

# La somministrazione precoce di antibiotici non riduce i tempi di raggiungimento della stabilità clinica in pazienti affetti da polmonite acquisita in comunità di grado da moderato a grave\*

Steven H. Silber, DO, MS; Christopher Garret, MD; Rakesh Singh, MD;  
Angela Sweeney, MD; Carl Rosenberg, PhD; Diana Parachiv, MD;  
Tobi Okafo, MD

**Obiettivo dello studio:** Stabilire se vi è una differenza statisticamente significativa nel tempo di raggiungimento della stabilità clinica (TCS) tra i pazienti con polmonite acquisita in comunità (CAP) di grado da moderato a grave (MTS) che hanno iniziato ad assumere l'antibiototerapia nelle prime 4 ore e coloro che invece hanno iniziato il trattamento dopo 4 ore.

**Disegno dello studio:** Studio osservazionale prospettico.

**Contesto:** Un grande istituto universitario con 62000 accessi annui in Dipartimento di Emergenza dal Maggio 1999 al Gennaio 2001.

**Pazienti:** I pazienti erano di età  $\geq 21$  anni con CAP MTS definita secondo il Pneumonia Patient Outcomes Research Team (PORT).

**Interventi:** Il tempo intercorso dal triage alla somministrazione dell'antibiotico (gruppo 1, da 0 a 240 min; gruppo 2, da 241 a 480 min e gruppo 3 > 480 min) era la variabile indipendente, ed il TCS era la variabile dipendente. La nostra ipotesi era che un tempo inferiore alle 4 ore avrebbe determinato una riduzione del TCS di 0,5 giorni.

**Misure:** L'analisi statistica è stata eseguita mediante il test *t* di Student a due vie, l'analisi della varianza e la regressione lineare multipla; era considerato significativo un valore di  $p < 0,05$ .

**Risultati:** 409 pazienti affetti da CAP da moderata a grave hanno raggiunto la stabilità clinica durante la degenza ospedaliera. Il 54% di essi hanno ricevuto terapia antibiotica nelle prime 4 ore, con un tempo medio pari a 131,46 min (2,19 h) nel gruppo 1, 335,52 min (5,59 h) nel gruppo 2 e 783,98 min (13,07 h) nel gruppo 3. Il TCS medio è stato pari a 3,19 giorni nel gruppo 1, 3,16 giorni nel gruppo 2 e 3,29 giorni nel gruppo 3. Tra i diversi gruppi non sono state rilevate differenze statisticamente significative nel TCS.

**Conclusione:** La somministrazione di antibiotici nelle prime 4 ore dopo il ricovero in ospedale non riduce il TCS in pazienti adulti affetti da CAP di grado da moderato a grave, definita secondo il PORT. Sono necessari altri studi volti a valutare altri parametri fisiologici.

(*CHEST Edizione Italiana 2004; 1:26-32*)

**Parole chiave:** antibiotici; polmonite acquisita in comunità; linee-guida per l'ospedalizzazione; durata della degenza; prognosi; indice di gravità della polmonite; tempo di raggiungimento della stabilità clinica

**Abbreviazioni:** ANOVA = analisi della varianza; CAP = polmonite acquisita in comunità; IC = intervallo di confidenza; CMS = Center for Medicare and Medicaid Services; MTS = da moderata a grave; PORT = Pneumonia Patient Outcomes Research Team; PSI = indice di gravità della polmonite; TCS = tempo di raggiungimento della stabilità clinica.

La polmonite acquisita in comunità è tra le più frequenti cause di ospedalizzazione negli USA e rappresenta la sesta causa di morte, soprattutto

nella popolazione anziana.<sup>1</sup> Il costo annuale del trattamento dei pazienti di età > 65 anni è di circa 4.8 miliardi di dollari, in gran parte legato a pazienti ricoverati.<sup>2</sup> Gli studi rivolti al miglioramento della prognosi hanno focalizzato l'attenzione sul tempo di somministrazione della terapia antibiotica come elemento chiave nel ridurre la mortalità e la durata della degenza ospedaliera. È stato dimostrato che la somministrazione di antibiotici nelle prime 8 ore è in grado di ridurre la mortalità a 30 giorni in pazienti di età > 65 anni.<sup>3</sup> Tuttavia, altre variabili, come la mortalità ospedaliera, il tempo di raggiungimento della stabilità clinica (TCS) e la durata della degenza

\*Dal Department of Emergency Medicine, New York Methodist Hospital, Brooklyn, NY.

Manoscritto ricevuto il 3 ottobre 2002; revisione accettata il 30 maggio 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: Steven H. Silber, DO, MS, Department of Emergency Medicine, New York Methodist Hospital, 506 Sixth St, Brooklyn, NY 11215; e-mail: sts9005@nyp.org

(*CHEST 2003; 124:1798-1804*)

ospedaliera non sono state con certezza associate al tempo di somministrazione dell'antibiotico. Nonostante la mancanza di evidenza che correla il tempo di somministrazione di antibiotici con tali misure di outcome, il Center for Medicare and Medicaid Services (CMS) ha proposto un limite di 4 ore nella somministrazione di antibiotici come misura di qualità nel trattamento delle CAP.<sup>4</sup>

Il rapporto tra il tempo di somministrazione di antibiotici e la durata della degenza ospedaliera è risultato essere condizionato da vari fattori come le abitudini pratiche del medico e la vita sociale in ospedale.<sup>5</sup> Il TCS è stato definito in un grande studio osservazionale prospettico<sup>6</sup> e fornisce una misura prognostica più oggettiva.

L'obiettivo di questo studio era di stabilire se vi fosse una differenza statisticamente significativa nei TCS tra pazienti affetti da CAP MTS ai quali veniva somministrata terapia antibiotica nelle prime 4 ore dopo il ricovero in ospedale e soggetti che invece praticavano antibiotico-terapia dopo tale limite temporale di 4 ore. Questa unità di misura dovrebbe fornire dati utili a stabilire il significato di una variazione del CMS nei suoi indicatori di qualità.

## MATERIALI E METODI

Questo è uno studio prospettico su pazienti di età  $\geq 21$  anni ricoverati in ospedale attraverso il dipartimento di emergenza a causa di CAP MTS, definita in base al sistema di classificazione del Pneumonia Patient Outcomes Research Team (PORT),<sup>7</sup> da maggio 1999 a gennaio 2001. Lo studio è stato eseguito presso un grande istituto universitario metropolitano con 62000 accessi annui al dipartimento di emergenza. Il progetto è stato approvato dal Comitato Etico Ospedaliero.

Tutti i pazienti di età  $\geq 21$  anni ricoverati dal dipartimento di emergenza con diagnosi di polmonite erano idonei ad essere inclusi nello studio. I pazienti di età  $< 21$  anni non hanno preso parte allo studio poiché, secondo la politica ospedaliera, tali soggetti venivano valutati in un distinto dipartimento di emergenza pediatrico.

Non sono stati oggetto di revisione i pazienti che non soddisfacevano i criteri diagnostici di CAP, definiti da Fine e coll.,<sup>7</sup> di ospedalizzazione entro una settimana prima dell'accesso al dipartimento di emergenza, emolinfopatie maligne, patologie immunosoppressive o quadri radiologici iniziali non compatibili con una polmonite. Per patologia immunosoppressiva si intendeva un'infezione da HIV, assunzione di  $> 10$  mg/die di prednisone o altri farmaci immunosoppressivi, chemioterapia per neoplasie, anamnesi positiva per trapianto d'organo, tubercolosi attiva o fibrosi cistica.

Per il trattamento della CAP l'ospedale utilizza una politica clinica per la somministrazione di antibiotici in linea con le raccomandazioni dell'American Thoracic Society<sup>8</sup> e l'Infectious Disease Society of America.<sup>9</sup> Inoltre, sono stati esclusi dallo studio pazienti che avevano assunto antibiotici per via endovenosa prima dell'accesso in ospedale, oppure che avevano assunto antibiotici senza seguire le linee guida dell'American Thoracic Society e dell'Infectious Disease Society of America.

I pazienti erano identificati al momento del ricovero in ospedale e seguiti fino alla dimissione o al decesso. Sono stati raccolti

dati relativi alle informazioni demografiche, ora del triage, ora di somministrazione degli antibiotici, TCS, durata della degenza ospedaliera, scelta iniziale dell'antibiotico e prognosi intra-ospedaliera.

La classificazione PORT è stata eseguita utilizzando un indice di gravità della polmonite (PSI), derivato da una regola predittiva di Fine e coll.,<sup>7</sup> basato sull'analisi di 14199 pazienti adulti affetti da CAP. Il PSI è stato utilizzato per classificare i pazienti in classi PORT da 1 a 5, con le classi da 3 a 5 che riguardavano pazienti con CAP MTS.

Il tempo di somministrazione dell'antibiotico era definito come il tempo intercorso dal triage all'inizio della terapia antibiotica. Il TCS era calcolato utilizzando il primo giorno in cui erano soddisfatti dal paziente sei parametri clinici. Tali parametri, studiati da Halm e collaboratori<sup>6</sup> in 686 pazienti, sono elencati nella Tabella 1. I parametri dovevano mantenersi stabili per 24 ore per soddisfare la definizione di stabilità.

La durata della degenza ospedaliera è stata misurata in giorni e calcolata sottraendo la data del ricovero da quella della dimissione. La data di arrivo in ospedale era considerata come giorno 1 allo scopo di determinare il TCS e la durata della degenza. Per stabilire se vi fosse un impatto della misurazione del giorno 1, frazionata in base all'ora di arrivo in ospedale, come variabile confondente sia sul TCS che sulla durata della degenza ospedaliera tra i vari gruppi, sono stati confrontati gli orari relativi al triage presso il dipartimento di emergenza, mediante analisi della varianza (ANOVA). Tali orari erano suddivisi in intervalli di 6 ore e le distribuzioni analizzate mediante il test di Fisher. I risultati di entrambi i test indicavano che gli orari medi di triage e le distribuzioni non erano identici (ANOVA,  $p = 0,003$ ; test di Fisher,  $p = 0,08$ ).

Per giustificare tale differenza, il giorno 1 era diviso in quartili. I pazienti sottoposti a triage tra la mezzanotte e le 6,00 erano considerati come se avessero trascorso un'intera giornata (1,00) in ospedale il giorno 1. I pazienti sottoposti invece a triage dalle 6,00 a mezzogiorno, da mezzogiorno alle 18,00 e dalle 18,00 a mezzanotte erano considerati aver trascorso rispettivamente 0,75, 0,50 e 0,25 giorni in ospedale il giorno 1.

Il nostro principale gruppo di studio era definito come composto di pazienti con CAP MTS dimessi vivi e che avevano raggiunto la stabilità clinica durante la degenza in ospedale. I diversi gruppi erano definiti in base all'ora di somministrazione della prima dose di antibiotico. Il gruppo 1 aveva assunto la prima dose entro 4 ore (da 1 a 240 min) dal triage, il gruppo 2 a partire dalla 4<sup>a</sup> fino all'8<sup>a</sup> ora dal triage (da 241 a 480 min), mentre il gruppo 3 era composto da pazienti ai quali la prima dose di antibiotico era stata somministrata più di 8 ore ( $\geq 481$  min) dopo il triage.

L'outcome principale dello studio era il confronto dei TCS medi tra gruppi. Variabili di risultato secondarie erano i confronti tra le durate di degenza ospedaliera, i PSI medi e la mortalità nei diversi gruppi. I gruppi erano inoltre suddivisi in sottogruppi in base alle classi PORT e successivamente confrontati.

### Tabella 2—Definizione di TCS\*

---

Le prime 24 ore, durante le quali sono soddisfatti tutti i seguenti criteri
Pressione sistolica $\geq 90$ mmHg
Frequenza cardiaca $\leq 100$ bpm
Frequenza respiratoria $\leq 24$ atti/min
Temperatura $\leq 38,3$ °C
Saturazione di ossigeno $\geq 90\%$ , con $FiO_2 = 0,21$
Capacità di alimentarsi

---

\*Per concessione del *Journal of the American Medical Association*.<sup>6</sup>

**Tabella 2—Totale dei pazienti con CAP MTS**

Variabili	N. (%)
Totale dei pazienti con CAP MTS	603 (100)
Soggetti che non hanno raggiunto la stabilità clinica	118 (20)
Dimessi	50
Deceduti	68
Antibiotici somministrati senza seguire le linee guida	75 (12)
Pazienti con TCS troppo lungo (83 gg)	1 (0,2)
Gruppo principale	409 (68)

Il sottogruppo dei pazienti deceduti è stato analizzato per quanto concerne il PSI secondo l'unità di misura delle 4 ore. Il PSI medio di tale gruppo di soggetti è stato confrontato con quello del nostro principale gruppo di studio. I pazienti che non raggiungevano la stabilità clinica sono stati valutati separatamente per quanto concerne l'ora di somministrazione dell'antibiotico, utilizzando come variabile indipendente la stessa unità di misura delle 4 ore.

I confronti delle medie tra 2 gruppi erano eseguiti mediante il test *t* di Student. Le medie di 3 gruppi sono state confrontate secondo modelli randomizzati di analisi della varianza ad una via. Dopo l'ANOVA, è stato utilizzato il test IISD di Tukey per stabilire la significatività della differenza tra i valori medi. È stata poi impiegata la regressione lineare nel considerare il tempo di prima somministrazione dell'antibiotico come variabile continua in grado di influenzare il TCS e la durata della degenza ospedaliera.

Secondo i nostri calcoli 199 pazienti per ogni gruppo sarebbero stati necessari per ottenere una potenza dell'80% nell'individuare una differenza di più di 0,5 giorni di media geometrica di TCS tra i soggetti che ricevevano la prima dose di antibiotico nelle prime 4 ore e coloro che invece assumevano antibiotico terapia a partire da > 4 ore dopo il triage. Era considerato significativo un valore di  $p < 0,05$ . Tutte le procedure analitiche sono state eseguite utilizzando il pacchetto statistico STATA 8 (Stata Corporation; College Station, TX).

## RISULTATI

Hanno preso parte allo studio 603 pazienti. Settantacinque (13%) soggetti sono stati eliminati per aver assunto antibiotico terapia senza seguire le linee guida; 118 pazienti (20%) non hanno raggiunto la stabilità clinica durante la degenza ospedaliera, e tra essi erano compresi 68 soggetti deceduti (11%). Quattrocentodieci pazienti (68%) hanno ottenuto la stabilità clinica e rappresentano pertanto il principale gruppo di studio (Tabella 2).

Duecentoventitre pazienti (54%) hanno assunto antibiotico terapia entro 4 ore (gruppo 1). Un paziente, con un TCS di 83 giorni (54 giorni più lungo del paziente con TCS maggiore [29 giorni]), è stato eliminato dallo studio in quanto si presentava grossolanamente diverso dal gruppo. Pertanto, l'analisi statistica è stata eseguita su 222 soggetti nel gruppo 1, ed il gruppo principale dello studio è risultato composto di 409 pazienti. Centotrentasei pazienti hanno assunto antibiotico terapia tra 4 e 8 ore dopo il triage (gruppo 2), mentre 51 pazienti (gruppo 3) hanno ricevuto la prima dose di antibiotico dopo 8 ore.

Nella Tabella 3 è illustrata la statistica descrittiva dei gruppi di soggetti. L'età media era di 78,4 anni (intervallo da 33 a 101 anni); 265 soggetti erano di sesso femminile mentre 144 erano i maschi.

Nella Tabella 4 sono elencate le variabili relative al principale gruppo di pazienti dello studio. Il tempo medio di somministrazione degli antibiotici è stato di 280,51 min (DS, 241,17 min), il TCS medio è risultato pari a 3,19 giorni (DS, 4,33 giorni), la durata della degenza ospedaliera era in media di 9,50 giorni (DS, 6,47 giorni) ed il PSI medio pari a 116,26 (DS, 32,98).

Il tempo medio di somministrazione degli antibiotici è stato di 131,46 min (DS, 65,42 min) nel gruppo 1, 335,52 min (DS, 65,88) nel gruppo 2 e 783,98 min (DS, 279,52) nel gruppo 3. Il TCS medio è stato di 3,19 giorni (DS, 4,27) nel gruppo 1, 3,16 giorni (DS, 4,48) nel gruppo 2 e 3,29 giorni (DS, 4,31) nel gruppo 3.

È stata eseguita l'ANOVA per analizzare i TCS medi tra i 3 gruppi. Non è stata rilevata alcuna differenza statisticamente significativa ( $p = 0,984$ ). Il modello di regressione lineare eseguito rapportando il TCS ed il tempo di inizio del trattamento non ha evidenziato alcuna relazione tra le due variabili (intervallo di confidenza [IC] del 95% per la pendenza, da -0,002 a 0,002).

Il gruppo 1 è stato confrontato al gruppo 2 per quanto riguarda i TCS medi mediante il test *t* di Student. La differenza non era statisticamente significativa ( $p = 0,982$ ; 95% CI, da -0,8562704 a 0,8370962).

Il gruppo 1 è stato poi confrontato con l'insieme dei soggetti dei gruppi 2 e 3 allo scopo di parago-

**Tabella 3—Dati demografici\***

Variabili	Pazienti	Età media Anni	Sesso Femminile	Centri di assistenza	Classe 3 PORT	Classe 4 PORT	Classe 5 PORT
Gruppo complessivo	409	75,8	265	144	118	153	138
Gruppo 1	222	74,5	145	85	66	76	80
Gruppo 2	136	78,5	88	44	37	60	39
Gruppo 3	51	74,5	32	15	15	17	19

\*I dati sono presentati come N.

**Tabella 4—Principali parametri dello studio\***

Variabili	Gruppo principale (n = 409)	Gruppo 1 (n = 222)	Gruppo 2 (n = 136)	Gruppo 3 (n = 51)	Valore p
Tempo di somministrazione degli antibiotici, min	280,51 (241,17)	131,46 (5,42)	335,52 (65,88)	783,98 (79,52)	
TCS, giorni	3,19 (4,33)	3,19 (4,27)	3,16 (4,48)	3,29 (4,31)	0,98
Durata della degenza ospedaliera, giorni	9,50 (6,47)	9,01 (6,00)	10,21 (7,18)	9,75 (6,41)	0,22
PSI	116,26 (32,98)	116,21 (33,56)	115,98 (32,15)	117,39 (33,25)	0,96

\*Dati presentati come medie (DS).

nare i TCS medi tra i pazienti che avevano ricevuto l'antibiototerapia nelle prime 4 ore e di tutti i soggetti che invece avevano ricevuto la prima dose di antibiotico dopo le prime 4 ore. Non vi erano differenze significative ( $p = 0,923$ ; 95% IC, da  $-0,8562704$  a  $0,8370962$ ).

La durata media della degenza ospedaliera era di 9,01 giorni (DS, 6,00 giorni) nel gruppo 1, 10,21 giorni (DS 7,18) nel gruppo 2 e 9,75 giorni (DS 6,41) nel gruppo 3. Tra i 3 gruppi non sono state documentate differenze statisticamente significative ( $p = 0,224$ ). La regressione lineare ha escluso una relazione statisticamente significativa tra la durata della degenza ospedaliera ed il tempo di somministrazione della terapia antibiotica (95% IC per la pendenza, da  $-0,0007$  a  $0,0005$ ).

I pazienti del gruppo 2 tendevano ad avere una durata media della degenza ospedaliera maggiore (ma non significativamente,  $p = 0,0891$ ; 95% CI da  $-2,58839$  a  $1844418$ ) di quella dei soggetti del gruppo 1. Non vi erano inoltre differenze significative tra le durate della degenza ospedaliera del gruppo 1 rispetto al totale dei soggetti dei gruppi 2 e 3 ( $p = 0,0934$ ; 95% IC, da  $-2,3388$  a  $0,1822$ ).

Il PSI medio del gruppo principale dello studio era pari a 116,26 (DS 32,98), 116,21 (DS 33,56) nel gruppo 1, 115,98 giorni (DS 32,15) nel gruppo 2 e 117,39 (DS 33,25) nel gruppo 3. Tra questi valori non sono state rilevate differenze significative ( $p = 0,96$ ).

La Tabella 5 illustra l'analisi dei sottogruppi mediante la classificazione PORT. Non sono state trovate differenze significative tra i TCS, i PSI e le durate della degenza ospedaliera.

Sono stati riscontrati 68 decessi; 46 pazienti (66,65%) avevano ricevuto la prima dose di antibiotico nelle prime 4 ore (gruppo di mortalità 1), 10 pazienti tra 4 ed 8 ore dopo l'accesso in ospedale (gruppo di mortalità 2), mentre 12 soggetti avevano iniziato la terapia antibiotica più di 8 ore dopo il triage (gruppo di mortalità 3). Dodici dei 19 pazienti che erano morti nelle prime 24 ore di degenza avevano iniziato la terapia antibiotica nelle prime 4 ore. Il PSI medio del gruppo di soggetti deceduti era pari a 144,30 ( $\pm 33,48$ ). Nella Tabella 6 sono illustrate la distribuzione delle classi PORT ed i PSI medi. Il PSI era in media pari a 145,84 (DS 34,08) per il gruppo di mortalità 1, 141,67 (DS 20,71) per il gruppo 2 e 140,50 (DS 44,55) per il gruppo 3. Confrontando i PSI del gruppo 1 con quelli cumulati dei gruppi 2 e 3 ( $141,14 \pm 32,79$ ) [ $p = 0,5987$ ; 95% IC, da  $12,71445$  a  $21,87651$ ] non sono state rilevate differenze statisticamente significative.

Il PSI del gruppo principale dello studio ( $116,26 \pm 32,98$ ) è stato confrontato con quello del gruppo di pazienti deceduti ( $144,30 \pm 33,48$ ) e la differenza era statisticamente significativa ( $p = 0,000$ ; 95% IC, da  $-36,477$  a  $-19,465$ ).

I 50 pazienti che non avevano raggiunto la stabilità

**Tabella 5—Analisi dei sottogruppi\***

Variabili	Gruppo 1	Gruppo 2	Gruppo 3	Valore p
Classe PORT 3				
TCS, giorni	3,00 (4,16)	3,68 (5,33)	3,60 (5,44)	0,81
Durata della degenza ospedaliera, giorni	6,86 (4,62)	8,92 (7,11)	6,47 (3,14)	0,15
PSI	78,25 (7,48)	78,16 (8,88)	80,73 (5,66)	0,51
Classe PORT 4				
TCS, giorni	4,50 (4,95)	2,95 (3,56)	2,53 (1,84)	0,18
Durata della degenza ospedaliera, giorni	10,75 (11,19)	9,90 (6,29)	9,88 (5,38)	0,99
PSI	109,92 (11,83)	113,01 (11,77)	109,29 (10,18)	0,25
Classe PORT 5				
TCS, giorni	3,80 (4,48)	4,62 (4,84)	4,95 (4,74)	0,49
Durata della degenza ospedaliera, giorni	11,24 (5,93)	13,54 (7,96)	13,47 (7,55)	0,16
PSI	153,56 (18,13)	156,18 (17,82)	153,58 (19,74)	0,75

**Tabella 6—Morti CAP-MTS (n = 68)\***

Variabili	N. %	Trattamento medio di trattamento, min (DS)	PSI medio (DS)
Mortalità gruppo 1 (n = 46)		134,70 (69,89)	145,84 (34,08)
Classe 3	1 (2,17)		
Classe 4	15 (32,61)		
Classe 5	30 (65,22)		
Mortalità gruppo 2 (n = 10)		327,50 (59,48)	141,67 (20,71)
Classe 3	0 (0,00)		
Classe 4	2 (20,00)		
Classe 5	8 (80,00)		
Mortalità gruppo 3 (n = 12)		712,08 (177,78)	140,50 (44,55)
Classe 3	1 (8,33)		
Classe 4	3 (25,00)		
Classe 5	8 (66,67)		
Mortalità gruppo 2 + 3 (n = 22)		537,27 (237,67)	141,14 (32,79)
Classe 3	1 (4,54)		
Classe 4	5 (22,73)		
Classe 5	16 (72,73)		

\*Mortalità gruppo 1 vs mortalità gruppi 2 + 3, p = 0,599; 95% IC, da 12,714 a 21,876.

clinica sono stati classificati in due ulteriori gruppi, ciascuno di 25 soggetti: gruppo 4 (antibiotici ricevuti entro le prime 4 ore) e gruppo 5 (antibiotici assunti dopo le prime 4 ore). In questi pazienti è stata analizzata la durata della degenza ospedaliera, che è risultata pari a 14,5 giorni nel gruppo 4 e a 13,6 giorni nel gruppo 5, con differenza non significativa.

#### DISCUSSIONE

Gli antibiotici rappresentano per il medico l'arma principale per migliorare l'evoluzione clinica della CAP. Il loro utilizzo tempestivo è certamente sensato ma può non costituire il principale fattore in grado di condizionare il tempo di guarigione del paziente. Sono infatti coinvolti altri fattori come lo stato nutrizionale, la presenza di patologie associate, l'integrità del sistema immunitario ed il tempo intercorso tra l'insorgenza del quadro morboso e l'arrivo in ospedale. Il tempo di somministrazione degli antibiotici rappresenta un indicatore di efficienza nel trattamento del paziente, ma anche altri provvedimenti possono svolgere un ruolo importante, come un adeguato apporto di calorie e la reidratazione.

Il nostro studio dimostra che la somministrazione precoce di antibiotici non riduce la durata della degenza ospedaliera, né consente un più precoce raggiungimento della stabilità clinica. Ciò tuttavia non implica che gli antibiotici non debbano essere somministrati tempestivamente nei pazienti affetti da CAP. È stato dimostrato che la somministrazione di antibiotici entro le prime 8 ore di degenza è in grado di ridurre la mortalità a 30 giorni in pazienti di età  $\geq 65$  anni, ma la mortalità a 30 giorni ed il TCS sono due parametri ben diversi. Mentre infatti

entrambi esprimono la qualità dell'assistenza ospedaliera, i fattori coinvolti nel prevenire la mortalità e ridurre la durata della degenza non sono gli stessi.

Molti studi hanno esaminato la qualità dell'assistenza e le modalità con cui ridurre il costo del trattamento delle CAP. In alcuni di questi studi,<sup>3,5,10,11</sup> è stato dimostrato che il numero dei ricoveri ospedalieri per CAP può essere ridotto utilizzando appositi algoritmi clinici, ma non vi sono risultati ben definiti sui fattori che invece condizionano la degenza ospedaliera, che incide per gran parte dei 4,8 miliardi di dollari spesi per il trattamento delle CAP. È ovvio che una grande attenzione è dedicata ai provvedimenti in grado di ridurre la durata della degenza ospedaliera e quindi di abbassare i costi. La variabilità della durata di degenza ospedaliera legata alla pratica medica, ai costi ospedalieri, alle influenze gestionali e ai fattori sociali legati al paziente rende difficile uno studio scientifico riguardo all'associazione tra durata della degenza ospedaliera e tempo di somministrazione degli antibiotici.<sup>5,12</sup> Di recente, Battleman e coll,<sup>13</sup> hanno dimostrato che i pazienti ai quali era stato somministrato un antibiotico presso il dipartimento di emergenza ( $3,5 \pm 1,4$  ore) hanno una degenza significativamente più breve rispetto ai soggetti ai quali l'antibiotico viene somministrato nei reparti dove sono poi ricoverati ( $9,5 \pm 3,0$  ore). L'intervallo di tempo tra il triage e la prima somministrazione di antibiotico era associato alla durata della degenza ospedaliera secondo un'analisi multivariata che ha utilizzato intervalli di 8 ore (indice di rischio 1,75 per 8 ore).

L'implementazione di algoritmi clinici per la gestione delle CAP rappresenta una modalità di riduzione a meno di 8 ore del tempo di inizio del tratta-

mento antibiotico. Marrie e coll.<sup>10</sup> hanno dimostrato una riduzione della degenza ospedaliera dopo l'implementazione di un protocollo clinico elaborato dall'ospedale, ma la riduzione, nello stesso periodo, della degenza ospedaliera per tutte le patologie e l'assenza di un gruppo di controllo non ha consentito di correlare chiaramente i due fattori.

Il Center for Medicare and Medicaid Services (CMS) ha avuto un grande interesse nel tempo di inizio della terapia antibiotica nel trattamento delle CAP. Secondo gli attuali indicatori di qualità è necessario che il trattamento antibiotico inizi non oltre 8 ore dopo il ricovero.<sup>14</sup> Ciò permette ai medici di svolgere nel frattempo un adeguato lavoro clinico e soprattutto di risolvere eventuali dubbi diagnostici. È stata proposta una riduzione di questo indicatore da 8 a 4 ore.<sup>4</sup>

Al momento non vi sono in letteratura evidenze sufficienti per giustificare tale variazione. Né lo studio di Meehan<sup>3</sup> né quello di Battlemann,<sup>13</sup> citati a sostegno di tale variazione, hanno dimostrato un significativo impatto degli antibiotici somministrati prima di 8 ore sulla mortalità a 30 giorni o sulla durata della degenza ospedaliera.

È necessario dimostrare una chiara relazione tra il tempo di somministrazione degli antibiotici ed il miglioramento della gestione complessiva dei pazienti affetti da CAP, prima di imporre procedure irragionevoli e penalizzare gli ospedali che non le applicano. Sarebbe questo infatti il caso dell'abbassamento del tempo di somministrazione dell'antibiotico a meno di 8 ore senza tener conto della gravità della polmonite. Bisogna concentrare l'attenzione sugli interventi che effettivamente migliorano la qualità dell'assistenza, piuttosto che scegliere casualmente le unità di misura temporali delle procedure terapeutiche.

L'importanza di sciogliere eventuali dubbi diagnostici a costo di ritardare l'inizio del trattamento antibiotico ha però il vantaggio di migliorare l'accuratezza della diagnosi.<sup>15,16</sup> Inoltre, eliminando la pressione di dover somministrare gli antibiotici prima di aver completato i necessari accertamenti, consente ai sanitari di trattare le CAP di origine virale o un'influenza senza dover ricorrere alla somministrazione di antibiotici. È certo che con la pressione di dover somministrare antibiotici il più rapidamente possibile, pazienti con quadri radiografici toracici normali e senza sintomi di polmonite sono inutilmente sottoposti a terapia antibiotica nel dipartimento di emergenza. Evitare la somministrazione non necessaria di antibiotici rappresenta una misura che di certo ridurrebbe i costi della degenza ospedaliera e l'insorgenza di resistenza agli antibiotici.

Il nostro studio ha dei limiti. Abbiamo scelto di utilizzare la classificazione PORT per definire i diver-

si gruppi di pazienti. Tuttavia tale classificazione è stata definita allo scopo di predire la mortalità a 30 giorni in pazienti di età superiore a 65 anni. Pertanto l'estrapolazione adattata alle condizioni cliniche di pazienti degenti in ospedale può non essere accurata. I confronti tra i vari tempi di somministrazione del trattamento e la regressione lineare possono essere eseguiti con maggiore affidabilità utilizzando parametri fisiologici più precisi come l'APACHE.<sup>17</sup>

Può essere utile anche la valutazione di altre variabili. Ad esempio, la durata dei sintomi prima dell'accesso in ospedale non è stata considerata nella valutazione del tempo di inizio del trattamento. Un paziente potrebbe avere avuto una polmonite insorta tre giorni prima dell'ingresso in ospedale e ricevuto antibiotici entro le prime 4 ore, mentre un secondo paziente potrebbe avere avuto sintomi insorti da un giorno e ricevuto antibiotici oltre il limite delle 4 ore. Nel nostro studio sembrerebbe che il primo paziente abbia ricevuto antibiotici precocemente mentre in realtà questo paziente ha ricevuto la terapia antibiotica con un ritardo di due giorni.

Non abbiamo esaminato i dati dei pazienti che hanno ricevuto antibiotici al di fuori delle linee guida dell'ospedale, né abbiamo preso in considerazione quei pazienti che prima dell'arrivo in ospedale hanno praticato terapia antibiotica per via orale. Tutti questi fattori avrebbero infatti introdotto un errore nello studio.

Non abbiamo rilevato differenze nei PSI medi delle classi PORT tra i 3 gruppi, né una differenza significativa tra il PSI del gruppo principale dello studio e quello del gruppo di pazienti deceduti. Sebbene rivesta un certo interesse, il PSI non è stato validato come strumento di valutazione dello stato fisiologico in condizioni acute. Sarebbe interessante confrontare i punteggi APACHE con il PSI e correlarli al TCS ed alla durata della degenza ospedaliera. Ciò potrebbe essere utile per stabilire le implicazioni del PSI.

L'esito misurato in base al TCS rappresenta un modello per la durata ottimale della degenza ospedaliera basata su poche indagini, ma non rappresenta il criterio standard da utilizzare per la dimissione del paziente. Risulta utile ai nostri scopi in quanto rappresenta un indicatore oggettivo delle condizioni del paziente. Altre variabili cliniche potrebbero avere una maggiore sensibilità nel suggerire l'ideale momento di inizio della terapia antibiotica. La valutazione del recupero funzionale del paziente potrebbe fornire un indicatore più affidabile nel decidere la dimissione del paziente, e potrebbe aver alterato i nostri risultati in modo tale da favorire una degenza ospedaliera più lunga in quei pazienti che ricevevano antibiotici più tardi nel corso del ricovero.<sup>18</sup>

Un altro indicatore oggettivo delle condizioni del paziente è la mortalità. Il nostro studio non è stato in grado di valutare l'impatto del tempo di somministrazione dell'antibiotico sulla mortalità ospedaliera. Nel nostro studio la mortalità è stata nei limiti dell'intervallo teorico secondo i punteggi PORT. Vi era una mortalità tendenzialmente maggiore nel gruppo di pazienti che hanno iniziato precocemente la terapia antibiotica, ma tra essi vi erano anche soggetti deceduti nelle prime 24 ore di degenza.

È importante cercare fattori in grado di migliorare la qualità dell'assistenza, ridurre i costi e migliorare l'efficienza dell'assistenza al paziente. Nelle CAP, la somministrazione di antibiotici nelle prime 8 ore appare un'aspettativa ragionevole, poiché è stato dimostrato che essa riduce la mortalità a 30 giorni in pazienti di età > 65 anni. Tuttavia, poiché il nostro studio non ha dimostrato che la somministrazione precoce di antibiotici riduce il TCS, i medici non devono necessariamente ridurre da 8 a 4 ore l'intervallo di tempo che intercorre tra il triage e l'inizio della terapia antibiotica.

#### CONCLUSIONE

La somministrazione di antibiotici entro 4 ore dal momento del ricovero non riduce il TCS in pazienti adulti affetti da CAP MTS, definita in base al sistema di classificazione PORT. Per validare i risultati di questo studio è necessario eseguire altri studi prospettici utilizzando analisi multivariate di indicatori come la durata dei sintomi, la presenza di patologie associate e le condizioni cliniche del paziente.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1 Bartlett JG, Breiman R, Mandell LA, et al. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management. *Clin Infect Dis* 1998; 26:811–838
- 2 Niederman MS, McCombs JS, Unger AN, et al. The cost of treating community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 1998; 20:820–837
- 3 Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM, et al. Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA* 1997; 23:2080–2084
- 4 National Pneumonia Quality Improvement Project. Oklahoma Foundation for Medical Quality. Available at: <http://www.nationalpneumonia.org/perf-meas-7SOW/perf-meas-7sow.html>. Accessed July 22, 2002
- 5 Fine MJ, Singer DE, Phelps AL, et al. Differences in length of stay in patients with community-acquired pneumonia: a prospective four hospital study. *Med Care* 1993; 31:371–380
- 6 Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *JAMA* 1998; 279:1452–1457
- 7 Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336:243–250
- 8 Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1730–1754
- 9 Bartlett JG, Scott DF, Mandell LA, et al. IDSA practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2000; 31:347–382
- 10 Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL, et al. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. *JAMA* 2000; 283:749–755
- 11 Benenson R, Magalski A, Cavanaugh S, et al. Effect of a pneumonia clinical pathway on time to antibiotic treatment, length of stay, and mortality. *Acad Emerg Med* 1999; 6:1243–1248
- 12 Fine MJ, Medser AR, Stone RA, et al. The hospital discharge decision for patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1997; 157:47–56
- 13 Battleman DS, Callahan M, Thaler HT. Rapid antibiotic delivery and appropriate antibiotic selection reduce length of stay of patients with community acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2002; 162:682–688
- 14 Health Care Quality Improvement Program. Medicare Priorities, Version 5.2; page 33. Health Care Financing Administration, Baltimore, MD: U. S. Department of Health and Human Services, 2000. Available at: <http://www.masspro.org/healthpro/hqip/priority.pdf>. Accessed October 10, 2003
- 15 Brown PD, Lerner SA. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 1998; 352:1295–1302
- 16 Niederman MS, Bass JB Jr, Campbell GD, et al. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy; American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1418–1426
- 17 Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, et al. The APACHE III prognostic system: risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest* 1991; 100:1619–1636
- 18 Metlay JP, Fine MJ, Schultz R, et al. Measuring symptomatic and functional recovery in patients with community-acquired pneumonia. *J Gen Intern Med* 1997; 12:423–430