

Pulmonary Perspectives

Marzo 2005 • volume 22, No. 1

Antibiotico-resistenza in terapia intensiva: modificare le abitudini attuali per migliorare la terapia

Nelle Unità di Terapia Intensiva degli Stati Uniti l'antibiotico-resistenza è in costante crescita, e viene attualmente definita un "disastro" del sistema sanitario (Carlet e Chalfine. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 309; Obritsch et al. *Antimicrob Agents Chemoter* 2004; 48: 4606; Paramythiotou et al. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 670). Per contro, sono pochi i nuovi antibiotici che vengono prodotti (Nathan. *Nature* 2004; 48: 4606; Spellberg et al. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1279; Wenzel. *N Engl J Med* 2004; 351: 523) e sia il costo che la morbilità degli episodi infettivi legati alle specie microbiche resistenti sono ingenti (Nathan. *Nature* 2004; 48: 4606). Questa emergenza, rappresentata dall'aumento della prevalenza di specie batteriche multi-resistenti nei reparti di Terapia Intensiva, determinerà inevitabilmente l'esposizione degli ammalati critici ad infezioni nosocomiali potenzialmente mortali, complicando l'esito dei pazienti nel periodo post-operatorio (Walsh. *Curr Opin Microbiol* 2004; 7: 439).

Sebbene una delle soluzioni a questo problema preveda il ricorso ad interventi multipli (Nathan. *Nature* 2004; 48: 4606), un punto essenziale è rappresentato dalla limitazione alla somministrazione in Terapia Intensiva di antibiotici solo ai pazienti con infezione documentata.

Le polmoniti nosocomiali rappresentano la principale causa di morte ospedaliera legata ad infezioni (Niederman. *Crit Care Med* 2003; 31: 608). Circa un terzo dei pazienti sottoposti a ventilazione sono a rischio di sviluppare una polmonite associata al ventilatore (VAP = Ventilator Associated Pneumonia), una grave polmonite nosocomiale che si sviluppa in pazienti sottoposti a ventilazione meccanica per oltre 48 ore (Fagon e Chastre. *Eur Respir J Suppl* 2003; 42: 77s). La mortalità delle VAP è compresa tra il 17% e il 50% ed è costantemente associata ad un prolungamento del ricorso alla ventilazione meccanica e ad un aumento dei costi di ospedalizzazione (Rello et al. *Chest* 2003; 124: 2239). Alcuni studi hanno dimostrato che un

intervento antibiotico appropriato può ridurre la mortalità per VAP (Chastre e Fagon. *Am J Respir Crit Care Med Suppl* 2003; 165: 867). Tuttavia, l'utilizzo di terapia antibiotica empirica nei casi di sospetta VAP determina un aumento della durata e della quantità di somministrazione antibiotica. Inoltre, la terapia empirica si è spesso dimostrata inadeguata, e ciò a causa della resistenza antibiotica dei batteri isolati in coltura (Niederman. *Crit Care Med* 2003; 31: 608; Iregui et al. *Chest* 2002; 122: 262).

Antibiotico-resistenza in terapia intensiva

Oltre il 60% dei pazienti ricoverati in Unità di Terapia Intensiva sono trattati con antibiotici a

IN QUESTO NUMERO

Treating Lower Respiratory Tract Infections: A Risky Business?

Glenn S. Tillotson, MS

Antibiotico-resistenza in terapia intensiva: modificare le abitudini attuali per migliorare la terapia

Rachel Dotson, MD

Jeanine P. Wiener-Kronish, MD, FCCP

Safety of New Therapeutics and Rofecoxib Withdrawal: A Lesson for the Future

Imtiaz Ahmad, MD, MPH, FCCP

BOARD EDITORIALE

Deborah Shure, MD, Master FCCP, Editor

Aymarah M. Robles, MD, FCCP, Deputy Editor

Alice Beal, MD, FCCP

Antonino Catanzaro, MD, FCCP

Paul Selecky, MD, FCCP

Jeanine P. Wiener-Kronish, MD, FCCP

Anthony Yim, MD, FCCP

STAFF EDITORIALE

Pamela Goorsky, Assistant VP, Editorial Services

Christine Mentink, Copy Editor

Brittany Barran-Stanley, Production

Publicazione dell'American College of Chest Physicians • 3300 Dundee Road • Northbrook, IL 60062 • phone 847-498-1400 • fax 847-498-5460

Web sites: www.chestnet.org and www.chestjournal.org

Copyright © 2005 American College of Chest Physicians
Copyright © 2005 per l'Edizione Italiana Midia srl

largo spettro. Le Unità di Terapia Intensiva si sono trasformate in "industrie per la creazione, disseminazione ed amplificazione della resistenza agli antibiotici" (Carlet e Chalfine. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 309), e l'utilizzo elevato di antibiotici in questi reparti elevati rappresenta il più importante fattore associato con lo sviluppo della resistenza agli antimicrobici (Masterson et al. *J Hosp Infect* 2003; 55 [suppl]: 1). L'uso di antibiotici ad ampio spettro è collegato ad una varietà di problemi tra cui: la distruzione della flora saprofitica intestinale, la proliferazione di germi patogeni nell'intestino, la perdita della protezione dell'epitelio intestinale (Sullivan et al. *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 101), fino all'aumento della resistenza dei batteri patogeni (Carlet e Chalfine. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 309).

Studi di sorveglianza condotti negli Stati Uniti dal 1998 al 2001 hanno documentato una riduzione della sensibilità agli antibiotici di specie batteriche come lo *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*, con particolare riferimento per lo *P. aeruginosa* ai fluorochinoloni ed al ceftazidime (Masterson et al. *J Hosp Infect* 2003; 55 [suppl]: 1; Oosterheert et al. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 55). I germi isolati in questo setting si dimostrarono maggiormente resistenti al ceftazidime, alla ticarcillina acido clavulanico, e all'imipenem (Obritsch et al. *Antimicrob Agents Chemoter* 2004; 48: 4606; Garnacho et al. *Crit Care Med* 2003; 31: 2478). Inoltre, molto frequente è il riscontro di *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina, e sono stati anche riportati ceppi di *S. aureus* a sensibilità intermedia alla vancomicina (Eggmann et al. *Chest* 2001; 120: 2059; Wunderink et al. *Chest* 2003; 124: 1789).

Al contrario che negli Stati Uniti, in molti altri Paesi (Canada, Olanda, Scandinavia) non si riscontrano gli stessi problemi di incremento di antibiotico-resistenza, finanche nei reparti di Terapia Intensiva. La spiegazione di questo fenomeno risiede in diversi fattori, tra i quali le rigorose procedure di isolamento e la rigida osservanza di protocolli di somministrazione antibiotica (Carlet e Chalfine. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 309).

Una delle strategie da considerare nel tentativo di ridurre la resistenza antibiotica in terapia intensiva è rappresentata dalla riduzione della durata della terapia antibiotica e dalla riduzione dell'uso inappropriato di antibiotici (Yu et al. *Intensive Care Med* 2004; 30: 735; Luyt et al.

Intensive Care Med 2004; 30: 844). Sono ormai numerosi gli studi che hanno dimostrato l'efficacia di queste strategie di controllo delle VAP. Protocolli che prevedono la riduzione della durata del trattamento antibiotico a massimo 5-6 giorni per pazienti che non hanno infezione polmonare si sono dimostrati in grado di ridurre l'incidenza dell'antibiotico-resistenza (Yu et al. *Intensive Care Med* 2004; 30: 735). In un recente studio randomizzato controllato, una terapia antibiotica condotta per 8 giorni, diretta verso germi isolati in corso di VAP, ha indotto una riduzione significativa dei germi multi-resistenti, rispetto ad un trattamento di 15 giorni (Chastre et al. *JAMA* 2003; 290: 2588). Un altro studio ha dimostrato che l'uso di tecniche diagnostiche invasive, in associazione con linee guida terapeutiche, consentiva la limitazione della terapia antibiotica a circa il 50% dei pazienti con sospetto di VAP. Rispetto al gruppo di pazienti con approccio diagnostico non invasivo (per i quali si faceva ricorso all'aspirato endotracheale ed esclusivo utilizzo di criterio clinico), si dimostrava un miglioramento a breve termine della mortalità (Fagon et al. *Ann Intern Med* 2000; 132: 621). In assenza di sepsi, anche in presenza di segni e sintomi di VAP, i pazienti che non soddisfacevano i criteri batterici di polmonite, non ricevevano trattamento antibiotico. Vi è, quindi, evidenza che i metodi diagnostici invasivi consentono l'acquisizione di dati microbiologici in grado di ridurre il ricorso alla terapia antibiotica a circa la metà dei pazienti con sospetto clinico di VAP.

Le Unità di Terapia Intensiva negli Stati Uniti sono giunte ad un punto di crisi, e ciò a causa della scarsità di nuovi agenti antimicrobici e a causa della crescente incidenza del fenomeno della antibiotico-resistenza. La riduzione della antibiotico-terapia o antibioticoterapia non solo è in grado di ridurre la resistenza agli antibiotici (Cooper et al. *Ann Emerg Med* 2001; 37: 711; Bisno et al. *Ann Intern Med* 2002; 136: 489), ma si è dimostrata in grado anche di migliorare la sopravvivenza nei pazienti non infetti (Fagon et al. *Ann Intern Med* 2000; 132: 621). Le linee guida che raccomandano la somministrazione di antibioticoterapia empirica, basata quindi esclusivamente su criteri clinici e senza conferma microbiologica, conducono ad un'ampia prescrizione di antibiotici per pazienti potenzialmente senza infezione. Ciò è stato dimostrato in un lavoro di validazione delle linee guida per il trattamento della faringite in e-

tà pediatrica ed adulta (Gonzales et al. *Ann Emerg Med* 2001; 137: 698) relativo a 4,7 milioni di soggetti adulti trattati con terapia antibiotica. I dati microbiologici suggerivano che solo una parte di quei pazienti trattati era affetta da faringite batterica. Analogamente, pazienti gravi, con febbre, leucocitosi e segni radiologici di infiltrati polmonari vengono spesso trattati empiricamente con antibiotici ad ampio spettro, nonostante l'evidenza dimostri che circa il 50% di questi pazienti non presenta sviluppo di specie batteriche (Fagon et al. *Ann Intern Med* 2000; 132: 621). Inoltre, anche in presenza di risultati negativi dell'esame colturale, molti medici si manifestano riluttanti verso la sospensione della terapia antibiotica (Yu et al. *Intensive Care Med* 2004; 30: 735; Luyt et al. *Intensive Care Med* 2004; 30: 844).

Che cosa bisogna fare

Da quanto fin qui esposto, risulta chiaro che i farmaci antibiotici continuano ad essere usati in modo inappropriato nei reparti di Terapia Intensiva, e la prescrizione empirica di antibiotici per sospetto di VAP ne è la causa fondamentale. Infatti, gli schemi di terapia empirica, anche quando si utilizzino score clinici, prevedono non meno di 4-5 giorni di somministrazione antibiotica (Luyt et al. *Intensive Care Med* 2004; 30: 844). Il ricorso a tecniche endoscopiche per l'isolamento colturale delle specie batteriche patogene si è dimostrato in grado di ridurre la somministrazione di antibiotici in circa il 50% dei pazienti con sospetto clinico-radiologico di VAP. Tuttavia, il ricorso a queste tecniche endoscopiche può essere dispendioso, sia in termini strumentali che economici. Sarebbe quindi utile confermare l'utilità di un approccio batteriologico colturale quantitativo che non preveda il ricorso a tecniche endoscopiche, che consenta analogamente di ridurre la somministrazione di antibiotici e migliorare la mortalità a breve termine.

Al medico è ben chiara l'importanza di una adeguata e rapida terapia di copertura antibiotica, che in determinate condizioni di infezione può essere in grado di salvare una vita. È altresì importante sottolineare i pericoli potenziali dell'utilizzo di antibiotici a largo spettro in pazienti senza dimostrata infezione batterica. Sono urgentemente necessari studi ulteriori che consentano l'identificazione microbiologica dei

germi patogeni ed il loro trattamento più appropriato, per i pazienti gravi ricoverati in Unità di Terapia Intensiva.

Rachel Dotson, MD
Pulmonary Fellow

and

Jeanine P. Wiener-Kronish, MD, FCCP
Professor of Anesthesia and Medicine
Vice-Chairman, Department of Anesthesia and
Perioperative Care
Investigator, Cardiovascular Research Institute
University of California, San Francisco
San Francisco, CA

Febbre, leucocitosi, espettorato purulento e finanche sviluppo di nuovi infiltrati alla radiografia, non necessariamente sono sinonimi di polmonite. L'approccio secondo il quale la diagnosi di polmonite è possibile anche in presenza dei soli segni clinico/radiografici presta il fianco a non poche critiche. E allora, quando una "polmonite" è davvero una polmonite? La possibilità di proliferazione microbica nei pazienti ricoverati in reparti di Terapia Intensiva aumenta con il crescente utilizzo dei mezzi endoscopici diagnostici/terapeutici, la riduzione dei poteri di difesa, l'alterazione dei meccanismi di clearance mucociliare, l'assenza di igiene orale, il blocco delle posture. La possibilità di usare con giudizio i farmaci antibiotici presume la conoscenza degli organismi causali e del pattern di resistenze locali. Anche quando si è costretti ad iniziare una terapia antibiotica su base empirica, andrebbe comunque perseguito un approccio logico che preveda un corretto iter diagnostico, la conferma batteriologica con annesse indagini di sensibilità. Sono, inoltre, necessari tutti gli sforzi da parte delle Aziende Farmaceutiche verso lo sviluppo di nuove classi antibiotiche e, di grande importanza, la volontà dei medici di aderire a protocolli per il controllo delle infezioni associata ad una maggiore flessibilità nelle scelte terapeutiche. I risultati ottenuti in Canada e nel Nord Europa dimostrano che ciò è possibile.

—Deputy Editor

PNEUMORAMA offre ai suoi lettori un articolo tratto dal numero di dicembre 2004 di *Pulmonary Perspectives*, una pubblicazione trimestrale dell'American College of Chest Physicians.

Traduzione a cura di Francesco de Blasio.