Diseases (Dott. Fraser), Department of Nursing (Sig.ra Ward), Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA.

Questo studio è stato finanziato dalla Barnes-Jewish Hospital Foundation e da Elan Pharmaceuticals.

Manoscritto ricevuto il 31 luglio 2003; revisione accettata il 28 settembre 2003.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (e-mail: permissions@chestnet.org).

Corrispondenza: Marin H. Kollef, MD, FCCP, Pulmonary and Critical Care Medicine, Washington University School of Medicine, Campus Box 8052, 660 South Euclid, St. Louis, MO 63110; e-mail: kollefm@msnotes.wustl.edu

(*CHEST 2004; 125:1791-1799*)

za di 7,5:1000 giorni di ventilazione meccanica nelle UTI mediche e di 13,6:1000 giorni di ventilazione meccanica nelle UTI chirurgiche.³ Negli studi più citati⁴⁻⁷ la VAP è associata a costi in eccesso calcolabili intorno a 11.000 dollari per episodio e ad una frequenza di “case fatality” > 20%. Sempre più batteri antibiotico-resistenti sono riconosciuti come agenti patogeni associati alle VAP.⁸⁻¹¹ Questo incremento di antibiotico-resistenza ha provocato un aumento dell’uso di schemi antibiotici inadeguati, a loro volta associati ad un’aumentata mortalità ospedaliera.^{12,13} Perciò i medici delle UTI si trovano davanti al paradosso di dover somministrare un’iniziale terapia antibiotica empirica a più ampio spettro in pazienti con il sospetto di VAP mentre cercano di limitare l’ulteriore comparsa di ceppi resistenti agli antibiotici.

In precedenza abbiamo dimostrato che le linee guida al trattamento della VAP hanno aumentato significativamente la somministrazione di una terapia antibiotica adeguata e hanno ridotto la durata complessiva della somministrazione di antibiotici rispetto ai dati dell’archivio locale.¹⁴ Per rendere ancora di più di uso generale questi risultati è stato realizzato uno studio clinico con due obiettivi principali. Per prima cosa abbiamo voluto determinare l’impatto di una strategia di sospensione anticipata della terapia antibiotica sulla durata della terapia stessa nelle VAP diagnosticate clinicamente. In secondo luogo abbiamo cercato di determinare il grado di sicurezza di questa strategia di sospensione anticipata.

MATERIALI E METODI

Sede dello studio e pazienti

Lo studio è stato condotto in un ospedale convenzionato e affiliato all’università: il Barnes Jewish Hospital (1400 letti), St. Louis, MO. Per un periodo di 14 mesi tutti i pazienti ricoverati (da aprile 2002 a luglio 2003) erano potenzialmente selezionabili per lo studio. I pazienti entravano nello studio se avevano un’età > 18 anni e se ricevevano terapia antibiotica per una VAP. I pazienti erano esclusi dallo studio nel caso in cui fossero stati trasferiti nelle UTI medica per mancanza di posti in una delle altre UTI dell’ospedale. La UTI medica è un reparto chiuso dove ciascuna cura medica prestata al paziente, compreso l’uso degli antibiotici, è decisa da un team multidisciplinare supervisionato da specialisti in terapia intensiva. Il trattamento di routine delle infezioni batteriche, inclusa la VAP, non richiede la consulenza di un infettivologo. Lo studio è stato approvato dal Comitato per gli Studi Umani della Scuola di Medicina di Washington.

Disegno dello studio e raccolta dati

I pazienti sono stati randomizzati per ricevere una terapia antibiotica per la VAP, la cui durata era determinata o da una strategia di sospensione anticipata (gruppo dell’interruzione) o dai medici curanti del gruppo (gruppo convenzionale). La differenza o l’intervento principale tra i due gruppi era che un consu-

lente proponeva durante la visita consigli per i pazienti del gruppo-interruzione basati sui criteri descritti da seguire.

Uno dei consulenti partecipava quotidianamente alla visita nelle UTI mediche per individuare i pazienti con VAP selezionabili per lo studio e per rilevare i dati significativi dalle cartelle cliniche, dai moduli al letto del paziente, dalle postazioni computerizzate delle infermiere (EMTEK: sistemi di cura; Tempe, AZ), dai risultati radiografici computerizzati e dai risultati delle indagini microbiologiche (colorazioni Gram dell’escreato ed esami colturali dell’escreato, del sangue e del liquido pleurico). I pazienti dello studio erano seguiti in modo prospettico dal momento della diagnosi iniziale di VAP e dall’inizio della terapia antibiotica empirica fino alla dimissione dall’ospedale o al decesso. Tutti i pazienti con “un’elevata probabilità” di VAP erano rivalutati in modo prospettico e indipendente da uno degli consulenti (M.H.K.) che confermava la diagnosi basata su criteri predeterminati (vedi sotto). I pazienti non potevano entrare nello studio più di una volta.

Per tutti i pazienti, al momento dell’entrata nello studio, sono state rilevate prospetticamente le seguenti caratteristiche: età, sesso, razza, causa primaria di ventilazione meccanica, rapporto PaO₂/FIO₂, gravità della malattia con il punteggio APACHE II (punteggio di valutazione dell’alterazione dei parametri fisiologici e delle condizioni di salute precedente l’evento acuto), punteggio di infezione clinica polmonare, punteggio delle condizioni di vita precedenti, presenza di BPCO che necessitava la terapia con broncodilatatori per via inalatoria o corticosteroidi per via sistemica, l’insufficienza cardiaca congestizia che necessitava l’uso di agenti riducenti il postcarico o inotropi, neoplasie sottostanti, immunosoppressione e sieropositività per il virus HIV. Specifici dati sulle cure prestate esaminati durante il periodo in terapia intensiva includevano la somministrazione di corticosteroidi, vasopressori, antiH₂, sucralfato, inibitori della pompa protonica, precedente terapia antibiotica durante lo stesso ricovero, reintubazione e tracheostomia. Il principale outcome valutato è stato la durata della terapia antibiotica della VAP. Gli outcomes secondari valutati comprendevano la mortalità ospedaliera, la durata della degenza in UTI, la durata della ventilazione meccanica e l’insorgenza di un secondo episodio di VAP nello stesso ricovero in UTI.

Strategia di sospensione anticipata della terapia antibiotica

La necessità di un trattamento antibiotico empirico per il sospetto clinico di VAP in ambedue i gruppi era basata sul giudizio clinico dei medici curanti. La strategia di sospensione anticipata della terapia antibiotica è stata sviluppata sulla base della nostra precedente esperienza clinica. Gli obiettivi principali erano di permettere la somministrazione iniziale di una terapia antibiotica adeguata nei pazienti con sospetto clinico di VAP e di interromperla quando vi era l’evidenza clinica di risoluzione dell’infezione. Questo è stato realizzato in ambedue i gruppi consigliando un’iniziale terapia antibiotica combinata con vancomicina 1 gr ogni 12 ore o linezolid 600 mg ogni 12 ore (per le infezioni batteriche da Gram positivi) e l’associazione di cefepime 1 gr ogni 12 ore con ciprofloxacina 400 mg ogni 12 ore o con gentamicina 5 mg/kg una volta al giorno (per le infezioni batteriche da Gram negativi). L’associazione di cefepime e ciprofloxacina o quella di cefepime e gentamicina sono state scelte perché costituivano un trattamento adeguato in > 90% dei casi di isolamento di batteri Gram negativi nei pazienti con VAP sulla base dell’antibiogramma specifico dell’UTI medica. Inoltre la posologia della terapia antibiotica è stata adattata nei pazienti con insufficienza renale per ridurre la tossicità iatrogena.

I consigli per la sospensione anticipata della terapia antibiotica della VAP sono stati forniti solo ai medici curanti dei pazienti

appartenenti al gruppo-interruzione sulla base della seguente condotta. Durante i giorni feriali questa strategia era ulteriormente completata da uno degli sperimentatori (S.T.M. o M.H.K.). La strategia di sospensione anticipata della terapia antibiotica era modificata solo durante i giorni feriali e nei festivi solo se era disponibile nell'ospedale uno degli sperimentatori. La terapia antibiotica era interrotta se si verificava una delle seguenti condizioni: (1) riscontro di causa degli infiltrati non infettiva, dunque non richiedente terapia antibiotica (es. atelettasia, edema polmonare); (2) risoluzione di segni e sintomi suggestivi di infezione attiva (es. temperatura $\leq 38,3^{\circ}\text{C}$, leucociti $< 10.000/\mu\text{L}$ [$10 \times 10^9/\text{L}$] o con una riduzione $> 25\%$ del picco, miglioramento o mancata progressione delle immagini del radiogramma toracico, assenza di escreato purulento e rapporto $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 > 250$). Per la sospensione anticipata della terapia antibiotica dovevano essere soddisfatti tutti questi criteri.

La strategia di sospensione anticipata della terapia antibiotica era avviata in modo tale da poter essere modificata da ciascuno dei medici curanti. Tuttavia, se i pazienti continuavano a soddisfare i criteri di sospensione anticipata si davano suggerimenti al fine di interrompere il trattamento antibiotico. A tutti i pazienti sono state applicate le misure di prevenzione della VAP. Queste comprendevano il mantenimento di un decubito semisupino, la sospensione della ventilazione meccanica attraverso un protocollo di svezzamento specifico dell'UTI, la prevenzione della distensione gastrica attraverso il monitoraggio dei volumi residui dopo la nutrizione e l'ispezione continua dei circuiti del ventilatore per rimuovere la condensa.¹⁸

Definizioni

Tutte le definizioni sono state scelte prospetticamente come parte del disegno dello studio originario. I punteggi APACHE II sono stati calcolati sulla base dei dati clinici raccolti nelle prime 24 ore dopo il ricovero in UTI.¹⁵ Si definivano "immunodepressi" i pazienti in terapia con corticosteroidi, HIV positivi, sottoposti a chemioterapia nei precedenti 45 giorni, con neutropenia (conta assoluta dei neutrofili $< 1 \times 10^9/\text{L}$) o riceventi di un trapianto di organo (rene, fegato, cuore o midollo osseo) che necessitavano terapia immunosoppressiva. È stato usato il punteggio sulle condizioni di vita precedenti l'evento acuto secondo quanto definito in precedenza¹⁷: 0 indicava che il paziente lavorava senza alcuna restrizione; 1 che il paziente era indipendente, capace di camminare, non lavorava o lavorava con delle limitazioni; 2 che il paziente svolgeva delle attività limitate, poteva vivere da solo, uscire di casa e assolvere le necessità primarie o che aveva una capacità di sostenere uno sforzo fisico molto limitata; 3 che il paziente viveva esclusivamente in casa e non usciva se non accompagnato, non poteva vivere da solo né poteva svolgere lavori pesanti; 4 che il paziente era sempre a letto o in poltrona.

I criteri diagnostici che definivano un'elevata probabilità di VAP sono stati modificati in accordo con quelli stabiliti dall'American College of Chest Physicians.¹⁹ Questa definizione è stata applicata a tutti i pazienti inclusi in questo studio per identificare quelli a cui i medici dell'UTI somministravano una terapia antibiotica per sospetto clinico di VAP ma non soddisfacevano criteri più formali per la diagnosi. La VAP è stata definita prospetticamente come insorgenza di nuovi e persistenti infiltrati visibili radiologicamente in associazione con uno dei seguenti reperti: riscontro di colture del liquido pleurico positive per lo stesso organismo isolato dall'aspirato tracheale o dall'escreato; presenza di cavità al radiogramma; evidenza istopatologica di polmonite; oppure due dei seguenti parametri: febbre, leucocitosi e aspirato tracheale o escreato purulento. La persistenza dell'infiltrato è stata definita come presenza radiologica per almeno 72 ore. La febbre è stata definita come un aumento della temperatura di

1°C o più e una temperatura $> 38,3^{\circ}\text{C}$. La leucocitosi è stata definita come un incremento dei leucociti circolanti del 25% rispetto al valore basale al ricovero e un valore $> 10.000/\mu\text{L}$ [$10 \times 10^9/\text{L}$]. Gli aspirati tracheali erano considerati purulenti se erano presenti abbondanti neutrofili per campo con la colorazione Gram (es. > 25 neutrofili per campo). Inoltre, qualora disponibili, le colture del lavaggio broncoalveolare (BAL) broncoscopico, con appropriate soglie quantitative, supportavano la diagnosi di VAP. Per tutti gli altri pazienti prima di iniziare la terapia antibiotica veniva eseguita una coltura di aspirato tracheale. Si considerava l'insorgenza di un secondo episodio di VAP se diagnosticato almeno 48 ore dopo aver completato il ciclo di terapia antibiotica per il primo episodio di VAP o se si identificava un patogeno diverso nelle colture del BAL ottenute dalle basse vie aeree. La mortalità ospedaliera è stata definita come la morte di pazienti sopraggiunta nella fase iniziale del ricovero durante il quale erano studiati.

Tutti i pazienti sono stati screenati prospetticamente per escludere le seguenti cause alternative di febbre e addensamenti al radiogramma del torace. La presenza di atelettasie era definita dalla completa scomparsa di addensamenti radiografici entro le prime 48 ore di valutazione. L'insufficienza cardiaca congestizia con edema polmonare era definita dal profilo emodinamico tipico rilevabile al cateterismo polmonare e all'ecodoppler transesofageo (aumento della pressione di occlusione dell'arteria polmonare o flow-time corretto) e dalla risoluzione degli infiltrati polmonari dopo diuresi. L'emorragia alveolare è stata definita come comparsa di BAL progressivamente più ricco di sangue e di almeno un 20% di macrofagi carichi di emosiderina. Infine, l'emobolia polmonare è stata definita come la presenza di almeno due alterazioni, segmentali o maggiori, della perfusione in rapporto alla ventilazione alla scintigrafia ventilatoria-perfusionale o di reperti radiografici suggestivi all'angiografia polmonare o alla TAC spirale.

Un trattamento antibiotico adeguato è stato definito come somministrazione di una terapia iniziale con attività *in vitro* contro gli agenti batterici associati alla VAP.¹² I pazienti in cui non erano stati isolati microorganismi patogeni negli esami culturali respiratori erano ritenuti assumere una terapia antibiotica empirica adeguata.

Analisi statistica

Per confrontare le variabili nei due gruppi interessati abbiamo usato il metodo di analisi univariata. I confronti erano spaiati e tutti i test di significatività erano a due code. Le variabili continue sono state confrontate con il test *t* di Student per le variabili distribuite con modalità normale e con il test di Wilcoxon per le variabili distribuite con modalità non normale. Le variabili categoriche sono state confrontate con il test esatto di Fischer o del χ^2 . La correlazione tra le variabili è stata determinata usando l'analisi di regressione lineare semplice. Tutti i valori sono presentati come medie e loro deviazioni standard (DS).

RISULTATI

Pazienti

Hanno completato il trial un totale di 290 pazienti consecutivi trattati con terapia antibiotica per presunta VAP (Fig. 1). L'età media dei pazienti era di $59,9 \pm 17,8$ anni (limiti tra 19 e 97); 145 pazienti (50%) erano uomini e 145 (50%) erano donne. Il

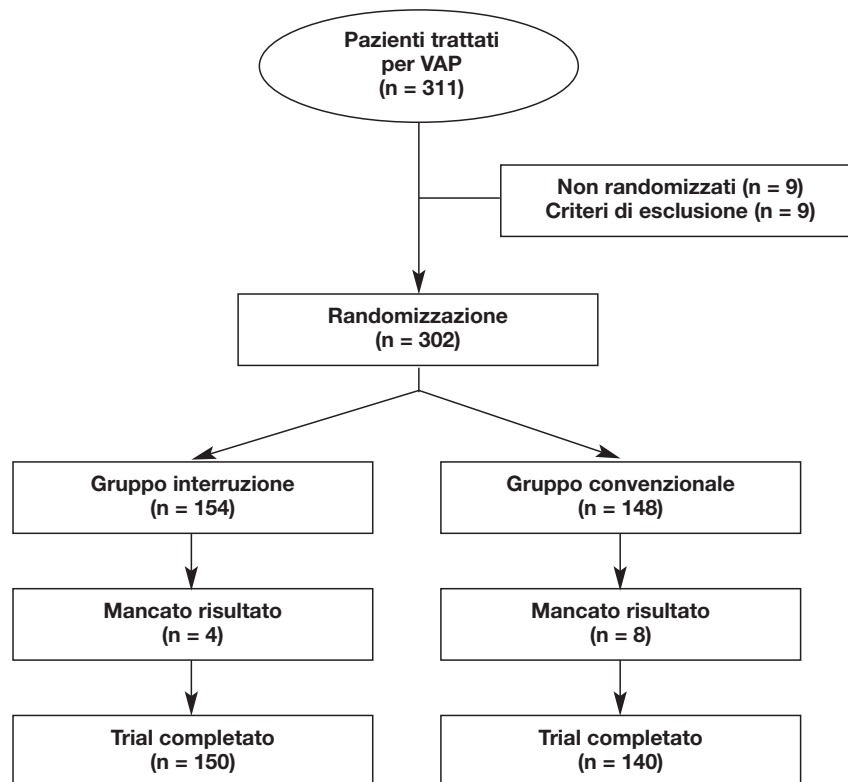


FIGURA 1. Diagramma dei pazienti trattati per VAP.

punteggio medio dell'APACHE II dell'intera coorte era di $23 \pm 9,2$ (limite tra 4 e 50) ed il punteggio medio di infezione clinica polmonare era di $7,1 \pm 0,9$

(limite tra 6 e 9). I pazienti dei due gruppi trattati all'entrata nello studio erano statisticamente simili in termini di caratteristiche di base e delle variabili

Tabella 1—Caratteristiche di base dei pazienti all'entrata dello studio*

Caratteristiche	Gruppo interruzione (n = 150)	Gruppo convenzionale (n = 140)	Valore di p
Età	59,6 ± 17,2	60,3 ± 18,4	0,721
Sesso M/F	68/82	77/63	0,100
Razza			
Bianca	78 (52,0)	81 (57,9)	0,454
Nera	71 (47,3)	57 (40,7)	
Altro	1 (0,7)	2 (1,4)	
Cause di ventilazione meccanica			
Danno acuto polmonare/ARDS	4 (2,7)	6 (4,3)	0,906
BPCO/asma	26 (17,3)	26 (18,6)	
Emorragia gastrointestinale	13 (8,7)	11 (7,9)	
Edema polmonare cardiogeno	8 (5,3)	6 (4,3)	
Sepsi	24 (16,0)	27 (19,3)	
Insufficienza respiratoria mista	75 (50,0)	64 (45,7)	
BPCO	38 (25,3)	47 (33,6)	0,124
Insufficienza cardiaca congestizia	34 (22,7)	40 (28,6)	0,249
Neoplasie sottostanti	40 (26,7)	27 (19,3)	0,136
Immunodepressione	23 (15,3)	31 (22,1)	0,137
Sieropositività HIV	7 (4,7)	6 (4,3)	0,876
Rapporto PaO ₂ /FIO ₂	234 ± 127	245 ± 134	0,453
Punteggio APACHE II	22,8 ± 9,0	23,2 ± 9,4	0,683
Punteggio sulle condizioni di vita precedenti l'evento acuto	1,6 ± 1,1	1,9 ± 1,2	0,077
Punteggio di infezione clinica polmonare	7,1 ± 0,9	7,2 ± 0,9	0,222

*I dati sono presentati come medie ± DS o numeri (%) ove non indicato diversamente.

Tabella 2—Le variabili terapeutiche*

Variabili	Gruppo interruzione (n = 150)	Gruppo convenzionale (n = 140)	Valore di p
Corticosteroidi	15 (10,0)	22 (15,7)	0,145
Vasopressori	55 (36,7)	61 (43,6)	0,230
Profilassi dell'emorragia intestinale	135 (90,0)	121 (86,4)	0,345
Reintubazione	17 (11,3)	23 (16,4)	0,209
Tracheostomia	23 (15,3)	23 (16,4)	0,799
Precedenti antibiotici	35 (23,3)	37 (26,4)	0,249
Tipologia dei precedenti antibiotici			
Solo vancomicina	0 (0)	2 (5,4)	0,459
Solo ad ampio spettro per Gram-negativi	13 (37,1)	10 (27,0)	
Vancomicina e ad ampio spettro per Gram-negativi	11 (31,4)	15 (40,6)	
Farmaci per le polmoniti comunitarie	5 (14,3)	7 (18,9)	
Altri	6 (17,2)	3 (8,1)	

*I dati sono presentati come numeri (%).

legate alle terapie mediche (Tabelle 1 e 2). Il numero di pazienti che ricevevano la terapia antibiotica iniziale consigliata per la VAP era simile nel gruppo-interruzione e nel gruppo convenzionale (81,3% vs 83,6%, $p = 0,617$). Il trattamento con un singolo antibiotico diretto contro i Gram-negativi o l'impossibilità di utilizzare un antibiotico contro i Gram-positivi rendono conto di tutti le imprecisioni nel realizzare la strategia antibiotica prevista.

Utilizzazione della terapia antibiotica

Il numero dei pazienti trattati per VAP dai medici curanti dell'UTI che soddisfacevano i criteri di "alto rischio" di VAP era di 99 nel gruppo-interruzione (66%) e di 101 nel gruppo di trattamento convenzionale (72,1%) ($p = 0,259$). Non c'era alcuna differenza tra i due gruppi trattati nel numero di pazienti con un'etiologia non infettiva degli infiltrati polmonari identificati (8,7% vs 6,4%, $p = 0,472$).

La somministrazione iniziale di un adeguato trattamento antibiotico era statisticamente simile nei due gruppi (93,3% vs 93,6%, $p = 0,935$). Tra quelli del gruppo-interruzione, 142 pazienti (94,7%) avevano almeno una proposta da parte dei medici curanti di interrompere la terapia antibiotica e in 126 di questi pazienti (88,7%) gli antibiotici sono stati sospesi entro 48 ore dalla proposta stessa. La durata complessiva della terapia antibiotica per la VAP è stata statisticamente più breve nel gruppo-interruzione rispetto al gruppo convenzionale ($6,0 \pm 4,9$ giorni vs $8,0 \pm 5,6$ giorni, $p = 0,001$) (Fig. 2). Le terapie con antibiotici diretti Gram-negativi ($5,8 \pm 4,7$ giorni vs $7,1 \pm 5,1$ giorni, $p = 0,023$) e contro i Gram-positivi ($2,3 \pm 3,2$ giorni vs $4,8 \pm 4,4$ giorni, $p = 0,001$) erano statisticamente più brevi nel gruppo-interruzione. La durata della terapia antibiotica contro gli anaerobi era simile nei due gruppi

trattati ($1,2 \pm 2,9$ giorni vs $1,2 \pm 2,5$ giorni, $p = 0,991$). La durata della terapia antibiotica per la VAP era statisticamente correlata con i punteggi di infezione clinica polmonare ($r = 0,419$; $p < 0,001$) (Fig. 3).

Patogeni

La tabella 3 elenca i patogeni associati con diagnosi clinica di VAP in ambedue i gruppi di studio. Le ragioni di una terapia antibiotica inadeguata nel gruppo-interruzione comprendevano il mancato trattamento iniziale dello *Staphylococcus aureus* meticillina resistente ($n = 3$), il mancato trattamento iniziale per le specie di *Candida* o di *Aspergillus* ($n = 4$), per lo *Pseudomonas aeruginosa* resistente agli antibiotici contro i Gram-negativi ($n = 1$), per gli

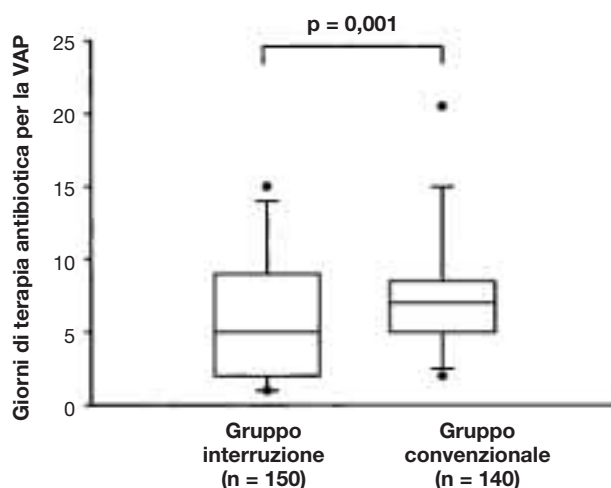


FIGURA 2. I due grafici dei giorni di terapia antibiotica per la VAP in ciascun gruppo dello studio. I riquadri rappresentano il 25° ed il 75° percentile, con il 50° percentile all'interno del riquadro (linea). Il 10° ed il 19° percentile sono rappresentati come linee "a T" con i cerchietti che segnano il 5° e il 95° percentile.

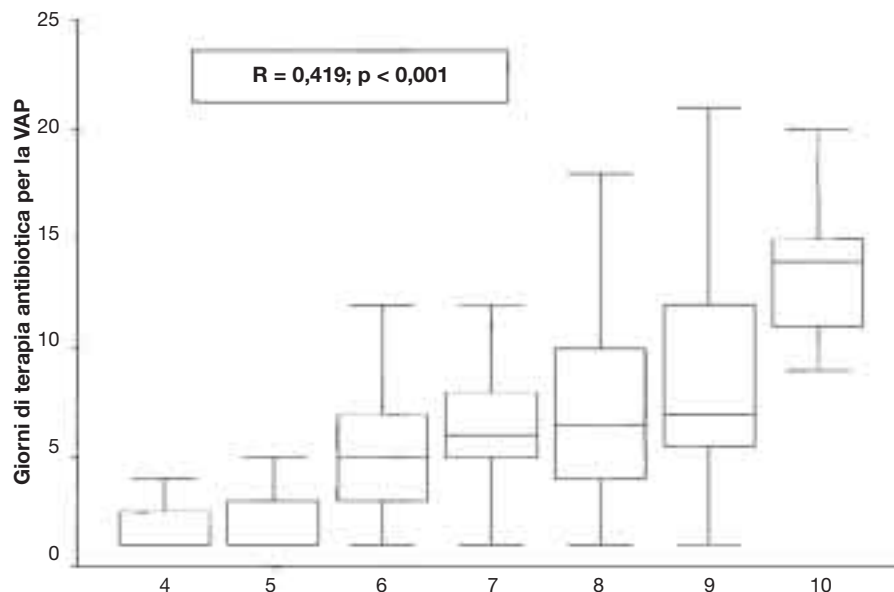


FIGURA 3. I due grafici dei giorni di terapia antibiotica per la VAP secondo il punteggio di infezione clinica polmonare. I riquadri rappresentano il 25° ed il 75° percentile, con il 50° percentile all'interno del riquadro (linea). Il 10° ed il 19° percentile sono rappresentati come linee "a T" con i cerchietti che segnano il 5° e il 95° percentile.

altri batteri Gram-negativi (*Enterobacter species*, *Stenotrophomas maltophilia*) resistenti agli antibiotici contro i Gram-negativi (n = 2). Le ragioni di un trattamento antibiotico inadeguato nel gruppo convenzionale comprendevano il mancato trattamento iniziale dello *Staphylococcus aureus* meticillina-resistente (n = 4) e delle specie di *Acinetobacter* resistenti agli antibiotici contro i Gram-negativi (n = 1), gli altri batteri Gram-negativi (*Serratia marcescens*) resistenti agli antibiotici contro i Gram-negativi (n = 2) e l'isolamento di un patogeno virale inizialmente non trattato (herpes simplex virus) (n = 1).

Ventisei pazienti (17,3%) nel gruppo-interruzione hanno presentato un secondo episodio di VAP rispet-

to ai 27 (19,3%) nel gruppo convenzionale (p = 0,667). Il secondo episodio di VAP tra i pazienti del gruppo-interruzione è stato attribuito allo *Staphylococcus aureus* meticillina-resistente (n = 11), allo *Pseudomonas aeruginosa* (n = 7), alle specie di *Candida* o di *Aspergillus* (n = 4) e ad altri Gram-negativi (n = 4). Il secondo episodio di VAP tra i pazienti del gruppo convenzionale è stato attribuito allo *Staphylococcus aureus* meticillina-resistente (n = 13), allo *Pseudomonas aeruginosa* (n = 8), alle specie di *Candida* o di *Aspergillus* (n = 4) e ad altri Gram-negativi (n = 2).

Risultati

Non sono state rilevate differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda la mortalità espe-

Tabella 3—Patogeni associati con polmonite associata al ventilatore*

Patogeno	Gruppo interruzione (n = 150)	Gruppo convenzionale (n = 140)	Valore p
<i>S. aureus</i> meticillina-resistente	31 (20,7)	26 (18,6)	0,654
<i>S. aureus</i> meticillina-sensibile	16 (10,7)	19 (13,6)	0,448
<i>P. aeruginosa</i>	17 (11,3)	14 (10,0)	0,713
<i>Acinobacter</i>	0 (0,0)	1 (0,7)	0,483
Altri Gram-negativi	35 (23,3)	27 (19,3)	0,401
Aspergillo/ <i>Candida</i>	15 (10,0)	12 (8,6)	0,676
Altri patogeni	17 (11,3)	22 (15,7)	0,275
Nessun patogeno isolato	30 (20,0)	35 (25,0)	0,308
Patogeni multipli	10 (6,7)	14 (10,0)	0,303

*I dati sono presentati come numeri (%).

Tabella 4—Misure dei risultati clinici*

Risultati	Gruppo interruzione (n = 150)	Gruppo convenzionale (n = 140)	Valore p
Mortalità ospedaliera	48 (32,0)	52 (37,1)	0,357
Tempo di degenza in ospedale (gg)	15,7 ± 18,2	15,4 ± 15,9	0,865
Tempo di degenza in UTI (gg)	6,8 ± 6,1	7,0 ± 7,3	0,798
Durata della ventilazione (gg)	5,4 ± 5,7	5,7 ± 7,1	0,649
Ulteriori infezioni	56 (37,3)	46 (32,9)	0,425

*I dati sono presentati come medie ± DS o numeri (%) ove non indicato diversamente.

daliera, il tempo di degenza in UTI o in ospedale, la durata della ventilazione meccanica o il numero complessivo nell'insorgenza di ulteriori infezioni nosocomiali (Tabella 4).

DISCUSSIONE

Abbiamo dimostrato che una strategia di sospensione anticipata della terapia antibiotica nel sospetto clinico di VAP è associata ad una somministrazione di terapia antibiotica significativamente più breve. In media i pazienti gestiti con la strategia di sospensione anticipata della terapia antibiotica hanno ricevuto due giorni in meno di terapia rispetto ai pazienti del gruppo convenzionale. Non sono state osservate tra i due gruppi trattate differenze nella mortalità ospedaliera e nella durata della permanenza in UTI o in ospedale. Anche l'insorgenza di un secondo episodio di VAP era simile tra i due gruppi. Questi dati suggeriscono che si potrebbero prescrivere in tutta sicurezza cicli più brevi di terapia antibiotica empirica nei pazienti in cui esiste il sospetto clinico di VAP basato su una successiva valutazione clinica.

Sempre più spesso i medici che lavorano nelle UTI devono affrontare le preoccupazioni emergenti che riguardano le loro decisioni terapeutiche. La somministrazione di una terapia antibiotica iniziale adeguata per la VAP e per le altre infezioni potenzialmente a rischio della vita è stata associata ad un miglioramento della sopravvivenza statisticamente significativo rispetto alla somministrazione di una terapia antibiotica trovata inefficace contro il/i patogeno/i associato/i all'infezione.^{6,12} Molti studi^{20,21} suggeriscono che la somministrazione di una terapia antibiotica iniziale inadeguata determini una mortalità ospedaliera maggiore, in ragione del ritardo temporale nel raggiungere un trattamento con antibiotici a cui i patogeni siano sensibili. L'emergenza crescente di batteri antibiotico-resistenti nella UTI impone la somministrazione iniziale di antibiotici ad ampio spettro al fine di ottenere una terapia antibiotica adeguata.^{8,22} Questo è particolarmente vero per i pazienti che presentano fattori di rischio per infezioni causate da batteri antibiotico-resistenti (es. precedente terapia antibiotica nel corso dello stesso ricovero, ospedalizzazione ≥ 5 giorni, trasferimento da una casa di cura o pazienti immobilizzati a casa o in terapia infusioneale).^{8,23} Anche la conoscenza della distribuzione ospedaliera dei batteri più comunemente associati all'infezione e della loro sensibilità agli antibiotici aiuterà i clinici nella scelta della terapia antibiotica empirica iniziale ottimale per la VAP e per le altre infezioni nosocomiali.²⁴

La necessità di prevenire un'ulteriore antibiotico-resistenza contrasta con il bisogno di somministrare

una terapia antibiotica iniziale adeguata. Perciò i clinici dovranno imparare come prolungare la durata degli antibiotici attualmente disponibili. Uno dei metodi più efficaci per prevenire l'emergenza di batteri antibiotico-resistenti consiste nell'evitare l'uso non necessario di antibiotici. Dennessen e coll.²⁵ hanno dimostrato che il protrarsi di una terapia antibiotica per VAP oltre i 7 giorni aumenta la colonizzazione delle vie aeree da parte di batteri potenzialmente antibiotico-resistenti. Singh e coll.¹⁶ hanno scoperto che, limitando la durata della terapia antibiotica empirica a 3 giorni nei pazienti con sospetto clinico di VAP ed un punteggio di infezione polmonare clinica ≤ 6 , si riduceva in maniera statisticamente significativa l'ulteriore colonizzazione o l'infezione con batteri antibiotico-resistenti. Allo stesso modo Ibrahim e coll.¹⁴ hanno dimostrato che l'applicazione di linee guida cliniche per il trattamento della VAP ha aumentato la somministrazione iniziale di una terapia antibiotica adeguata e ha ridotto la durata complessiva degli antibiotici con un minor numero di infezioni secondarie causate da agenti antibiotico-resistenti.

Recentemente sono stati pubblicati i risultati di un ampio studio randomizzato²⁶ che confrontava un'adeguata terapia antibiotica per la VAP di 8 giorni rispetto ad una di 15. Nonostante un'efficacia simile, il ciclo di terapia antibiotica più lungo era associato ad un'emergenza statisticamente significativa di batteri multi-resistenti. Data l'evidenza inoppugnabile che sostiene il collegamento tra la terapia antibiotica e l'emergenza di antibiotico-resistenza, come devono procedere i medici che lavorano in un ambiente di terapia intensiva? Il nostro studio suggerisce che lo sviluppo e l'implementazione di strategie locali di interruzione della terapia antibiotica possa essere una condotta efficace nel ridurre la terapia antibiotica non necessaria nel sospetto clinico di VAP. Linee guida e protocolli sviluppati all'interno dell'ospedale hanno una maggior probabilità di successo soprattutto se la cooperazione e l'assistenza arrivano da tutte le parti coinvolte nelle nuove pratiche terapeutiche²⁷. Possedere delle linee guida sintetiche per la sospensione anticipata della terapia antibiotica insieme con una responsabilità individuale mirata nella revisione di questi criteri durante la visita in UTI, quando si prendono la maggior parte delle decisioni terapeutiche, ha reso possibile il successo di questo programma. Inoltre il progetto della gestione dell'UTI e del paziente diretta da un gruppo multidisciplinare, guidato da un intensivista, probabilmente ha facilitato l'adesione alle proposte di sospensione anticipata della terapia antibiotica.

Il nostro studio presenta molte limitazioni importanti. Per prima cosa è stato realizzato in una singola UTI ed il risultato non può essere generalizzato ad

altre realtà terapeutiche. Comunque anche altri studi hanno dimostrato che si può ridurre la terapia antibiotica empirica della VAP senza conseguenze negative.^{14,16,26} Questo supporta una potenziale implementazione con successo di simili strategie di sospensione anticipata della terapia antibiotica in altre UTI. In aggiunta a ciò l'urgenza del problema della resistenza antibiotica dovrebbe spingere gli ospedali ad adattare la pratica antibiotica affinché realizzi un trattamento efficace ed una minore spinta verso le resistenze.²⁸ In secondo luogo ci siamo fidati della diagnosi clinica di VAP stabilita dai medici curanti. Questo è stato fatto appositamente per studiare una coorte di pazienti che riflettesse più strettamente il modo in cui nel "mondo reale" si prendono le decisioni e si prescrivono gli antibiotici per la VAP. Criteri diagnostici simili sono stati utilizzati da altri investigatori per sviluppare e studiare nuove terapie antibiotiche empiriche della VAP.¹⁶ I dati disponibili suggeriscono che i batteri Gram-negativi più isolati nell'UTI sono ottenuti dalle secrezioni respiratorie e che sempre di più la terapia antibiotica è diretta verso quei patogeni colonizzatori semplici o realmente associati all'infezione.⁹ Perciò le nuove pratiche volte a migliorare l'utilizzo degli antibiotici nella VAP, per essere efficaci, dovrebbero comprendere gli approcci diagnostici attualmente in uso.

Una terza limitazione del nostro studio è che alcuni dei pazienti con recidiva di VAP possono essere la conseguenza di un fallimento terapeutico dovuto a interruzione precoce della terapia antibiotica. Questo sembra però improbabile data l'insorgenza simile di episodi secondari di VAP in ambedue i gruppi trattati. Inoltre i risultati di altri studi randomizzati che esaminavano l'uso di cicli di terapia antibiotica empirica della VAP non hanno identificato alcuna differenza nell'insorgenza di episodi secondari di VAP collegati alla durata della terapia antibiotica.^{16,26} Dennesen e coll.²⁵ hanno suggerito che il protrarsi di una terapia antibiotica possa causare lo sviluppo di infezioni respiratorie secondarie sostenute da batteri antibiotico-resistenti. Un altro limite è stato quello di aver realizzato questa strategia durante i giorni feriali e non nel weekend. Questo potrebbe aver creato un bias sui risultati riducendo la grandezza dell'intervento osservato sulla durata della terapia antibiotica. Infine uno degli investigatori ha lavorato anche come medico curante per circa il 20% del periodo dello studio. È possibile anche che, durante quel periodo, questo possa aver introdotto un bias in favore dell'intervento nello studio. Nonostante queste limitazioni siamo stati capaci di dimostrare una riduzione statisticamente significativa della durata della terapia antibiotica della VAP. In sintesi abbiamo mostrato come sia sicuro interrompere gli antibiotici prescritti nel sospetto clinico di VAP se qualcuno stabilisce attivamente l'indica-

zione per la terapia antibiotica e la risposta del paziente al trattamento.

BIBLIOGRAFIA

- 1 George DL. Epidemiology of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients. *Clin Chest Med* 1995; 16:29-44
- 2 Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. *JAMA* 1995; 274:639-644
- 3 National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report: data summary from January 1992-April 2000, issued June 2000. *Am J Infect Control* 2000; 28:429-448
- 4 Rello J, Ollendorf DA, Oster G, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002; 122:2115-2121
- 5 Warren DK, Shukla SJ, Olsen MA, et al. Outcome and attributable cost of ventilator-associated pneumonia among intensive care unit patients in a suburban medical center. *Crit Care Med* 2003; 31:1312-1317
- 6 Kollef MH, Silver P, Murphy DM, et al. The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patients mortality. *Chest* 1995; 108:1655-1662
- 7 American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1711-1725
- 8 Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:531-539
- 9 Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R, et al. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use. *JAMA* 2003; 289:885-888
- 10 Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ, et al. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1111-1118
- 11 Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, et al. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States: National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med* 1999; 27:887-892
- 12 Kollef MH, Sherman G, Ward S, et al. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999; 115:462-474
- 13 Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit: ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med* 1996; 22:387-394
- 14 Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, et al. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2001; 29:1109-1115
- 15 Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13:818-829
- 16 Singh N, Rogers P, Atwood CW, et al. Short course empiric antibiotic therapy for pulmonary infiltrates in the intensive care unit: a proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:505-511
- 17 Menzies R, Gibbons W, Goldberg P. Determinants of weaning and survival among patients with COPD who require mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Chest* 1989; 95:398-405

- 18 Zack JE, Garrison T, Trovillion E, et al. Effect of an education program aimed at reducing the occurrence of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2002; 30: 2407–2412
- 19 Pingleton SK, Fagon JY, Leeper KV Jr. Patient selection for clinical investigation of ventilator-associated pneumonia: criteria for evaluating diagnostic techniques. *Chest* 1992; 102: 553S–556S
- 20 Cosgrove SE, Kaye KS, Eliopoulous GM, et al. Health and economic outcomes of the emergence of third-generation cephalosporin resistance in *Enterobacter* species. *Arch Intern Med* 2002; 162:185–190
- 21 Iregui M, Ward S, Sherman G, et al. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002; 122:262–268
- 22 Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2000; 31:S131–S138
- 23 Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, et al. Health-care associated bloodstream infection in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med* 2002; 137:791–797
- 24 Rello J, Sa-Borges M, Correa H, et al. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:608–613
- 25 Dennessen PJW, van der Ven AJ, Kessels AGH, et al. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1371–1375
- 26 Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults *JAMA* 2003; 290:2588–2598
- 27 Clemmer TP, Spuhler VJ, Berwick DM, et al. Cooperation: the foundation of improvement. *Ann Intern Med* 1998; 128:1004–1009
- 28 Goldmann DA, Weinstein RA, Wenzel RP, et al. Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant microorganisms in hospitals: a challenge to hospital leadership. *JAMA* 1996; 275:234–240