

Dalla letteratura e dal web

Marco Ricca, Remo Melchio

Dipartimento di Emergenza, A.O. Santa Croce e Carle, Cuneo

Una review sistematica sull'efficacia clinica della somministrazione in continuo degli antibiotici beta-lattamici

Generalmente gli antibiotici vengono suddivisi in concentrazione-dipendenti, come gli aminoglicosidi e i chinolonici, per i quali il massimo *killing* dei batteri si ottiene incrementando il rapporto tra concentrazione massima (Cmax) e MIC (Cmax/MIC), e tempo-dipendenti, ad esempio i beta-lattamici, che presentano efficacia tanto maggiore quanto più tempo la concentrazione si mantiene superiore alla MIC ($T > MIC$). Pertanto, sono state studiate varie modalità di somministrazione degli antibiotici, volte a migliorarne l'efficacia (possibilmente riducendo la tossicità). Tradizionalmente i beta-lattamici vengono somministrati in dosi refratte. Negli anni si sono succeduti vari studi volti a identificare eventuali vantaggi clinici derivanti dalla loro infusione continua; tuttavia, la reale maggior efficacia di questa modalità di somministrazione rimane a tutt'oggi controversa.

Per tale motivo gli Autori hanno condotto una revisione sistematica della letteratura al fine di determinare se la somministrazione degli antibiotici beta-lattamici mediante infusione continua o "estesa" determini o meno dei vantaggi "clinici". A tal fine gli autori hanno svolto un'approfondita ricerca in letteratura (PubMed, EMBASE, Cochrane Controlled Trial Register) prendendo in considerazione articoli riguardanti studi con le seguenti caratteristiche: *trial* controllato randomizzato; confronto tra infusione continua o "estesa" (durata di ogni somministrazione di almeno 3 ore) *versus* infusione "a bolo" e trattamento mirato di infezione acuta in pazienti adulti ospedalizzati. La ricerca iniziale ha identificato un gruppo di 30 articoli potenzialmente utili per la meta-analisi, da cui ne sono stati selezionati 14 effettivamente inseriti nella *review*.

Gli *outcomes* considerati erano mortalità e risoluzione clinica (*clinical cure*). Pur non essendoci eterogeneità significativa tra gli *outcomes* dei vari stu-

di, sono state tuttavia rilevate importanti differenze inerenti la numerosità dei campioni, il *setting* e la popolazione in esame. Dal *funnel plot* è emersa una asimmetria dei risultati, a favore dei gruppi in trattamento mediante infusione a bolo, che può avere principalmente due spiegazioni: il fatto che nella quasi totalità degli studi il gruppo in trattamento con infusione a bolo riceveva una dose di antibiotico maggiore rispetto al controllo, oppure il piccolo numero di studi incorporato nella meta-analisi.

Per quanto riguarda il "beneficio" clinico, la somministrazione di beta-lattamici in continuo o "estesa" non si è dimostrata superiore rispetto alla somministrazione tradizionale (755 pazienti); allo stesso modo non sono emerse differenze significative di mortalità tra le varie modalità di somministrazione (541 pazienti). Prendendo in considerazione invece anche studi osservazionali (non inseriti nella meta-analisi), in due lavori la somministrazione di antibiotici beta-lattamici in continuo si è dimostrata superiore rispetto ai boli intermittenti.

Commento. Dalla meta-analisi non emerge una differenza significativa tra le differenti modalità di somministrazione degli antibiotici beta-lattamici negli *outcomes*, mentre negli studi non randomizzati presi in considerazione l'infusione continua sembrerebbe essere dotata di maggiore efficacia rispetto all'infusione "a bolo". Tali risultati suggeriscono che la somministrazione di antibiotici beta-lattamici mediante infusione continua non sia indicata in tutti i pazienti ospedalizzati (ovviamente necessitanti di tale terapia) potendo tuttavia risultare superiore ad altre pratiche infusionali in pazienti selezionati (ad esempio pazienti critici, come coloro affetti da polmonite nosocomiale). Il razionale potrebbe essere quello (confermato da recenti studi) secondo cui nei pazienti "critici" (ad esempio settici) il mantenimento della concentrazione plasmatica di farmaco $> MIC$ per il 100% del tempo ($T > MIC$ 100%) determina maggior beneficio clinico rispetto a $T > MIC$ inferiore al 100% (negli studi *in vitro* è sufficiente, a seconda dell'antibiotico, una $T > MIC$ al più del 70%). Interessante

l'analisi degli Autori sulle possibili cause della discrepanza tra studi clinici controllati e osservazionali: eterogeneità dei pazienti arruolati (grande intervallo di confidenza della meta-analisi); utilizzo nella quasi totalità degli studi randomizzati di dosi di antibiotico superiori nel gruppo "a bolo"; adeguata analisi farmaco-cinetica e dinamica effettuata solamente in pochi studi; prevalenza negli studi osservazionali di pazienti con infezioni da gram negativi (più sensibili per somministrazioni prolungate/continue data l'assenza dell'effetto post-antibiotico da parte dei beta-lattamici nel confronto di tali microorganismi). Infine, vengono sottolineate le potenziali limitazioni di tale analisi: *end-point* spesso valutati non "in cieco", in genere scarsa numerosità dei campioni in esame, rischio di *selection bias* negli studi retrospettivi.

Roberts JA, et al.

A systematic review on clinical benefits of continuous administration of β -lactam antibiotics. Crit Care Med 2009 Vol. 37, No. 6

STEMI in ospedali senza emodinamica: PCI facilitata (precoce ma non troppo), nuove evidenze

È utile sottoporre routinariamente ad angioplastica coronarica un paziente con STEMI che ha già ricevuto la trombolisi (angioplastica *facilitata*)? Una meta-analisi del 2005 aveva risposto negativamente a questa domanda, individuando la causa del fallimento di questa strategia in un eccesso di sanguinamento nel gruppo sottoposto a entrambi i trattamenti ripercussivi (in quanto i pazienti che subiscono una PCI sono trattati anche con clopidogrel e inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa). Tuttavia è dimostrato che i pazienti che non rispondono alla trombolisi e vengono quindi sottoposti a ripercussione meccanica (angioplastica *di salvataggio, rescue PCI*) ottengono un beneficio. I ricercatori hanno ipotizzato che il problema maggiore della PCI facilitata fosse il tempo troppo breve che intercorreva tra la trombolisi e la PCI che la seguiva immediatamente. Si sono realizzati quindi alcuni studi mirati a definire se esisteva un beneficio quando veniva utilizzato un intervallo di tempo maggiore (superiore a 2 ore) tra trombolisi e PCI. Le rispo-

ste incoraggianti giunte da questi *trials* non erano definitive a causa della bassa numerosità campionaria. Sul numero del 23 giugno 2009 del *New England Journal of Medicine* è comparso un importante studio canadese (TRANSFER-AMI) che ha dimostrato il beneficio della PCI *facilitata*, ma riservata ai centri non dotati di laboratorio di emodinamica e che quindi devono trasferire il paziente.

In sostanza, gli Autori hanno randomizzato oltre 1000 pazienti con STEMI reclutati in ospedali senza emodinamica, ad eseguire la terapia standard (trombolisi, eventuale PCI di salvataggio oppure PCI ritardata), oppure all'esecuzione di routine della PCI facilitata precoce (entro 6 ore dopo la trombolisi) trasferendo il paziente in un centro dotato di emodinamica subito dopo la trombolisi. Il 98,5% dei pazienti randomizzati alla PCI precoce ha effettivamente effettuato il cateterismo cardiaco entro un tempo mediano di 2,8 ore, rispetto ad un 88,7% di pazienti sottoposti a cateterismo in un tempo mediano di 32,5 ore nel gruppo di controllo. I risultati hanno dimostrato una riduzione dell'*end-point* combinato mortalità, reinfarto, recidiva di ischemia, scompenso cardiaco nuovo o peggiorato e shock cardiogeno, a 30 giorni dal 17,2% (terapia standard) all'11,0% (PCI precoce di routine), RR 0,64 (IC 95% 0,47-0,87). Non si sono documentate differenze tra i due gruppi rispetto ai sanguinamenti maggiori. Gli Autori concludono che in pazienti con STEMI che giungono in ospedali senza laboratorio di emodinamica, una strategia che includa la trombolisi e il trasferimento precoce di routine per l'esecuzione della PCI migliora l'*outcome* a 30 giorni rispetto al trattamento standard (inclusa PCI ritardata).

Commento. Premesso che l'angioplastica primaria rimane il trattamento ottimale per i pazienti con STEMI, lo studio conferma l'utilità di una strategia che preveda trombolisi + trasferimento per PCI facilitata tra le 2 e le 24 ore dopo la trombolisi nei pazienti che si presentano in ospedali senza laboratorio di emodinamica.

Cantor WJ.

Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction.

New England Journal of Medicine 2009; 369: 2705-18.