



XIII congresso nazionale

simeu

GENOVA 30 MAG - 1 GIU 2024



HCAPPED I study

PCR multiplex precoce su campioni respiratori di pazienti con polmonite associata alle cure sanitarie: un nuovo percorso diagnostico per guidare la terapia antimicrobica nei pazienti con polmonite in Pronto Soccorso

Dott. Lorenzo Pelagatti

Dirigente Medico, SOD Medicina e Chirurgia d'accettazione e d'urgenza, AOU Careggi, Firenze
pelagattil@aou-careggi.toscana.it – lorenzo.pelagatti@unifi.it

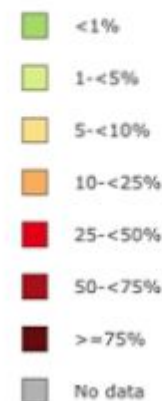
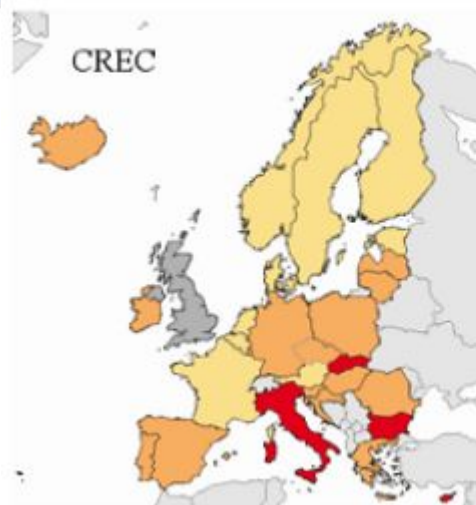
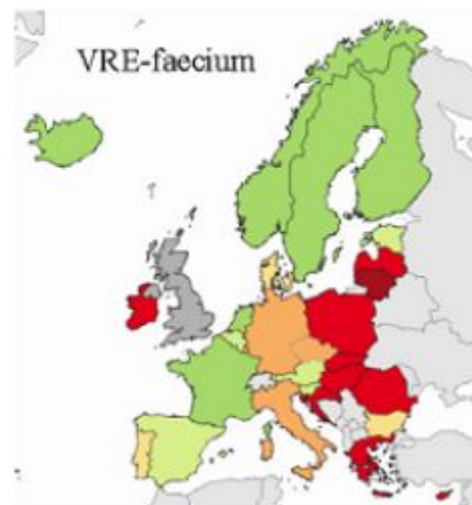
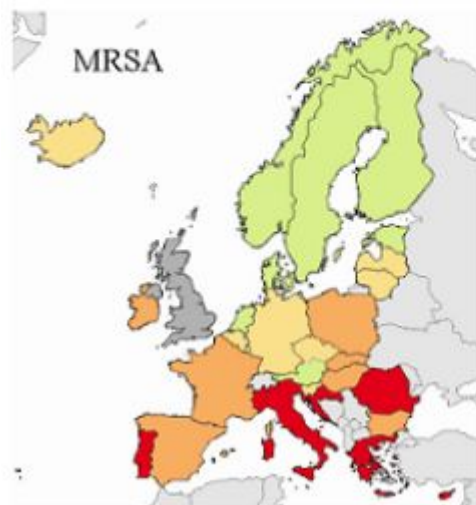


Background

La polmonite è la causa principale di morte per malattia infettiva a livello mondiale. Tra queste, le forme di più difficile trattamento sono le polmoniti nosocomiali (HAP) e quelle **correlate all'assistenza sanitaria (HCAP)**, perché spesso legate a **microrganismi multi-resistenti (MDR)**. Le HCAP rappresentano una causa importante di accesso al Pronto Soccorso e di ospedalizzazione: essendo spesso causate da germi MDR, il trattamento empirico è spesso improprio e inadeguato. La **PCR multiplex applicata su BAL** ha in tal senso dimostrato di essere una metodica rapida ed efficace nell'identificare il patogeno responsabile ed eventuali geni di resistenza.



Percentuale di isolati resistenti nelle 4 combinazioni
patogeno/antibiotico principali sotto osservazione (2020)



MRSA: *S. aureus* resistente alla meticillina

VRE-faecium: *E. faecium* resistente alla vancomicina

CREC: *E. coli* resistente alle cefalosporine di terza generazione

CRKP: *K. pneumoniae* resistente ai carbapenemi

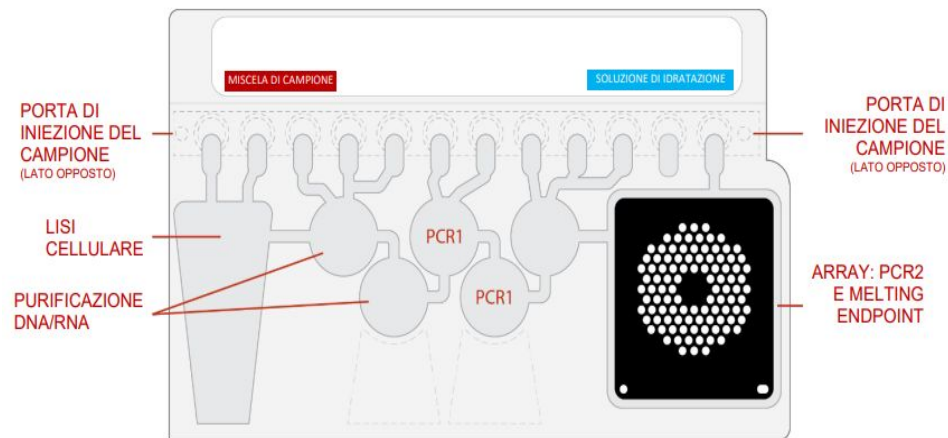
Fonte dati e immagini: ECDC Surveillance Atlas of Infectious Disease

<https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>

Studio osservazionale prospettico monocentrico no-profit

Lorenzo Pelagatti¹, Simone Vanni², Gian Maria Rossolini³, Francesca Mangani³, Lorenzo Corbetta⁴, Sara Tomassetti⁴, Alberto Farese⁵, Alessandro Bartoloni⁵, Peiman Nazerian¹, Stefano Grifoni¹

1. *SOD Medicina e Chirurgia d'accettazione e d'urgenza, AOU Careggi, Firenze*
2. *SOD Inquadramento clinico integrato e percorsi intraospedalieri delle urgenze, AOU Careggi, Firenze*
3. *SOD Microbiologia e Virologia, AOU Careggi, Firenze*
4. *SOD Pneumologia Interventistica, AOU Careggi, Firenze*
5. *SOD Malattie Infettive e Tropicali, AOU Careggi, Firenze*



- **Lisa il campione** mediante agitazione
- **Estrae e purifica** tutti gli acidi nucleici
- Esegue la **nested multiplex PCR**: inizialmente **trascrizione inversa** e singola reazione **multiplex massiva**; quindi, molteplici reazioni di **PCR singole** in un secondo stadio (PCR2) per amplificare le sequenze ottenuti dalla PCR1
- Utilizza i dati **della curva di melting** per rilevare e generare un risultato per ogni target sull'array di BIOFIRE Pneumonia Panel plus.

BIOFIRE® FILMARRAY® Pneumonia Panel plus (Pneumoplus)

Batteri riportati con bin di 10 ⁴ , 10 ⁵ , 10 ⁶ o ≥ 10 ⁷ copie/mL		
Complesso <i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Serratia marcescens</i>
Complesso <i>Enterobacter cloacae</i>	Gruppo <i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Proteus</i> spp.	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Klebsiella aerogenes</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
Batteri atipici		
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Virus		
Adenovirus	Rhinovirus/Enterovirus umano	Coronavirus della Sindrome respiratoria mediorientale (MERS-CoV)
Coronavirus	Virus dell'Influenza A	Virus Parainfluenzale
Metapneumovirus umano	Virus dell'Influenza B	Virus Respiratorio Sinciziale
Geni di resistenza antimicrobica		
CTX-M	NDM	<i>mecA/C</i> e MREJ (MRSA)
IMP	OXA-48-like	
KPC	VIM	

Obiettivo

Valutare l'impatto dell'utilizzo precoce della PCR multiplex sulla terapia antibiotica empirica: questo verrà misurato considerando la percentuale di casi in cui il risultato della PCR multiplex modifichi la terapia ('escalation' e 'de-escalation') rispetto alle indicazioni locali di terapia antibiotica empirica (figura 1) entro 24 ore dall'ingresso in ospedale.

Criteri di eleggibilità

Tutti i pazienti con più di 18 anni sottoposti a BAL in DEA, con RANKIN<5 che accedono in Pronto Soccorso con diagnosi di polmonite HCAP* di natura batterica, virale o fungina accertata mediante la presenza di criteri clinici e radiologici secondo le linee guida dell'IDSA.

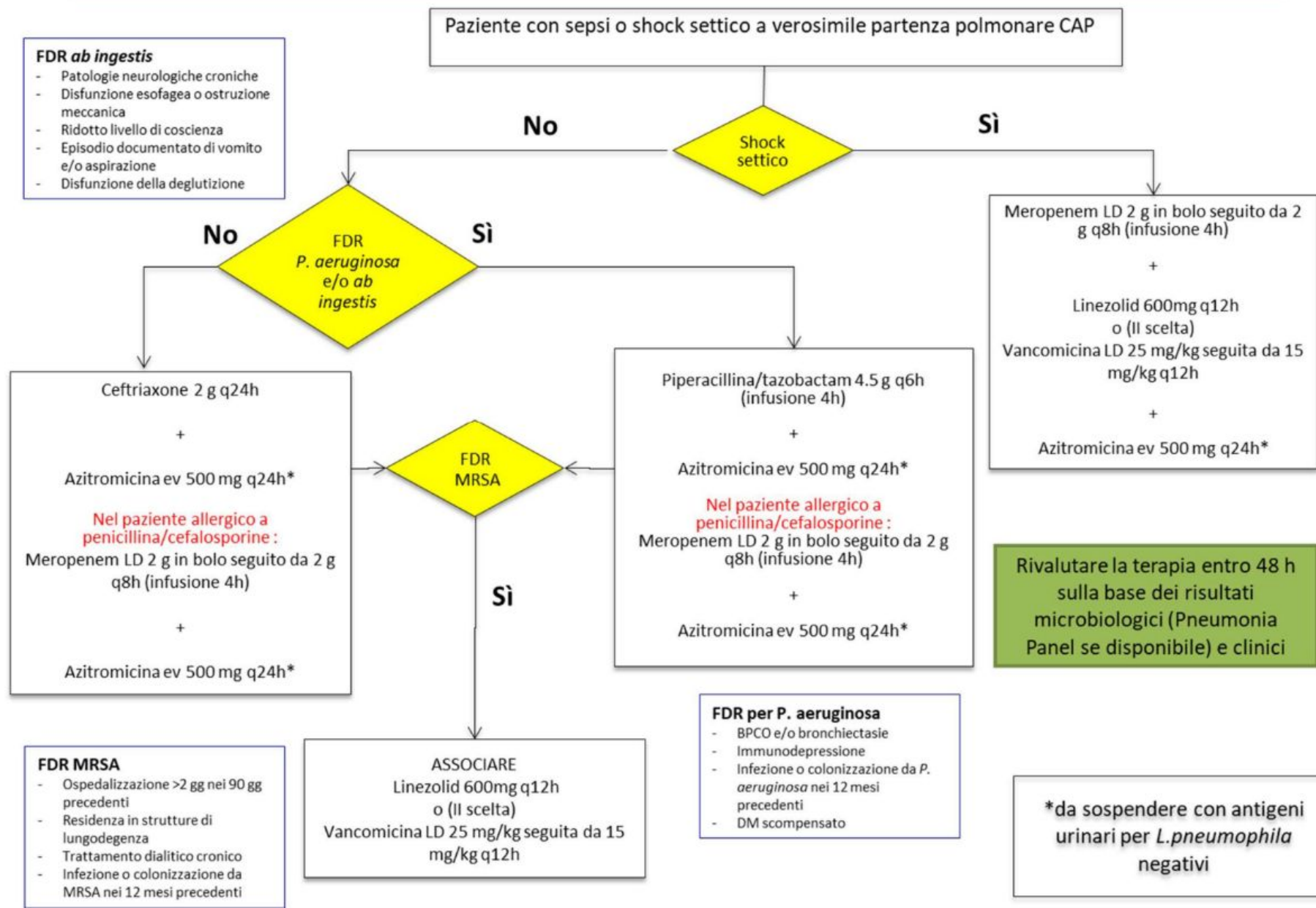
Almeno uno tra:

- necessità di O2 terapia ad alti flussi (VM35 o FiO2 superiori, Reservoir, HFNC, NIV, CPAP)
- IOT
- SOFA ≥ 2 (punteggio IR) o PSI>85 (età 75 + IR)
- Indice di Horowitz (PaO2/FiO2) < 200
- paziente immunodepresso

Criteri di esclusione

- Mancato consenso
- Età < 18 anni e >90 anni
- Gravidanza
- Aspettativa di vita < 3 mesi
- Accesso in ospedale > 48h (HAP)
- RANKIN ≥ 5
- Polmonite Comunitaria (CAP)

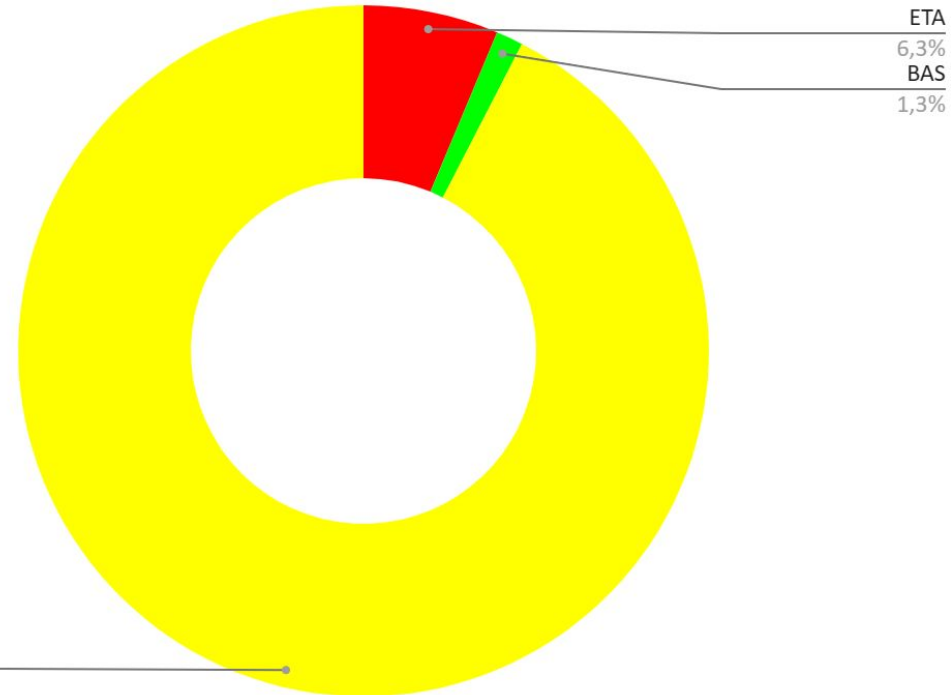
Terapia empirica del paziente con sepsi o shock settico a verosimile partenza polmonare



RISULTATI

Sono stati arruolati 72 pazienti con HCAP.
Età media 71 ± 14 aa, Sesso femminile 32%.

In questi il Film Array Polmoniti su BAL positivo è risultato positivo nel 90% (65/72). La flora è risultata multimicrobica nel 63,8% (46/72) e geni di resistenza ad antibiotici sono stati identificati nel 36,1% (26/72).



Patogeno Identificato al colturale su BAL*	N°	MDR o XDR
KLEBSIELLA PNEUMONIAE	14	11
PSEUDOMONAS AERUGINOSA	11	3
STAPHYLOCOCCUS AUREUS	10	2
ACINETOBACTER BAUMANNII	6	6
HAEMOPHILUS INFLUENZAE	6	0
PROTEUS MIRABILIS	4	1
SERRATIA MARCESCENS	3	2
ESCHERICHIA COLI	3	1
PNEUMOCYSTIS JIROVECI**	3	0
CORYNEBACTERIUM STRIATUM	1	1
KLEBSIELLA OXYTOCA	2	1
PROVIDENCIA STUARTII	1	0
ENTEROCOCCUS FAECALIS	1	0
HAFNIA ALVEI	1	0

*Flora multimicrobica al BAL nel 30,4% dei casi

RISULTATI

Il colturale su BAL è risultato positivo nel 63,8% (46/72) dei pazienti; di cui con evidenza di germi MDR o XDR (extensive drug resistant) 54,3% dei casi (rispettivamente 28,2% e 26.0% dei pazienti con colturale positivo).

Una modifica della terapia ATB rispetto a linee guida empiriche si è avuta nel 66,6% (48/72) dei pazienti con film array positivo (di cui il 66,6% una escalation e 33,4% una deescalation).

In 11 pazienti l'agente eziologico è risultato di natura virale (15,3%): 5 Influenza A, 5 Rinovirus/Enterovirus e 1 Metapneumovirus.

Una media dall'accettazione in triage all'invio del BAL di 18 h (± 7), con un minimo di 1h ed una massimo di 24h, ed un tempo di risposta di 1.30h.

RISULTATI

Geni di resistenza	N° 72
CTX-M (β -lattamasi ad ampio spettro – ESBL)	17
IMP (Carbapenemi)	0
KPC (Carbapenemi)	10
mecA/C e MREJ (MRSA) (resistenza alla meticillina)	7
NDM (Carbapenemi – New Delhi)	1
VIM (Carbapenemi)	2
OXA 48-like (Carbapenemi)	1

In tutti i pazienti arruolati è stata eseguita la procedura; La procedura è risultata fattibile in tutti i pazienti arruolati e **non si sono verificate complicanze** legate alla procedura.

DISCUSSIONE

Serigstad et al. *Trials* (2022) 23:622
<https://doi.org/10.1186/s13063-022-06467-7>

Trials

STUDY PROTOCOL

Open Access



Impact of rapid molecular testing on diagnosis, treatment and management of community-acquired pneumonia in Norway: a pragmatic randomised controlled trial (CAPNOR)

Sondre Serigstad^{1,2}, Christian Ritz^{3,4*}, Daniel Faurholt-Jepsen⁵, Dagfinn Markussen¹, Marit H. Ebbesen⁶, Øyvind Kommedal^{3,6}, Rune O. Bjørneklett^{1,2}, Lars Heggelund^{3,7}, Tristan W. Clark⁸, Cornelis H. van Werkhoven⁹, Siri T. Knoop⁶, Elling Ulvestad^{3,6}, Harleen M. S. Grewal^{3,6*}  and The CAPNOR study group

AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS

Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia

An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America

Joshua P. Metlay*, Grant W. Waterer*, Ann C. Long, Antonio Anzueto, Jan Brozek, Kristina Crothers, Laura A. Cooley, Nathan C. Dean, Michael J. Fine, Scott A. Flanders, Marie R. Griffin, Mark L. Metersky, Daniel M. Musher, Marcos I. Restrepo, and Cynthia G. Whitney; on behalf of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America

THIS OFFICIAL CLINICAL PRACTICE GUIDELINE WAS APPROVED BY THE AMERICAN THORACIC SOCIETY MAY 2019 AND THE INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA AUGUST 2019

Question 11: In the Inpatient Setting, Should Adults with CAP and Risk Factors for MRSA or *P. aeruginosa* Be Treated with Extended-Spectrum Antibiotic Therapy Instead of Standard CAP Regimens?

Recommendation. We recommend abandoning use of the prior categorization of healthcare-associated pneumonia (HCAP) to guide selection of extended antibiotic coverage in adults with CAP (strong recommendation, moderate quality of evidence).

We recommend clinicians only cover empirically for MRSA or *P. aeruginosa* in adults with CAP if locally validated risk factors for either pathogen are present

of evidence). Empiric treatment options for MRSA include vancomycin (15 mg/kg every 12 h, adjust based on levels) or linezolid (600 mg every 12 h). Empiric treatment options for *P. aeruginosa* include piperacillin-tazobactam (4.5 g every 6 h), cefepime (2 g every 8 h), ceftazidime (2 g every 8 h), aztreonam (2 g every 8 h), meropenem (1 g every 8 h), or imipenem (500 mg every 6 h).

If clinicians are currently covering empirically for MRSA or *P. aeruginosa* in adults with CAP on the basis of published risk factors but do not have local etiological data, we recommend continuing empiric coverage while obtaining culture data to establish if these pathogens are present to justify continued treatment for these pathogens after the first few days of empiric treatment (strong recommendation, low quality of evidence).

- Il fattore di rischio più consistente per l'infezione respiratoria da MRSA o P. aeruginosa è l'isolamento precedente di questi organismi, soprattutto dalle vie respiratorie, e/o il recente ricovero ospedaliero e l'esposizione ad antibiotici parenterali.
- **Non esistono score validati** per identificare i pazienti con FDR per MRSA o P. aeruginosa con un VPP sufficientemente elevato (ex. Shorr, DRIP)
- **Validazione locale**: Proponiamo che i medici debbano ottenere dati locali sulla **presenza di MRSA o P. aeruginosa, prevalenza e FDR** per l'infezione a livello locale
- Per i centri che non dispongano di dati sulla prevalenza locale è raccomandata la coltura dell'espettorato e del sangue quando sono presenti FDR per MRSA o P. aeruginosa, consentendo così di raccogliere questi dati locali nel tempo.
- Le colture di routine in pazienti trattati empiricamente per MRSA o P. aeruginosa consentono il passaggio alla terapia CAP standard se le colture non rivelano un agente patogeno resistente ai farmaci e il paziente migliora clinicamente dopo 48 ore.

PRINCIPI DI TRATTAMENTO:

1. Mantenere la distinzione tra CAP severa e non: il rischio di una terapia antibiotica empirica inadeguata è molto maggiore nella CAP severa.
2. La precedente identificazione di MRSA o P. aeruginosa nel tratto respiratorio entro 1 aa predice un rischio molto elevato che questi patogeni vengano identificati in pazienti con CAP (*colture di sangue ed espettorato e terapia empirica, con deescalation a 48 h se le colture sono negative*).
3. Nei pazienti con *recente ospedalizzazione ed esposizione ad antibiotici parenterali*, si raccomandano test microbiologici senza terapia empirica a spettro esteso per il trattamento della CAP non grave e test microbiologici con terapia empirica a spettro esteso per il trattamento della CAP grave, con deescalation a 48 h se le colture sono negative e la il paziente sta migliorando
4. I dati a supporto del test nasale rapido per MRSA sono robusti e il trattamento per la polmonite da MRSA può generalmente evitato quando il tampone nasale è negativo (limiti: VPP scarso).

Conclusioni

La metodica è risultata fattibile e sicura in Pronto Soccorso.

I tempi di risposta sono stati rapidi (1.30 h)

La metodica sembra aver un impatto clinico da momento che ha cambiato la terapia antibiotica nel 66.6% dei casi

Obiettivi futuri

- Estensione del campione per migliorare la conoscenza delle antibioticoresistenze locali e validare un nuovo score locale per predire la presenza di germi MDR
- Studio randomizzato per dimostrare il miglioramento dell'appropriatezza nella prescrizione della terapia antibiotica ad ampio spettro e valutare l'impatto sugli outcome clinici (tempo di degenza, mortalità, reingresso in ospedale a 30 giorni)

Coming soon...

2025 – Corso di Broncoscopia flessibile in Emergenza Urgenza

Dott. Lorenzo Pelagatti – DEA, AOU Careggi

Dott. Gabriele Viviani – DEA, AOU Careggi

*Prof. Lorenzo Corbetta – Pneumologia
Interventistica, AOU Careggi*

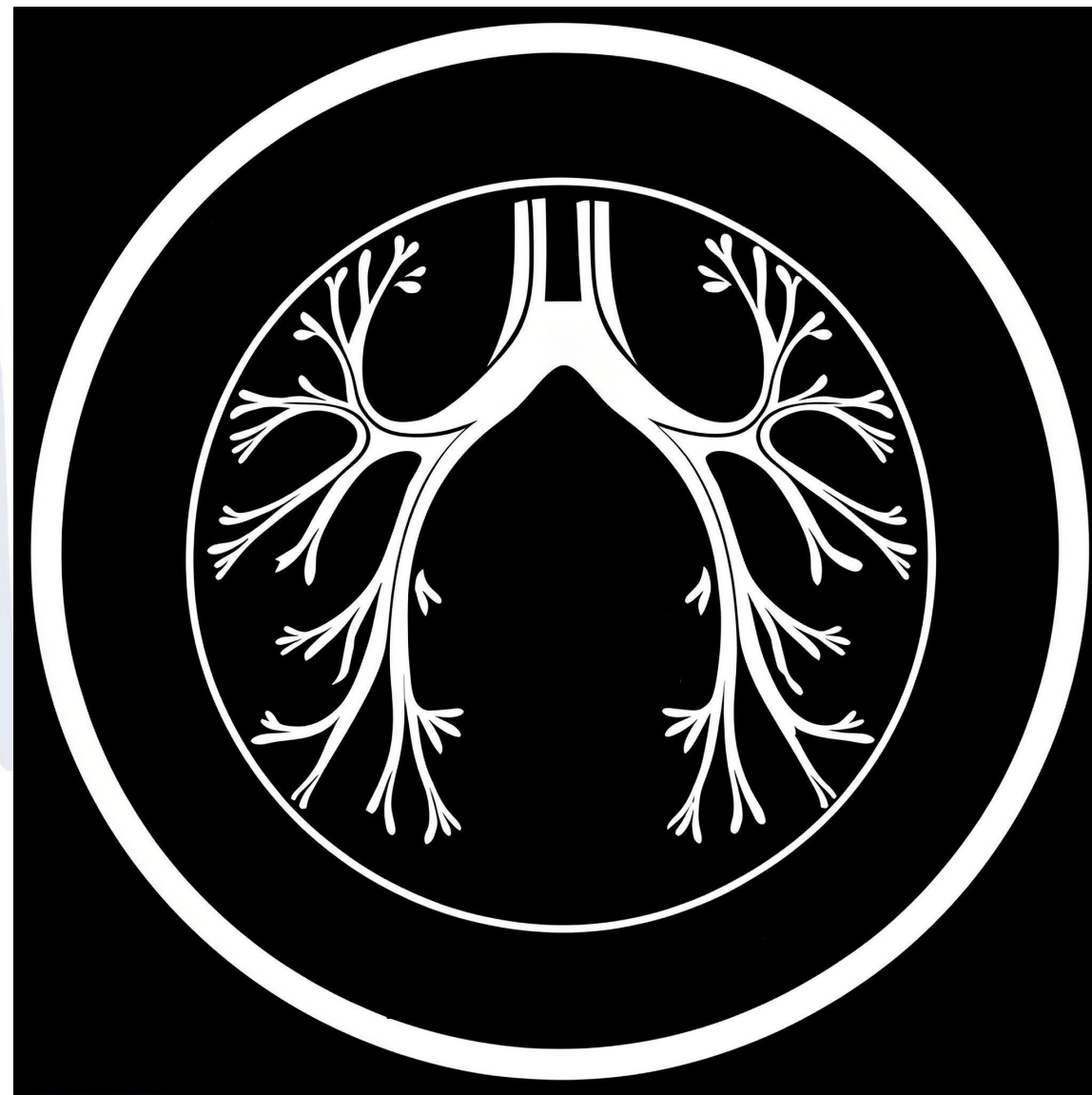
*Dott. Marco Trigiani - Pneumologia
Interventistica, AOU Careggi*



XIII congresso nazionale

simeu

GENOVA 30 MAG - 1 GIU 2024





XIII congresso nazionale
simeu
GENOVA 30 MAG - 1 GIU 2024