



special report

Medicina basata sull'evidenza nell'unità di terapia intensiva (UTI)*

Importanti progressi e limiti

Jean-Louis Vincent, MD, PhD, FCCP

La medicina basata sull'evidenza (EBM) rappresenta una strategia importante per accertare la grande mole di dati pubblicati in letteratura ed applicarli in modo appropriato ai nostri pazienti. Tuttavia, in terapia intensiva manca evidenza di trial randomizzati controllati "gold standard" che supportino (o no) le decisioni terapeutiche. Inoltre, anche quando si realizzano trial randomizzati controllati ben condotti, rimangono ancora domande senza risposta. Negli ultimi 5 anni numerosi trial randomizzati controllati hanno prodotto risultati positivi e in un certo numero di casi è stato dimostrato il miglioramento della percentuale di sopravvivenza. In questa sede, intendiamo sottolineare i progressi e le limitazioni dell'EBM in terapia intensiva analizzando le acquisizioni degli ultimi anni provenienti da studi su farmaci utilizzati su pazienti in UTI.

(*CHEST Edizione Italiana 2004; 4:64-72*)

Parole chiave: analisi dei dati; trial randomizzati controllati; sepsi

Abbreviazioni: ALI = danno acuto polmonare; APACHE = score di valutazione dell'alterazione dei parametri fisiologici e delle condizioni di salute precedenti l'evento acuto; EBM = medicina basata sull'evidenza; EGDT = terapia precoce diretta verso l'obiettivo; RCT = trial randomizzato controllato; ScvO₂ = saturazione di ossigeno nella vena cava superiore; SDD = decontaminazione selettiva del tubo digerente; TNF = fattore di necrosi tumorale

La medicina basata sull'evidenza (EBM), "l'uso coscienzioso esplicito e giudizioso delle migliori evidenze al fine di prendere decisioni sul trattamento del singolo paziente",¹ è divenuta un'affermazione chiave della medicina moderna. L'EBM ci aiuta ad agire in maniera efficiente ed efficace in una realtà medica in cui l'ultimissima tecnologia è già vecchia nel momento in cui arriva nei nostri ospedali e gli articoli scientifici pubblicati sulle riviste più importanti di questo mese sono già superati.

*Dal Department of Intensive Care, Erasme Hospital, Free University of Brussels, Brussels, Belgium.

L'articolo è stato presentato durante il Congresso 2003 dell'American College of Chest Physicians, Orlando, FL, come Distinguished College Medalist Honor Lecture.

Manoscritto ricevuto il 20 gennaio 2004; revisione accettata il 24 marzo 2004.

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

Corrispondenza: Jean-Louis Vincent, MD, PhD, FCCP, Department of Intensive Care, Erasme University Hospital, Route de Lennik 808, B-1070 Brussels, Belgium; e-mail jlvincen@ulb.ac.be

(*CHEST 2004; 126:592-600*)

L'EBM è un processo continuo che si adatta al livello di evidenza di cui disponiamo. L'EBM non si limita ai trial randomizzati controllati (RCT) ed alle metanalisi. Perciò, mentre l'RCT fornisce la "migliore" evidenza pro o contro un intervento o una terapia, quando non ci sono RCT nel campo interessato si possono selezionare altre forme di evidenza per fornire le risposte alla domanda posta. Quindi, l'EBM può aiutarci in alcune aree "grigie" della medicina laddove l'informazione è incompleta, apparentemente contraddittoria o di scarsa qualità.² Può anche aiutare ad identificare quelle aree della pratica che necessitano con urgenza ulteriori studi di miglior qualità e di qui un programma di ricerca specifica.²

PERCHÉ CI SONO COSÌ POCCHI RCT IN TERAPIA INTENSIVA?

Nel reparto di medicina interna del loro ospedale canadese Michaud e coll.³ hanno valutato la percentuale di interventi terapeutici che fosse giustificata da un'evidenza pubblicata in letteratura. Hanno rilevato che > 60% delle decisioni cliniche erano sup-

portate dall'evidenza di RCT e in < 7% l'evidenza ha dimostrato che sarebbe stata più efficace una terapia alternativa. Tuttavia, in terapia intensiva la situazione è un po' diversa dato che spesso manca un'evidenza basata su RCT. Qualche anno fa è stato chiesto ai candidati per l'esame di specialità in terapia intensiva in Belgio di elencare gli interventi terapeutici accettati in cui era stata dimostrata con RCT una riduzione della mortalità in pazienti dell'UTI.⁴ La maggior parte dei 46 candidati non è stata capace di dare una risposta. Gli interventi terapeutici più citati dai candidati sono stati la terapia dell'ARDS basata sul reclutamento di aree polmonari atelettasiche,⁵ il supporto nutrizionale precoce e l'utilizzo di una strategia di apporto periferico di O₂ sopranormale. Nel 1999 è stato distribuito un questionario ai partecipanti del 19° Simposio Internazionale di Terapia Intensiva e Medicina d'Urgenza tenuto a Bruxelles.⁶ Ai partecipanti si chiedeva di redigere una lista di tutti gli RCT prospettici che valutavano gli effetti degli interventi terapeutici sulla mortalità di pazienti adulti dell'UTI. L'indagine era compilata in privato, volontaria ed anonima. Gli interventi efficaci citati includevano interventi cardiologici (terapia trombolitica o con β-bloccanti in pazienti con infarto miocardico acuto), seguiti dalla somministrazione di N-acetilcisteina in pazienti con intossicazione da paracetamolo. Sono stati inoltre citati il carico volemico e la ventilazione meccanica non invasiva. Gli interventi potenzialmente pericolosi elencati includevano la somministrazione di ormone della crescita, l'uso di corticosteroidi in pazienti con ARDS in fase iniziale, l'inibitore dell'ossido nitrico sintasi N(G)-monometil-L-arginina in pazienti con sepsi grave e l'uso di corticosteroidi in pazienti con grave trauma cranico. Questo studio ha confermato che ci sono pochi interventi in UTI testati con RCT e che c'erano anche dei concetti sbagliati sugli RCT condotti.

L'evidenza dell'RCT manca per molti motivi. Per prima cosa molte strategie terapeutiche sono salvavita (per es. l'uso della ventilazione meccanica nell'insufficienza respiratoria, le trasfusioni di sangue nelle emorragie acute, la somministrazione di vasopressori nello shock severo e l'uso di pacemakers nel blocco atrio-ventricolare di grado avanzato) e non potrebbero essere testate in un RCT per motivi etici. Una seconda ragione è che la popolazione dell'UTI è molto eterogenea perciò è difficile mostrare l'impatto di interventi in acuto sulla sopravvivenza a lungo termine. Queste limitazioni al disegno di un RCT nei pazienti critici sono relativamente difficili da modificare. Il miglioramento della caratterizzazione dei pazienti critici può essere un modo attraverso il quale si possano raggruppare meglio le popolazioni dello studio riducendo pertanto l'eterogeneità e la potenziale sovrapposizione di effetti posi-

tivi e negativi. La recente Sepsis Definitions Conference⁷ ha suggerito l'uso di fattori predisponenti, infezioni, risposta immunitaria e disfunzione d'organo come strumento per valutare lo stadio di sviluppo delle varie patologie e quindi caratterizzare i pazienti sebbene questo sistema sia ancora in fase iniziale di sviluppo. I fattori genetici e le tecniche di microarray sono solo due delle numerose nuove tecnologie che possono fornire uno strumento per classificare le popolazioni più eterogenee di pazienti.

In realtà, la letteratura della medicina di terapia intensiva comprende più trial negativi che positivi.^{8,9} Inoltre, non è stata dimostrata l'utilità di un cospicuo numero di strategie terapeutiche in pazienti con sepsi grave e shock settico, incluse le alte dosi di corticosteroidi,¹⁰ ibuprofene¹¹ anticorpi contro il fattore di necrosi tumorale (TNF),^{12,13} recettori del TNF,¹⁴ antagonisti del recettore dell'interleuchina 1,¹⁵ e vari antagonisti dei fattori attivatori delle piastrine.^{16,17} Allo stesso modo, molti studi nel campo della gestione dell'ALI e dell'ARDS hanno dato esito negativo, inclusa la somministrazione di ossido nitrico per via inalatoria,¹⁸ la somministrazione di surfactante¹⁹ o l'uso di diverse modalità di ventilazione meccanica. Alcuni interventi hanno determinato perfino un esito peggiore, ad esempio l'uso del recettore dell'anticorpo anti-TNF in pazienti con sepsi grave,²⁰ l'uso di dosi eccessive di dobutamina in pazienti acuti,²¹ la somministrazione di soluzioni di emoglobina in pazienti con trauma²² e la somministrazione di fattori di crescita.²³ I liquidi per via endovenosa e la trasfusione di globuli rossi concentrati (GRC) sono stati negli ultimi anni argomenti di dibattito acceso ed anche i sistemi di monitoraggio, soprattutto il catetere in arteria polmonare è stato oggetto di controversie. Perfino alcune pratiche di routine, come la ventilazione meccanica e la sedazione, possono causare un peggioramento della sopravvivenza. Perciò potremmo concludere con una lista di cose da evitare più lunga di quella delle cose da fare!

GLI ULTIMI 5 ANNI

Tuttavia negli ultimi 5 anni abbiamo fatto alcuni progressi positivi nei risultati dei trial con un numero di interventi in cui si è dimostrato il miglioramento della sopravvivenza.

Ventilazione meccanica non invasiva

L'intubazione endotracheale è associata ad una quantità di complicanze che possono prolungare ingiustamente la necessità di una ventilazione meccanica. Vari studi hanno evidenziato che l'uso di una ventilazione meccanica non invasiva può dare luogo

a un minore tasso di morbilità e anche a minori tassi di mortalità in pazienti con BPCO.^{24,25} L'uso di una ventilazione meccanica non invasiva può ridurre significativamente anche l'incidenza di polmonite associata al ventilatore.²⁶⁻²⁸ Questa tecnica ha trovato un posto di rilievo nella moderna UTI nonostante i benefici del suo utilizzo in pazienti con insufficienza respiratoria ipossiémica siano poco evidenti.

Importanti problematiche da approfondire: La ventilazione meccanica non invasiva è applicata in maniera ottimale ovunque? L'uso della ventilazione meccanica non invasiva richiede personale specializzato e le limitazioni nel numero di professionisti e nel grado di esperienza possono determinare risultati meno positivi. D'altra parte, spingere al limite la ventilazione meccanica non invasiva può determinare una catastrofe (per es. arresto respiratorio) specialmente in pazienti gravemente ipossiémici.

Ipotermia indotta dopo arresto cardiaco

L'ipotermia può ridurre in modo sostanziale la richiesta di ossigeno da parte delle cellule compresi i neuroni. Queste osservazioni hanno portato ad una quantità di tentativi di indurre ipotermia in seguito a danni neurologici gravi. Nonostante non sia ancora stato stabilito con chiarezza il ruolo della moderata ipotermia indotta in pazienti con grave danno cerebrale, due studi^{29,30} hanno rilevato che l'ipotermia, quando indotta il più precocemente possibile dopo l'arresto cardiaco, può migliorare le complicanze neurologiche. L'ipotermia in queste condizioni dovrebbe essere istituita il più precocemente possibile e per almeno 12 ore.

Importanti problematiche da approfondire: Per essere efficace l'ipotermia dovrebbe essere istituita il più precocemente possibile e le tecniche utilizzate per raffreddare il corpo possono non avere tutte la stessa efficacia. Se il tempo è un punto così importante l'ipotermia indotta in ambulanza con l'uso di cateteri endovenosi refrigeranti e di altre misure può condurre a risultati migliori di quella indotta in UTI con coperte refrigeranti dopo un periodo iniziale di valutazione che può richiedere molte ore.

Prevenzione della nefropatia indotta da mezzi di contrasto

In un recente RCT prospettico, Marenzi e coll.³¹ hanno dimostrato che l'emofiltrazione ad una velocità di 1 L/h in UTI, iniziata da 4 a 8 ore prima di un intervento coronarico per via percutanea in pazienti con insufficienza renale cronica (creatininemia > 2 mg/dL) può determinare minore disfunzione d'organo rispetto all'idratazione con soluzione fisiologica

standard alla velocità di 1 mL/kg/h. La percentuale di mortalità ospedaliera è stata ridotta significativamente (rispettivamente 2% vs 14%; $p = 0,02$) e anche la mortalità ad un anno era minore nei pazienti trattati (rispettivamente 10% vs 30%; $p = 0,01$).

Importanti problematiche da approfondire: Prima di applicarli può essere necessario riprodurre questi dati in una popolazione di pazienti più ampia in uno studio multicentrico. Inoltre, un quesito importante è se siamo in grado di applicare questa procedura specialmente in vista di una potenziale restrizione del numero di letti in UTI e delle risorse attualmente limitate.

Terapia insulinica intensiva nel paziente critico

In uno studio di riferimento Van den Berghe e coll.³² hanno randomizzato > 1500 pazienti dell'UTI a terapia convenzionale dell'iperglicemia verso regime intensivo volto a mantenere livelli glicemici strettamente entro i limiti di 80 e 110 mg/dL. Questo regime intensivo ha ridotto la mortalità dall'8 al 4,6% ($p < 0,04$). Inoltre, il trattamento intensivo è associato ad un numero significativamente inferiore di pazienti che rimangono in UTI per > 14 giorni, ad una minore richiesta di terapia sostitutiva renale, ad una minore incidenza di iperbilirubinemia, di infezioni ematiche, di neuropatie da UTI e ad una minor richiesta di trasfusioni.

Importanti problematiche da approfondire: Lo studio includeva pazienti con gravità di malattia moderata che avevano un APACHE II (punteggio di valutazione dell'alterazione dei parametri fisiologici e delle condizioni di salute precedenti l'evento acuto) medio di soltanto di 9 ed una mortalità solo dell'8% nel gruppo di controllo. Inoltre, quasi due terzi dei pazienti erano stati ricoverati in UTI provenienti dalla sala operatoria di cardiocirurgia. Si può discutere su come si potrebbe applicare questo protocollo ad una popolazione di pazienti più gravi o di pazienti di un reparto di medicina. Inoltre, si potrebbe argomentare che questi risultati dovrebbero essere confermati in uno studio multicentrico. In particolare, si deve riconoscere che il mantenimento della glicemia entro limiti così stretti potrebbe aumentare il rischio di ipoglicemia. Un'altra domanda importante è se il risultato positivo sia dovuto allo stretto controllo glicemico o alla somministrazione insulinica. Un'ulteriore analisi dei risultati dello studio di Van den Berghe e coll.³³ e di un altro recente studio di Finney e coll.³⁴ suggerisce che il controllo glicemico sia maggiormente responsabile del beneficio sulla sopravvivenza della quantità assoluta di insulina esogena. Nonostante si

debba provvedere con un supporto nutrizionale insieme con la terapia insulinica queste osservazioni non supporterebbero l'uso di associazioni di glucosio, potassio ed insulina. Un altro punto è il costo. Sebbene si possa argomentare che la strategia per mantenere la normoglicemia sia economica, questo potrebbe non essere vero nel caso in cui le misurazioni di glicemie seriate richiedano prelievi ematici aggiuntivi, tempo di lavoro infermieristico e apparecchi aggiuntivi per misurare la glicemia.

Trasfusioni di sangue

Uno studio chiave multicentrico canadese pubblicato da Hebert e coll.³⁵ ha modificato la nostra pratica nell'ambito delle emotrasfusioni. In questo RCT prospettico che coinvolgeva 25 centri canadesi i pazienti con valori di emoglobina inferiori a 9 mg/dL erano randomizzati a ricevere o un regime trasfusionale libero (per es. mantenendo i valori di emoglobina > 7 g/dL) o un regime trasfusionale ristretto (per es. mantenendo i valori di emoglobina > 7 g/dL).³⁵ Il primo gruppo riceveva una media di 5,6 U di GRC per incrementare la concentrazione di emoglobina da 8,2 a 10,7 g/dL, mentre il secondo gruppo riceveva una media di 2,6 U di GRC per incrementare la concentrazione di emoglobina da 8,2 a 8,5 g/dL. Si trattava di pazienti critici con un punteggio APACHE II di circa 21. La mortalità ospedaliera era del 28% nel gruppo a regime trasfusionale libero e del 22% nel gruppo a regime trasfusionale ristretto, con un'evidente differenza statisticamente significativa ($p = 0,05$). È chiaro che la differenza nella sopravvivenza a breve termine potrebbe non essere collegata ad una diversa incidenza di infezioni da trasfusione bensì ad alterazioni più sottili della funzione immunitaria, forse responsabili, a loro volta, di un maggior rischio di successive infezioni. In seguito, questi risultati sono stati confermati in un ampio studio europeo che includeva più di 3500 pazienti, lo studio dell'Anemia e delle Trasfusioni nel Paziente Critico.³⁶ In questo studio, realizzato nel novembre del 1999, in un'analisi multivariata le trasfusioni erano associate ad una sopravvivenza inferiore. In questa analisi multivariata l'emotrasfusione veniva prima della concentrazione di emoglobina indicando che l'emotrasfusione, piuttosto che l'anemia, è associata ad una sopravvivenza inferiore. Inoltre, attraverso una modalità statistica particolare (propensity score) che ha consentito di allineare e confrontare le caratteristiche dei pazienti che avevano ricevuto o no una trasfusione di sangue, si è evidenziata una differenza statisticamente significativa nella mortalità (22,7% vs 17,1%). Tuttavia, uno studio europeo più recente, lo studio sull'evenienza di Sepsis nel Paziente Critico,³⁷ compren-

dente anch'esso > 3000 pazienti e condotto nel maggio del 2002, non ha rilevato una sopravvivenza inferiore nei pazienti trasfusi. Queste differenze potrebbero essere dovute a cambiamenti nel rischio di infezione trasfusionale ed in particolare ai programmi ora largamente diffusi di leucodeplezione. Perciò l'esperienza canadese, con un programma diffuso di riduzione della contaminazione di leucociti, ha dimostrato una riduzione della mortalità in pazienti sottoposti a cardiocirurgia o a riparazione di frattura di anca o in quelli che richiedevano la terapia intensiva dopo politrauma³⁸ così come la riduzione nella morbilità neonatale.³⁹

Importanti problematiche da approfondire: I risultati di Hebert e coll.³⁵ sono ancora validi? Forse è arrivato il momento di ripetere lo studio per scoprire se abbiamo spinto il limite abbastanza (o troppo) lontano in termini di restrizione di emotrasfusioni.

Sviluppo della drotrecogina alfa (attivata) nella sepsi grave/shock settico

Molti studi hanno enfatizzato la complessa interazione tra coagulazione e infiammazione nello sviluppo dell'insufficienza d'organo in seguito a sepsi. La somministrazione di drotrecogina alfa (attivata) in uno studio⁴⁰ ha portato ad una riduzione significativa della mortalità nei pazienti con sepsi grave e shock settico. I risultati di questo studio hanno mostrato un profilo di sicurezza sicuramente accettabile. Inoltre, ad ulteriore conferma di quanto detto sopra, i risultati di un ampio studio su > 2300 pazienti, il trial ENHANCE,⁴¹ presentato all'incontro dell'American College of Chest Physicians del 2003, sostengono gli effetti benefici della drotrecogina alfa (attivata) sulla sopravvivenza. Il meccanismo d'azione della drotrecogina alfa (attivata) non è stato completamente chiarito ma è evidente che sia più del solo effetto anticoagulante, specialmente alla luce dei risultati negativi degli studi con altri due anticoagulanti naturali, l'antitrombina⁴² e l'inibitore della via del fattore tissutale o TFPI.⁴³ I risultati degli studi in corso^{44,45} suggeriscono che il meccanismo d'azione includa effetti protettivi antinfiammatori ed antiapoptotici sulle cellule endoteliali.

Importanti problematiche da approfondire: L'applicazione nella pratica clinica di questi risultati entusiasmanti è stata piuttosto lenta, sicuramente in parte a causa dei costi elevati di questo nuovo agente terapeutico. Ciò può essere dovuto anche all'assenza di un effetto immediatamente visibile, dato che non si può usare alcuna variabile per dosare la somministrazione del farmaco. Anche i risultati della

terapia con l'inibitore della via del fattore tissutale sono stati difficili da comprendere. Nella fase III del trial clinico che includeva > 1700 pazienti⁴³ la percentuale di mortalità era intorno al 34% nel gruppo tifacogina e nel placebo. Tuttavia, al momento dell'analisi ad interim, che comprendeva i primi 722 pazienti, la mortalità era del 38,9% nel gruppo placebo e solo del 29,1% nel gruppo tifacogina ($p = 0,006$). Questo suggerisce che, non solo i risultati dello studio sarebbero stati positivi se si fosse programmato di includere soltanto i primi 722 pazienti, ma anche che il trattamento nella seconda metà dello studio era stato piuttosto pericoloso. Le ragioni di queste differenze non sono chiare.

Altri interventi nella sepsi grave

Un altro intervento che ha portato a risultati controversi è la proteina che incrementa la permeabilità battericida. Questa sostanza naturale rilasciata dai leucociti si combina con l'endotossina per eliminarla. Pertanto, per testare questo agente, era naturale guardare ad una condizione patologica omogenea caratterizzata da un rilascio massivo di endotossina (per es. la meningococcemia). Nello studio più ampio comprendente bambini con patologia acuta,⁴⁶ 393 pazienti sono stati randomizzati a ricevere o la proteina che incrementa la permeabilità battericida o il placebo. Questo studio non ha raggiunto l'endpoint di una riduzione significativa della mortalità, ma la mortalità era solo del 9,9% nel gruppo placebo contro il 7,4% del gruppo trattato ($p = 0,48$). In questo studio il numero di pazienti con pieno recupero funzionale è stato solo del 66,3% nel gruppo placebo mentre è stato del 77,3% nel gruppo trattato ($p = 0,02$).

Importanti problematiche da approfondire: Questo studio ha enfatizzato la percentuale di mortalità relativamente bassa osservata nei bambini con patologia grave, specialmente se si considera il ritardo perché il paziente raggiunga l'UTI e ed i parenti firmino il consenso informato. Inoltre, si evidenzia la necessità di indagare gli effetti e gli interventi non solo attraverso il parametro della mortalità ma anche della morbilità.

Steroidi nello shock settico

Gli studi iniziali⁴⁷ che hanno indagato gli effetti di dosi massive di metilprednisolone (30 mg/kg) in pazienti con shock settico non hanno mostrato alcun beneficio. Studi più recenti hanno evidenziato che i pazienti con shock settico hanno un'insufficienza surrenalica relativa e pertanto possono beneficiare di dosi moderate di idrocortisone (circa 200 mg/die). Nello studio francese di Annane e coll.⁴⁸ si è dimostrato che tale strategia può ridurre la mortalità nei pazienti con shock settico.

Importanti problematiche da approfondire: Alcuni hanno messo in discussione i risultati positivi di questo studio dato che le differenze nelle percentuali di mortalità a 28 giorni non sono riuscite a raggiungere una significatività statistica. Un altro grande quesito è se la somministrazione di steroidi debba essere guidata da test di stimolo con ACTH e, in tal caso, da quali test?

Somministrazione di vasopressina nello shock settico

Il concetto importante di insufficienza relativa di vasopressina è stato introdotto da Landry e coll.⁴⁹ nel 1997 quando osservarono che i livelli di vasopressina erano notevolmente elevati nei pazienti con shock cardiogeno ma non in quelli con shock settico. Osservazioni successive hanno evidenziato che la somministrazione^{50,51} di vasopressina potrebbe aumentare la PA nei pazienti con shock settico e contribuire a ridurre la noradrenalina. Con questa strategia terapeutica alcuni studi su animali⁵² e su pazienti⁵⁰ hanno suggerito anche un miglioramento della diuresi. Al momento un certo numero di rianimatori ha già adottato questa strategia utilizzando la vasopressina in pazienti con shock settico grave.

Importanti problematiche da approfondire: Sicuramente gli effetti della vasopressina non sono sorprendenti così ci si può aspettare un ridotto fabbisogno di noradrenalina. Inoltre, la somministrazione di vasopressina presenta dei rischi sostanziali compresa l'ipertensione polmonare e la riduzione relativa del flusso epatosplancico. Questo è esattamente il motivo per cui la vasopressina è stata utilizzata nella terapia delle varici esofagee sanguinanti prima di essere sostituita dalla somatostatina. C'è anche il rischio che la vasopressina sia dosata sulla base dei livelli di PA mentre il concetto è più quello di una terapia ormonale sostitutiva con dosi basse e fisse di questa sostanza. Pertanto, sarebbe saggio attendere i risultati di un RCT multicentrico in doppio cieco prima di somministrare di routine questo ormone nei pazienti con shock settico.

Terapia rivolta al raggiungimento precoce di un obiettivo emodinamico nella sepsi grave e nello shock settico

Come ottimizzare il trattamento della sepsi grave e nello shock settico è stato un quesito importante specialmente dopo i risultati deludenti delle strategie volte ad incrementare la somministrazione di ossigeno a livelli elevati.²¹ In un RCT svolto in un singolo centro, Rivers e coll.⁵³ hanno randomizzato pazienti con sepsi, ipotensione arteriosa e/o iperlat-

tatemia, ad un regime rianimatorio standard o alla cosiddetta *terapia rivolta al raggiungimento precoce di un obiettivo emodinamico* (EGDT) guidata da continue misurazioni della saturazione di ossigeno in vena cava superiore ($ScvO_2$) usando un catetere venoso centrale modificato e provvisto di fibre ottiche. In aggiunta all'ossigenazione standard, all'infusione di liquidi e ai farmaci vasoattivi, gli autori hanno mantenuto una $ScvO_2$ almeno del 70% nel gruppo EGDT usando una quota generosa di liquidi, trasfusioni di sangue o somministrazione di dobutamina. Nelle prime 6 ore dopo la rianimazione non c'era alcuna differenza nel numero di pazienti che ricevevano agenti vasopressori o ventilazione meccanica ma la quantità di liquidi ev era significativamente maggiore nel gruppo EGDT. I pazienti del gruppo di intervento avevano ricevuto anche più emotrasfusioni e dobutamina. È interessante notare che la quantità totale di liquidi somministrata durante le prime 72 ore era simile nei due gruppi di pazienti ed il numero di pazienti che richiedevano agenti vasopressori o ventilazione meccanica o monitoraggio con catetere in arteria polmonare era più basso nel gruppo EGDT che nel gruppo di controllo.

Importanti problematiche da approfondire: Nonostante i risultati di questo studio siano piuttosto interessanti ci sono molte possibili interpretazioni:

1. Si potrebbe argomentare che una rianimazione adeguata abbia ridotto la mortalità ma anche che la terapia non ottimale abbia causato una mortalità più elevata nel gruppo di controllo. Dopo tutto il trattamento standard poteva essere insufficiente nell'affollatissimo reparto d'emergenza.
2. È stata la terapia aggressiva utilizzata durante l'EGDT a ridurre la mortalità o questa è collegata al monitoraggio con l' $ScvO_2$? In altre parole, è necessario questo particolare catetere per raggiungere questi migliori risultati?
3. Si potrebbe argomentare che un catetere in arteria polmonare sia inutile perché la $ScvO_2$ è una variabile che rappresenta la saturazione venosa mista o, in alternativa, che il catetere in arteria polmonare in realtà possa essere utile in quanto fornisce misurazioni della saturazione venosa mista. Se quest'ultima affermazione è vera con il cateterismo dell'arteria polmonare si potrebbero avere risultati perfino migliori.
4. Si potrebbe argomentare che il regime trasfusionale libero possa ridurre la mortalità (vedi sopra la controversia sulle emotrasfusioni) o che il regime di libera somministrazione di dobutamina possa ridurre la mortalità (questi risultati sarebbero opposti a quelli di Hayes e coll.²¹).

Qualunque sia la nostra interpretazione dei risulta-

ti di questo studio è evidente la necessità di rianimare rapidamente il paziente con sepsi grave e con shock settico, fino a giungere al concetto di septic clock.

Decontaminazione selettiva del tratto digerente

La somministrazione di routine di una miscela antibiotica sotto forma di pasta orale per ridurre il rischio di infezioni nosocomiali in UTI è stata condotta inizialmente a Groningen in Olanda⁵⁴ ma ha portato grandi controversie. Inoltre, la somministrazione topica di antibiotico, per essere ottimale, deve essere accompagnata dalla somministrazione sistemica di un antibiotico ad ampio spettro come una cefalosporina di terza generazione. Molte metanalisi hanno indicato che la decontaminazione selettiva del tratto digerente (SDD) può associarsi ad una ridotta morbilità ed anche mortalità e questa strategia non è stata ancora largamente diffusa per il rischio di selezione di germi resistenti. Recentemente, de Jonge e coll.⁵⁵ hanno pubblicato i risultati di un importante RCT che comprendeva 934 pazienti. In questo studio, la mortalità in UTI era del 23% nel gruppo di controllo ma solo del 15% nel gruppo SDD ($p = 0,02$). Dato ancora più interessante, l'incidenza di batteri Gram-negativi resistenti era del 26% nel gruppo di controllo ma solo del 16% nel gruppo SDD ($p = 0,001$).

Importanti problematiche da approfondire: Si dovrebbe applicare l'SDD in UTI? In un editoriale di commento⁵⁶ ho sollevato il problema dell'attuale percentuale di resistenza antibiotica in ogni UTI. Perciò lo *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente è relativamente raro ad Amsterdam ed anche la percentuale di enterococco vancomicina-resistente è notevolmente bassa. Perciò i risultati ottenuti non possono essere applicati a realtà che hanno problemi maggiori di antibiotico-resistenza. Inoltre, molti esperti sono preoccupati per l'insorgenza a lungo termine di batteri resistenti in seguito all'eccessivo uso di antibiotici. Tali effetti potrebbero non essere evidenti nella normale analisi dei risultati a breve termine dello studio.

Terapia dell'ARDS

Come sottolineato prima, ci sono poche prove che qualcosa possa ridurre la mortalità nell'ARDS. Forse l'applicazione di una strategia di terapia dell'ARDS basata sul reclutamento di aree polmonari atelettasiche, come proposto da Amato e coll.,⁵ può migliorare la sopravvivenza, ma il valore ottimale di pressione positiva di fine espirazione (PEEP) è ancora controverso. Uno studio importante condotto dall'ARDS Network,⁵⁷ che includeva 361 pazienti, ha dimostrato che la ventilazione dei pazienti con

ALI/ARDS con un volume corrente di 6 mL/kg ha portato a risultati migliori della ventilazione con un volume corrente di 12 mL/kg (mortalità rispettivamente del 31% vs 39,8%).

Importanti problematiche da approfondire: Il protocollo dello studio ha sollevato una disputa accesa sull'uso di un volume corrente di 12 mL/kg nel gruppo di controllo. Infatti questo volume corrente può essere maggiore di quello solitamente usato in UTI.⁵⁸ Si sosteneva che questo fosse un passo avanti (se non una strategia nuova) nella terapia dell'ALI. L'interpretazione che io e molti altri preferiamo dare è che un volume corrente di 12 mL/kg è peggio di un volume corrente di 6 mL/kg. In altre parole, l'uso di volumi correnti elevati è pericoloso. Se si debba applicare ai pazienti con ALI un volume corrente di 6 mL/kg è discutibile, specialmente se questo richiede un'aumento della sedazione e forse anche l'uso di farmaci paralizzanti. Se le pressioni nelle vie aeree non sono eccessivamente elevate forse tenere un volume corrente di 7 o 8 mL/kg può non essere necessariamente pericoloso.

Protocollo di sedazione

L'uso eccessivo di sedativi può prolungare la permanenza in UTI a causa del risveglio graduale e/o dell'aumentata incidenza di polineuropatia. Inoltre, un'alterazione persistente dello stato mentale può condurre a test diagnostici aggiuntivi, come ad esempio la TAC del cranio per escludere i processi patologici intracranici. Kress e coll.,⁵⁹ in uno studio che comprendeva 128 pazienti, hanno mostrato che l'interruzione quotidiana dell'infusione di sedativi poteva ridurre la durata della ventilazione meccanica (rispettivamente 4,9 vs 7,3 giorni; $p = 0,004$) e la durata del ricovero in UTI (rispettivamente 6,4 vs 9,9 giorni; $p = 0,02$) e poteva ridurre l'uso di test diagnostici (rispettivamente 9% vs 27% giorni; $p = 0,02$) senza aumentare la percentuale di complicanze.

Importanti problematiche da approfondire: Forse dovremmo realizzare un protocollo per interrompere la sedazione ogni giorno. Tuttavia, questa strategia,

Tabella 1—Quesiti da sollevare sistematicamente al letto del paziente

Se il paziente è ventilato meccanicamente può essere svezzato/a dalla ventilazione meccanica?
Il dolore è ben controllato, la sedazione è ottimizzata, il paziente necessita misure di contenimento?
La nutrizione è adeguata?
La testa del letto è elevata?
È in atto la profilassi della trombosi venosa profonda?
È in atto la profilassi delle ulcere?

qualora applicata senza restrizioni, può condurre anche ad alcuni dei seguenti rischi: compromissione neurologica (per es. aumentata richiesta di ossigeno cerebrale); alterazioni respiratorie (per es. alterazioni della coordinazione); compromissione cardiovascolare (per es. tachicardia e ipertensione) e naturalmente il possibile disagio per il paziente. Può essere altrettanto utile avere sistematicamente una discussione interattiva al letto del paziente sollevando la questione della sedazione ottimale.

Visita a letto del paziente: il ruolo dell'intensivista

Gli studi hanno evidenziato come la presenza di uno specialista di terapia intensiva adeguatamente esperto può avere un impatto significativo sulla sopravvivenza.⁶⁰⁻⁶² Pronovost e coll.⁶³ hanno evidenziato anche che la discussione clinica al letto del paziente può portare ad un miglioramento della sopravvivenza. Per visite davvero utili si dovrebbe sollevare sistematicamente una serie di quesiti di fronte a ciascun paziente (Tabella 1).

Importanti problematiche da approfondire: A mio parere questa è una delle poche aree della terapia intensiva in cui non c'è da discutere!⁶⁴

CONCLUSIONE

L'EBM è molto importante e l'RCT è il re indiscusso dell'evidenza ma, come abbiamo visto, non sempre è possibile realizzare RCT. Anche quando sono disponibili gli RCT non necessariamente forniscono tutte le risposte e possono sollevare più domande di quante se ne avevano prima. Pertanto, ogni decisione terapeutica deve essere presa sulla base dell'evidenza disponibile e includere gli RCT quando possibile ma non escludendo tutte le altre forme di evidenza. Perciò, un approccio equilibrato basato sull'EBM si basa sull'integrazione della migliore evidenza di ricerca e del contributo dell'esperto clinico per trattare lo specifico paziente individualmente. I fattori umani sono essenziali in questo processo. C'è poca abitudine a riconoscere che un certo intervento è supportato da un elevato grado di evidenza. È l'applicazione di quella conoscenza che fa la differenza nella cura del paziente. E, in questa applicazione, l'importanza di un buon lavoro di gruppo (per es. medici, infermieri e fisioterapisti) non sarà mai sottolineata abbastanza.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, et al. Evidence-based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312:71-72

- 2 Cook DJ, Sibbald WJ, Vincent JL, et al. Evidence based critical care medicine: what is it and what can it do for us. *Crit Care Med* 1996; 24:334–337
- 3 Michaud G, McGowan JL, van der Jagt R, et al. Are therapeutic decisions supported by evidence from health care research? *Arch Intern Med* 1998; 158:1665–1668
- 4 Vincent JL. Which therapeutic interventions in critical care medicine have been shown to reduce mortality in prospective, randomized, clinical trials? *Crit Care Med* 2000; 28:1616–1620
- 5 Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338:347–354
- 6 Ferreira F, Vincent JL, Brun-Buisson C, et al. Doctors' perceptions of the effects of interventions tested in prospective, randomised, controlled, clinical trials: results of a survey of ICU physicians. *Intensive Care Med* 2001; 27:548–554
- 7 Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250–1256
- 8 Vincent JL, Sun Q, Dubois MJ. Clinical trials of immunomodulatory therapies in severe sepsis and septic shock. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1084–1093
- 9 Opal SM, Cross AS. Clinical trials for severe sepsis: past failures, and future hopes. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13:285–297
- 10 Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, et al. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; 317:653–658
- 11 Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, et al. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. *N Engl J Med* 1997; 336:912–918
- 12 Abraham E, Anzueto A, Gutierrez G, et al. Double-blind randomised controlled trial of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor in treatment of septic shock. *Lancet* 1998; 351:929–933
- 13 Reinhart K, Menges T, Gardlund B, et al. Randomized, placebo-controlled trial of the anti-tumor necrosis factor antibody fragment afelimomab in hyperinflammatory response during severe sepsis: the RAMSES Study. *Crit Care Med* 2001; 29:765–769
- 14 Abraham E, Laterre PF, Garbino J, et al. Lenercept (p55 tumor necrosis factor receptor fusion protein) in severe sepsis and early septic shock: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial with 1,342 patients. *Crit Care Med* 2001; 29:503–510
- 15 Opal SM, Fisher CJ Jr, Dhainaut JF, et al. Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Crit Care Med* 1997; 25:1115–1124
- 16 Dhainaut JF, Tenailon A, Hemmer M, et al. Confirmatory platelet-activating factor receptor antagonist trial in patients with severe gram-negative bacterial sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial; BN 52021 Sepsis Investigator Group. *Crit Care Med* 1998; 26:1963–1971
- 17 Suputtamongkol Y, Intaranongpai S, Smith MD, et al. A double-blind placebo-controlled study of an infusion of lexipafant (platelet-activating factor receptor antagonist) in patients with severe sepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:693–696
- 18 Lundin S, Mang H, Smithies M, et al. Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicentre study; the European Study Group of Inhaled Nitric Oxide. *Intensive Care Med* 1999; 25:911–919
- 19 Anzueto A, Baughmann RP, Guntupalli KK, et al. Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1996; 334:1417–1421
- 20 Fisher CJ Jr, Agosti JM, Opal SM, et al. Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1996; 334:1697–1702
- 21 Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, et al. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 330:1717–1722
- 22 Sloan EP, Koenigsberg M, Gens D, et al. Diaspirin cross-linked hemoglobin (DCLHb) in the treatment of severe traumatic hemorrhagic shock: a randomized controlled efficacy trial. *JAMA* 1999; 282:1857–1864
- 23 Takala J, Ruokonen E, Webster NR, et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med* 1999; 341:785–792
- 24 Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; 333:817–822
- 25 Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355:1931–1935
- 26 Antonelli M, Conti G, Rocco M, et al. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1998; 339:429–435
- 27 Nouridine K, Combes P, Carton MJ, et al. Does noninvasive ventilation reduce the ICU nosocomial infection risk? A prospective clinical survey. *Intensive Care Med* 1999; 25: 567–573
- 28 Girou E, Schortgen F, Delclaux C, et al. Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *JAMA* 2000; 284:2361–2367
- 29 Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002; 346:557–563
- 30 Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002; 346:549–556
- 31 Marenzi G, Marana I, Lauri G, et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003; 349:1333–1340
- 32 Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patient. *N Engl J Med* 2001; 345:1359–1367
- 33 Van den BG, Wouters PJ, Bouillon R, et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003; 31:359–366
- 34 Finney SJ, Zekveld C, Elia A, et al. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003; 290:2041–2047
- 35 Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999; 340:409–417
- 36 Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002; 288:1499–1507
- 37 Vincent JL, Sakr YL, Carlet J et al. Sepsis occurrence in acutely ill patients (SOAP): results of a large European multicenter study [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:A837
- 38 Hebert PC, Fergusson D, Blajchman MA, et al. Clinical outcomes following institution of the Canadian universal leukoreduction program for red blood cell transfusions. *JAMA* 2003; 289:1941–1949

- 39 Fergusson D, Hebert PC, Lee SK, et al. Clinical outcomes following institution of universal leukoreduction of blood transfusions for premature infants. *JAMA* 2003; 289:1950–1956
- 40 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
- 41 Wheeler AP, Doig C, Wright T, et al. Baseline characteristics and survival of adult severe sepsis patients treated with drotrecogin alfa (activated) in a global, single-arm, open-label trial (ENHANCE) [abstract]. *Chest* 2003; 124 (suppl):91S
- 42 Warren BL, Eid A, Singer P, et al. Caring for the critically ill patient: high-dose antithrombin III in severe sepsis; a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286:1869–1878
- 43 Abraham E, Reinhart K, Opal S, et al. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:238–247
- 44 Joyce DE, Grinnell BW. Recombinant human activated protein C attenuates the inflammatory response in endothelium and monocytes by modulating nuclear factor-kappaB. *Crit Care Med* 2002; 30:S288–S293
- 45 Esmon CT. The protein C pathway. *Chest* 2003; 124(suppl): 26S–32S
- 46 Levin M, Quint BA, Goldstein B, et al. Recombinant bactericidal/permeability-increasing protein (rBPI21) as adjunctive treatment for children with severe meningococcal sepsis: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356:961–967
- 47 Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, et al. The methylprednisolone severe sepsis study group: a controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; 317:353
- 48 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
- 49 Landry DW, Levin HR, Gallant EM, et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 1997; 95:1122–1125
- 50 Patel BM, Chittock DR, Russell JA, et al. Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 2002; 96:576–582
- 51 Malay MB, Ashton RC Jr, Landry DW, et al. Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma* 1999; 47:699–703
- 52 Sun Q, Dimopoulos G, Nguyen DN, et al. Low-dose vasopressin in the treatment of septic shock in sheep. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:481–486
- 53 Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368–1377
- 54 Stoutenbeek CP, van Saene HK, Miranda DR, et al. The effect of selective decontamination of the digestive tract on colonisation and infection rate in multiple trauma patients. *Intensive Care Med* 1984; 10:185–192
- 55 de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, et al. Effects of selective decontamination of the digestive tract on mortality and the acquisition of resistant bacteria in intensive care patients. *Lancet* 2003; 362:1011–1016
- 56 Vincent JL. Selective digestive decontamination: for everyone, everywhere? *Lancet* 2003; 362:1006–1007
- 57 The ARDS 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
- 58 Eichacker PQ, Gerstenberger EP, Banks SM, et al. Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1510–1514
- 59 Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, et al. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000; 342:1471–1477
- 60 Pronovost PJ, Angus DC, Dorman T, et al. Physician staffing patterns and clinical outcomes in critically ill patients: a systematic review. *JAMA* 2002; 288:2151–2162
- 61 Higgins TL, McGee WT, Steingrub JS, et al. Early indicators of prolonged intensive care unit stay: impact of illness severity, physician staffing, and pre-intensive care unit length of stay. *Crit Care Med* 2003; 31:45–51
- 62 Blunt MC, Burchett KR. Out of hours consultant cover and case-mix-adjusted mortality in intensive care. *Lancet* 2000; 356:735–736
- 63 Pronovost PJ, Jenckes MW, Dorman T, et al. Organizational characteristics of intensive care units related to outcomes of abdominal aortic surgery. *JAMA* 1999; 281:1310–1317
- 64 Vincent JL. Need for intensivists in intensive-care units. *Lancet* 2000; 356:695–696