



18

21-24 NOVEMBRE 2023
AREZZO FIERE E CONGRESSI

Deborah Mazzei

Coordinatore Laboratorio Analisi Chimico Cliniche, AOU Pisana



**L'ANTIBIOTICO RESISTENZA:
Strategie e sviluppi futuri**

Biomarcatori a supporto della terapia antibiotica

23-11-2023 Dr.ssa Deborah Mazzei

SEPSI

Una delle sindromi più antiche della medicina

- **Ippocrate** affermava che la sepsi fosse il processo tramite cui le ferite si infettano.
- Per **Semmelweis, Pasteur ed altri**, la sepsi fu considerata un **“avvelenamento del sangue”** in conseguenza dell’invasione del soggetto ospite da parte di organismi patogeni.
- Ma, **con l’avvento dei moderni antibiotici**, si osservò che molti pazienti, affetti da sepsi, morivano nonostante fosse stato debellato con successo il patogeno scatenante.

Definizioni di Sepsì

Sepsis-1 (1992)

- Un'infezione o sospetta infezione che porta all'insorgenza della sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS)
- La sepsì complicata da disfunzione d'organo veniva definita sepsì grave, che poteva progredire fino allo shock settico

Sepsis-2 (2001)

- La task force internazionale sulla sepsì ha ampliato l'elenco dei criteri diagnostici
- Un individuo con almeno 2 criteri SIRS e un'infezione confermata o sospetta

Sepsis-3 (2016)

Basato sulle definizioni del terzo consenso internazionale per sepsì e shock settico

Una disfunzione d'organo pericolosa per la vita causata da una risposta disregolata dell'ospite all'infezione

Definito con il punteggio SOFA;
 Punteggio qSOFA proposto come strumento prognostico



Sepsi in numeri

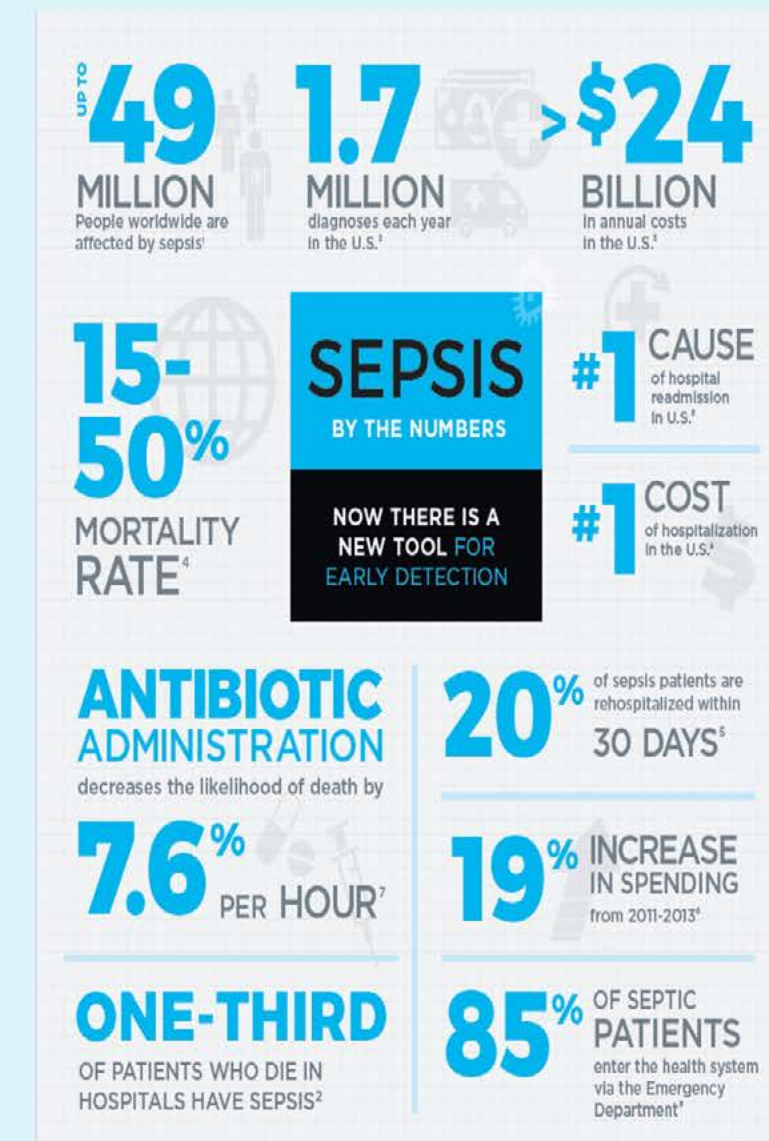
Alto tasso di mortalità

La sepsi colpisce molte persone e ha un alto tasso di mortalità

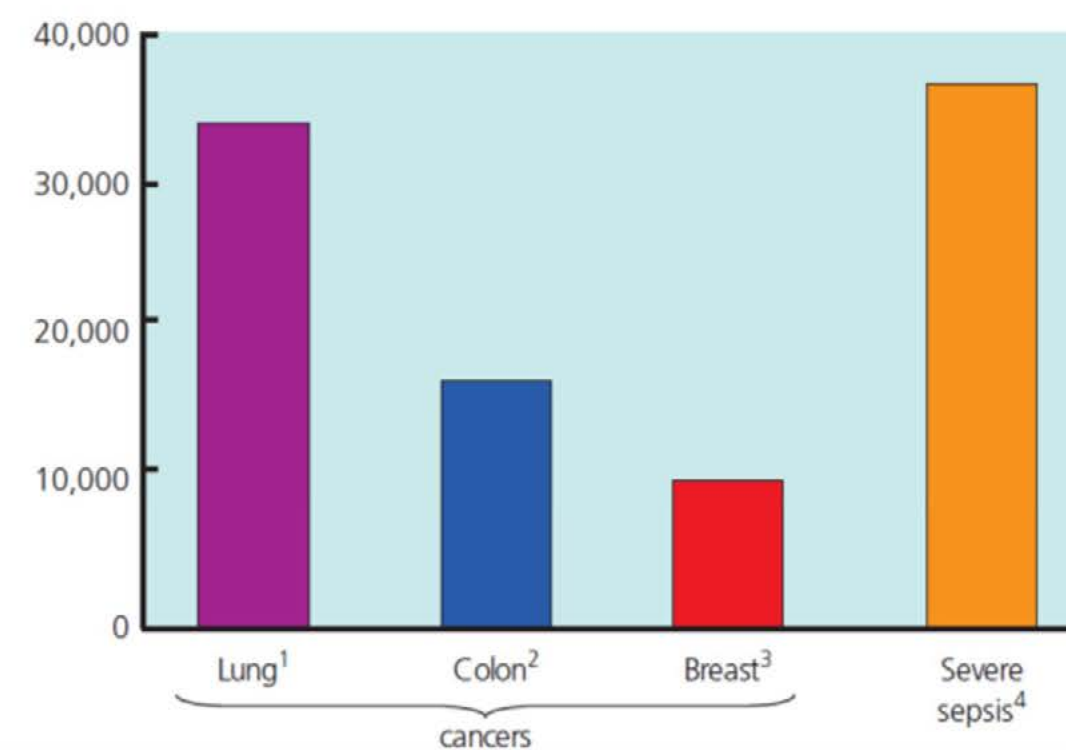
Costosa

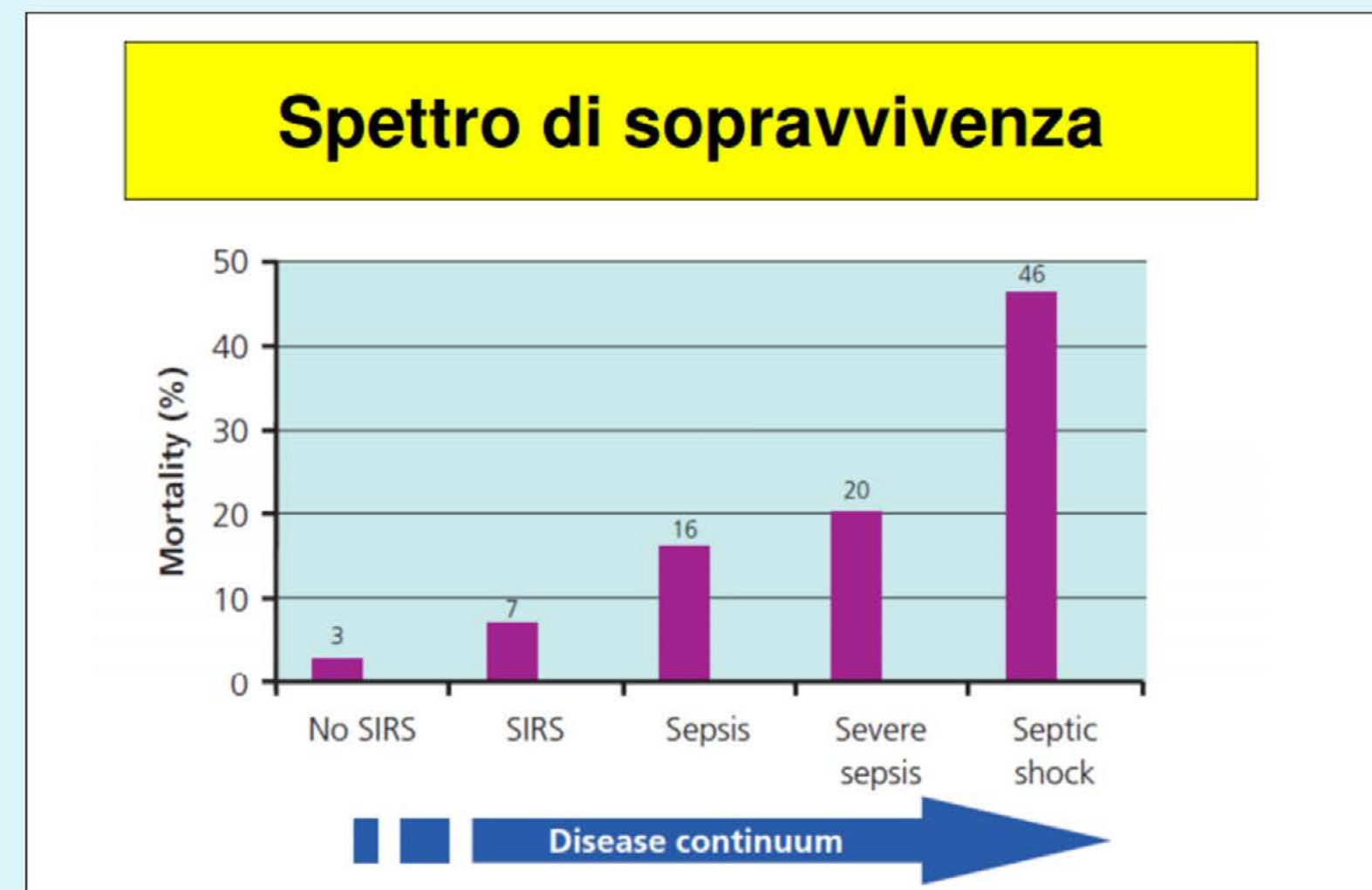
La sepsi è costosa per le organizzazioni sanitarie

Identificazione precoce della sepsi rappresenta una sfida per le organizzazioni sanitarie



**Mortalità annuale per le tre principali neoplasie
in confronto allo stato di sepsi grave**



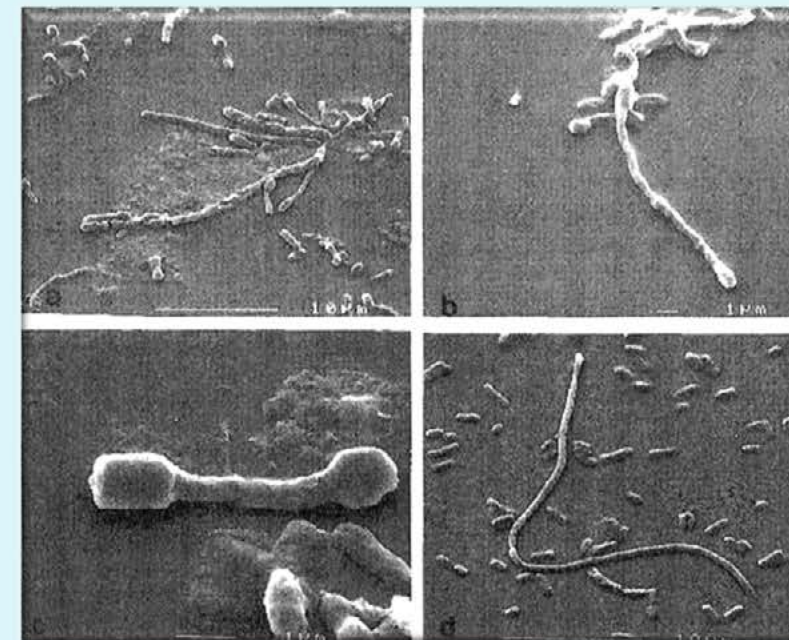


Principali fattori di rischio per sepsi

- Neoplasie
- Diabete mellito
- Insufficienza renale acuta
- Alcolismo cronico
- Malnutrizione
- Splenectomia
- Trattamenti immunosoppressivi
- Infezione da HIV
- Cannule e linee intravenose
- Etc....

INFEZIONE BATTERICA NELLA SEPSI

L' infezione batterica inizia con l' invasione e la proliferazione di batteri in compartimenti normalmente sterili del corpo umano



SEPSI DIAGNOSI: EMOCOLTURA

- L'indagine emoculturale (emocoltura) **rappresenta il "gold standard" per la diagnosi di BSI**. Si basa sulla **ricerca di microrganismi vitali presenti nel sangue**.
- Una accurata identificazione microbica e la definizione della via di ingresso sono "centrali" per una gestione ottimale delle BSI.
- L'esame emoculturale **rende possibile la valutazione della antibiotico-sensibilità** del microrganismo isolato; **questa caratteristica non è, ad oggi, soddisfatta da nessuna altra tecnica diagnostica**.
- Questo aspetto è importante dal momento che numerosi studi hanno dimostrato come una **inadeguata terapia antibiotica rappresenti un fattore di rischio indipendente per la mortalità** o a causa dell'insuccesso dell'indagine microbiologica in pazienti con infezioni gravi

Le principali situazioni cliniche nelle quali è importante eseguire l'emocoltura:

- | | |
|-----------------------------------|---------------------------------------|
| a) endocarditi | b) infezioni endovascolari |
| c) cateterismi venosi e arteriosi | d) epiglottidite acuta |
| e) polmonite batterica | f) pielonefrite ascendente |
| g) osteomielite ematogena | h) meningite batterica |
| h) accessi endoaddominali | i) immunodepressione di varia origine |
| l) emopatie maligne | m) infezioni sistemiche |



La necessità di riconoscere e trattare rapidamente il paziente settico ha spinto negli ultimi anni a cercare **biomarcatori** che precocemente potessero denunciare la presenza di una fonte settica.

BIOMARCATORE NELLA SEPSI

Nell'ambito della **sepsi**, un marcatore *ideale* dovrebbe:

- Consentire una diagnosi **precoce** (essere misurabile prima, o contestualmente alla comparsa dei segni clinici, TAT breve)
- Essere molto **sensibile e specifico** anche nella diagnosi differenziale fra forme infettive e non infettive di disfunzione sistemica
- Consentire di ottenere valide informazioni cliniche sul **decorso e la prognosi** della sepsi **correlando** con la patologia e la sua severità
- Fornire indicazioni attendibili per **guidare la terapia antibiotica**

Negli ultimi dieci anni sono stati proposti diversi biomarcatori della sepsi

- Review di 3.370 articoli che parlano di 178 biomarcatori
- Diverse applicazioni cliniche, tra cui diagnosi, discriminazione dalla SIRS e prognosi

Sepsis biomarkers: a review

Charalampos Pierrakos, Jean-Louis Vincent*

Abstract

Introduction: Biomarkers can be useful for identifying or ruling out sepsis, identifying patients who may benefit from specific therapies or assessing the response to therapy.

Methods: We used an electronic search of the PubMed database using the key words "sepsis" and "biomarker" to identify clinical and experimental studies which evaluated a biomarker in sepsis.

Results: The search retrieved 3370 references covering 178 different biomarkers.

Conclusions: Many biomarkers have been evaluated for use in sepsis. Most of the biomarkers had been tested clinically, primarily as prognostic markers in sepsis; relatively few have been used for diagnosis. None has sufficient specificity or sensitivity to be routinely employed in clinical practice. PCT and CRP have been most widely used, but even these have limited ability to distinguish sepsis from other inflammatory conditions or to predict outcome.

Pierrakos C, Vincent JL, "Sepsis biomarkers: a review." *Crit Care*, 2010, vol. 14(1):R15.
doi: 10.1186/cc8872.

BIOMARCATORI NELLA DIAGNOSI DI SEPSI

Evaluation of laboratory parameters for the diagnosis of sepsis in a medical intensive care unit (%)

<i>Parameter</i>	<i>Sensitivity</i>	<i>Specificity</i>	<i>Negative Predictive Value</i>	<i>Positive Predictive Value</i>
Procalcitonin precursors (1 µg/L)	89	94	90	94
Interleukin-6 (50 ng/L)	65	79	71	74
C-reactive protein (100 mg/L)	71	78	74	75
Lactate (2 mmol/L)	40	77	58	61

Numbers in parenthesis denote cutoff values.

Muellr B et al.; Crit Care Med 2000;28 (4): 977-83

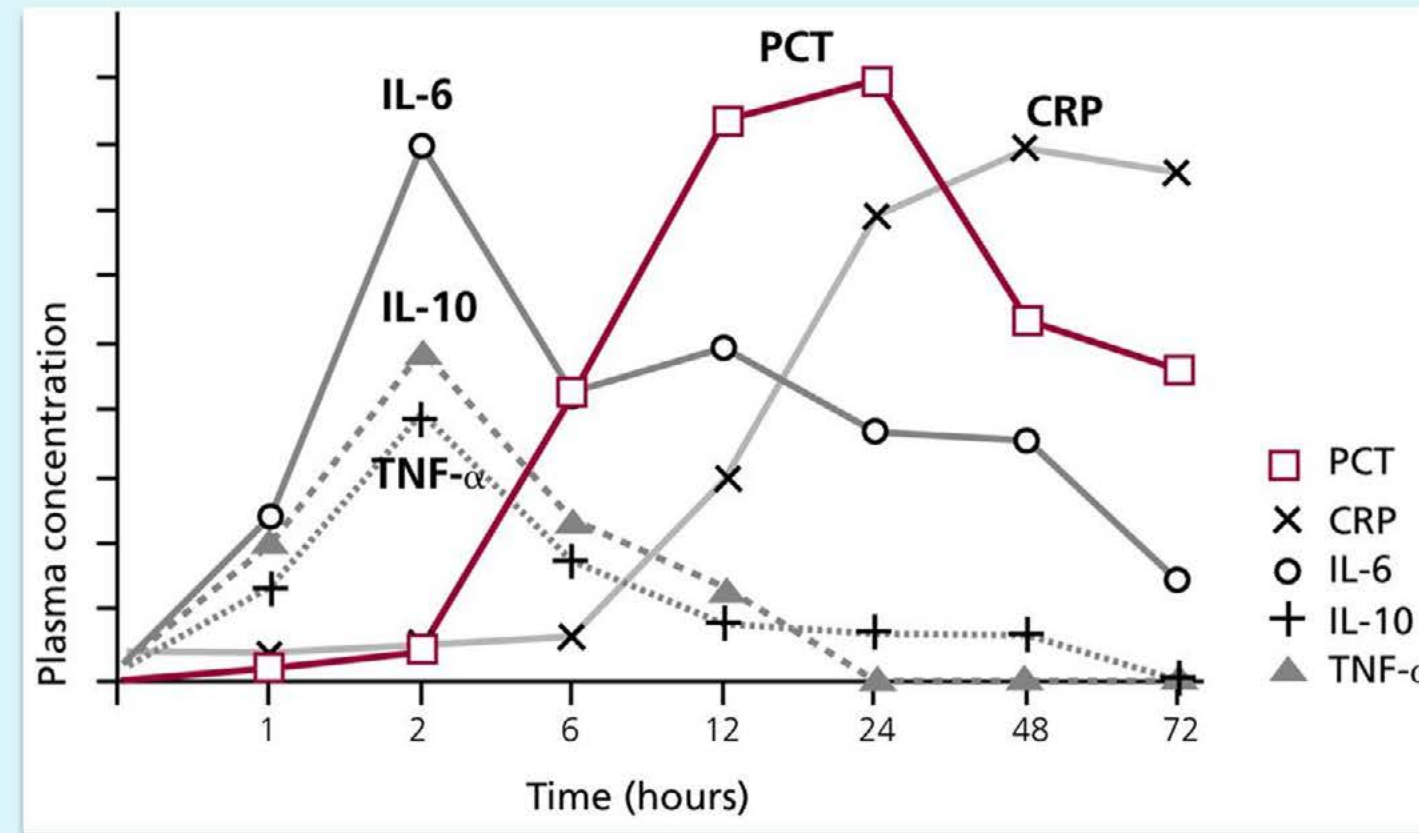
La PROCALCITONINA sembra avvicinarsi alle caratteristiche di “BIOMARCATORE IDEALE”

La PROCALCITONINA risulta essere il GOLD-STANDARD nella DIAGNOSI di SEPSI.

La PROCALCITONINA è il MARKER migliore per distinguere i pazienti con SEPSI da quelli con REAZIONI INFIAMMATORIE SISTEMICHE NON CORRELATE a cause di origine infettiva.

BIOMARKERS → cinetiche

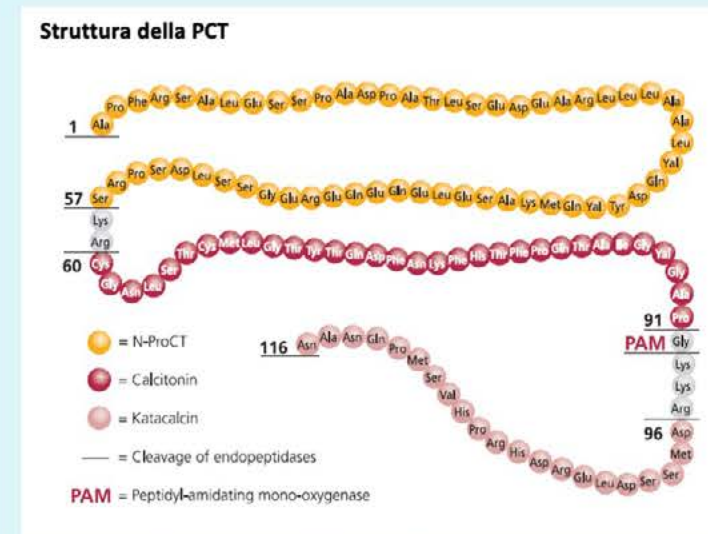
Cinetiche nel plasma di: procalcitonina, PCR e citochine



Emivita di circa 24 ore

Meisner M.; J Lab Med 1999;23 (5): 263-272

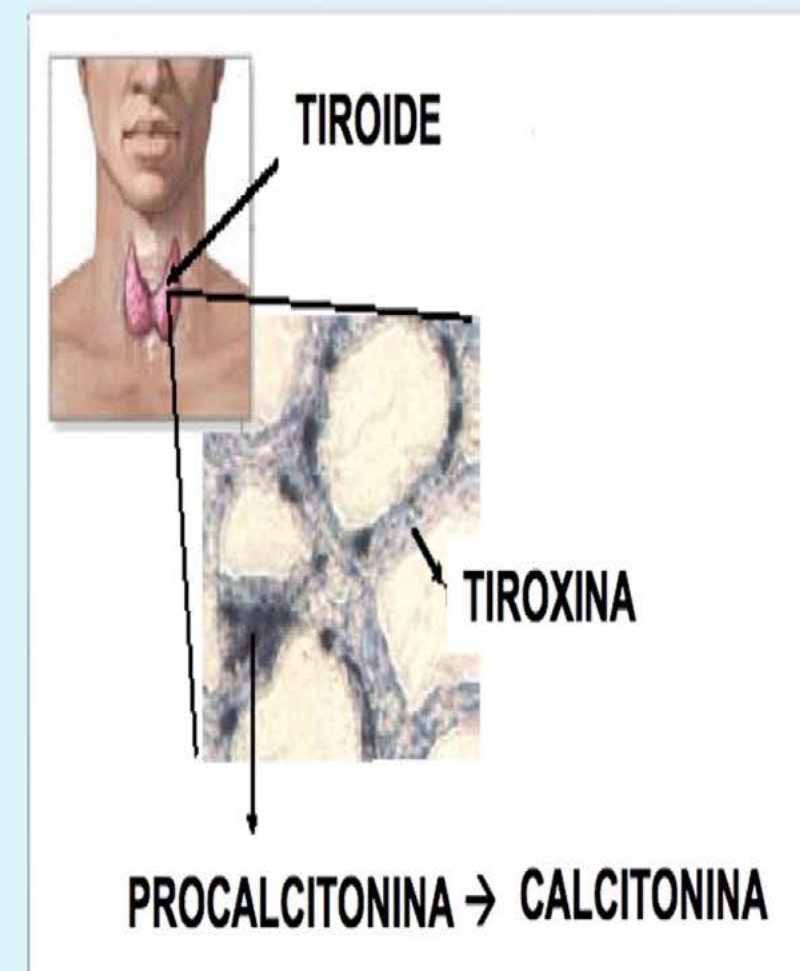
PROCALCITONINA (PCT)



Moya Eur J Biochem (1975) 55: 407

- La procalcitonina (PCT) è il **pro-ormone della calcitonina** ed è stata come tale identificata nel 1975 da Moya e co.
- Deriva dalla proteolisi intracellulare del precursore *Pre-procalcitonina* (Pre-PCT)
- La procalcitonina è una proteina di 116 amminoacidi e con PM 14Kd. È composta da una sequenza N-terminale di 57 aa, una sequenza centrale di 32 aa (calcitonina) e una sequenza COOH-terminale di 21 aa (katalcalcina)
- **Da origine, in condizioni fisiologiche, alla calcitonina (CT) e alla katalcalcina (KAT)**

LIVELLI DI PROCALCITONINA NEL SANGUE

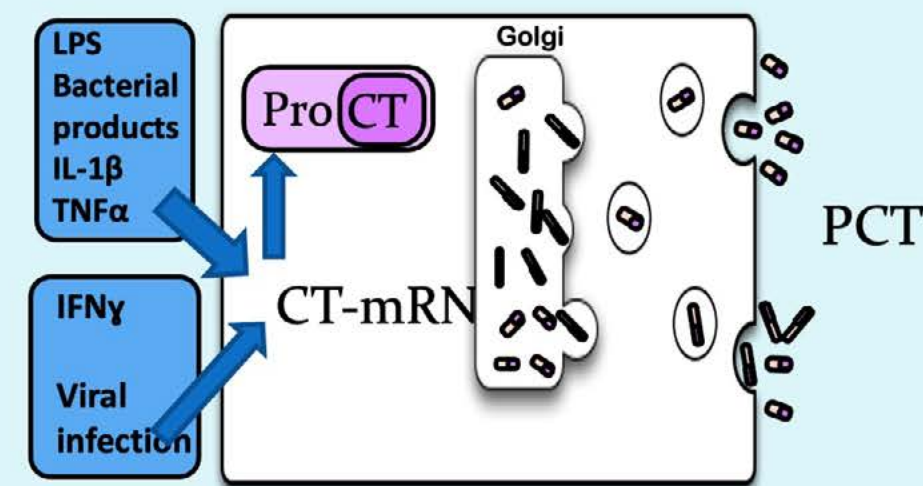


In condizioni normali la procalcitonina (PCT) è un prodotto intermedio della sintesi di calcitonina che avviene esclusivamente nelle cellule C della tiroide.

I livelli di procalcitonina (PCT) in un soggetto sano, nel sangue, sono bassi:

< 0,05 ng/mL

INFEZIONE BATTERICA E PCT



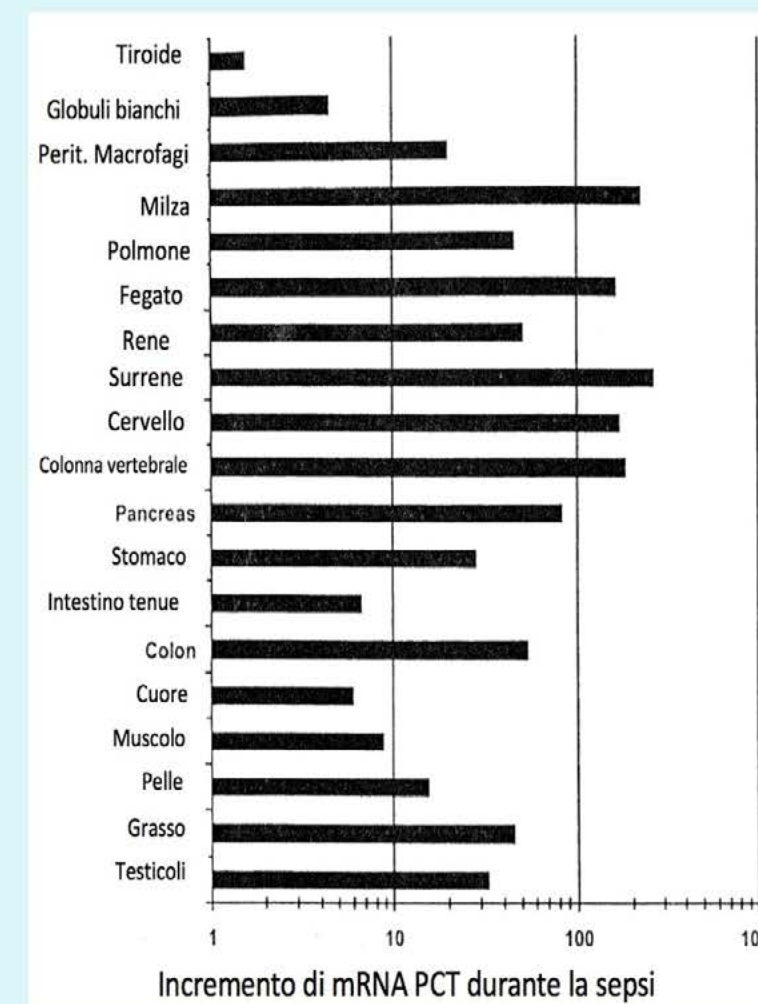
La produzione di procalcitonina (PCT) da parte di altre cellule, oltre a quelle C della tiroide, può essere indotta da:

- **ENDOTOSSINE BATTERICHE**
- **ESOTOSSINE**
- **ALCUNE CITOCHINE (IL beta, TNF alfa)**

Durante l'infezione batterica una serie di eventi molecolari determinano l'incremento fino a 1000 volte della PCT nel sangue.

SINTESI DI PCT NELLE INFEZIONI GRAVI

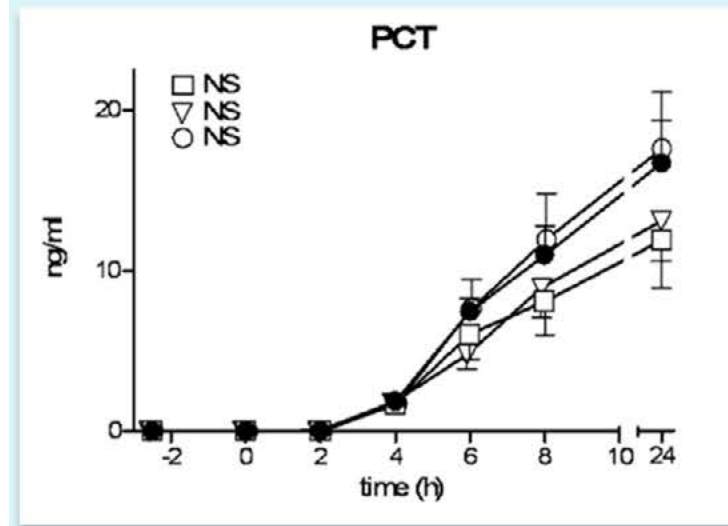
Nelle infezioni batteriche la procalcitonina (PCT) è prodotta e messa in circolo da tutti i principali organi (soprattutto milza, fegato, surrene e cervello).



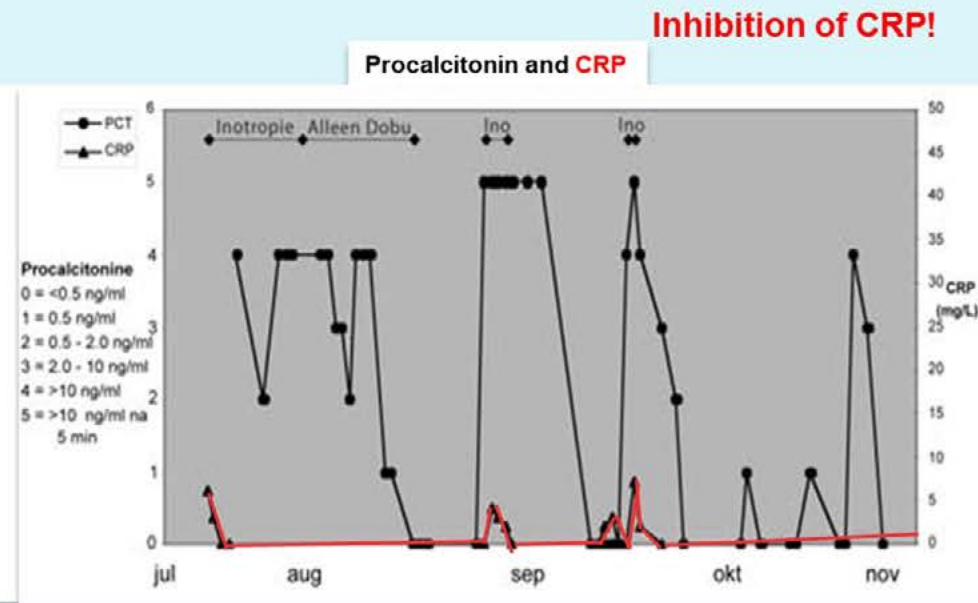
Müller B. et al., JCEM 2001

Caratteristiche: PCT e Corticosteroidi

Short-term



Long-term

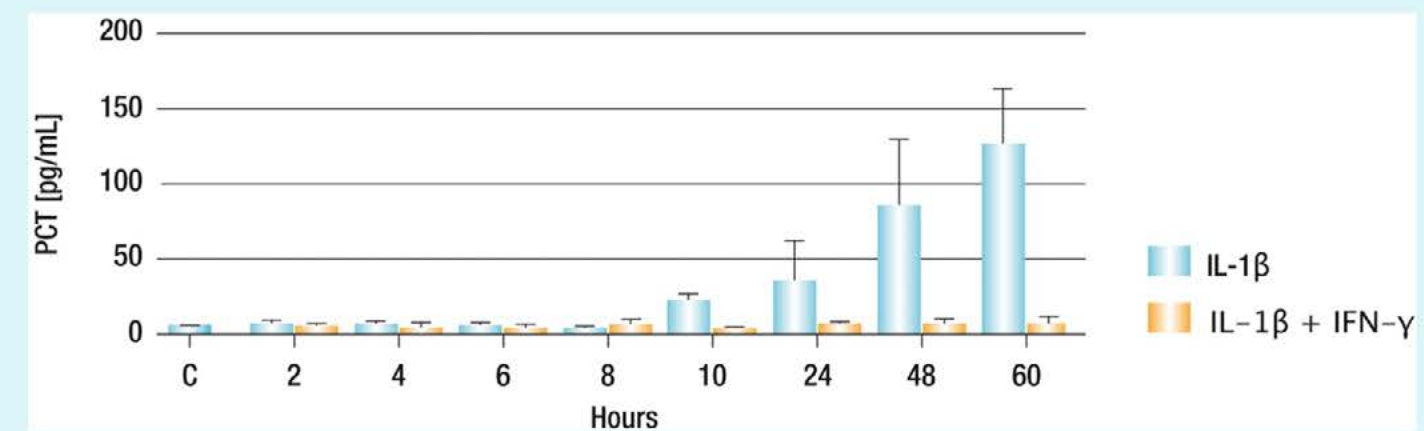


PCT non è inibita dal trattamento con corticosteroidi!

Caratteristiche: induzione specifica per infezioni batteriche

IFN- γ , la cui concentrazione aumenta durante un' infezione virale, blocca l'attivazione IL1 e la produzione di PCT → In corso di infezione virale i livelli di PCT sono bassi

Concentrazione di PCT in cellule trattate con IL-1 β or IL-1 β +IFN- γ



Caratteristiche: induzione aspecifica transitoria



- Traumi (fino a 5 ng/ml)
- Grandi interventi chirurgici (fino a 7 ng/ml)
- Shock cardiogenico prolungato o severo (fino a 10 ng/ml)
- Infarto
- Ustioni gravi
- Neonati con < 48 ore di vita (fino a 20 ng/ml)
- Insufficienza renale : CrCl <50 mL/min innalza la soglia anche di 3 volte
- Infezioni fungine invasive
- Attacchi di malaria da "Plasmodium falciparum"
- Perfusione d'organo prolungato (fino a 2-100 ng/ml)
- Cancro polmonare a piccole cellule (fino a 50 ng/ml)
- Carcinoma midollare della tiroide derivato dalle cellule C



Caratteristiche: Nessuna Induzione aspecifica

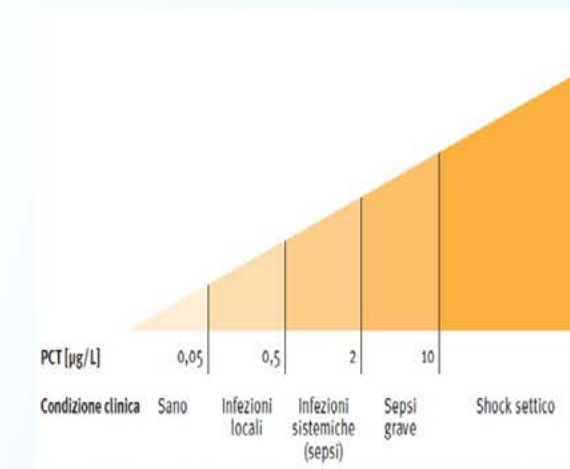
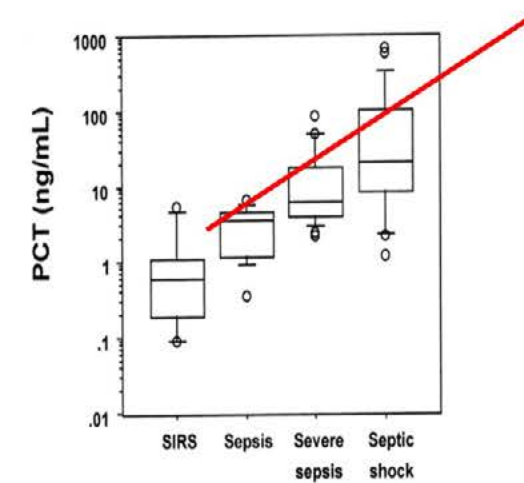


- Malattie di origine autoimmune (lupus e. 0,5 ng/ml)
- Alcune Neoplasie
- Rigetto di trapianto
- Allergie
- Infezioni di origine virale (la PCT aumenta solo se il pz sviluppa la sepsi batterica)

INTERVALLI DI RIFERIMENTO PCT

VALORE PROCALCITONINA (ng/mL)	DIAGNOSI
≤ 0.05	Soggetti sani senza infezione sistemica (con test ad elevata sensibilità)
< 0.5	Improbabile infezione sistemica e possibile infezione locale (possibile rivalutazione)
$0.5 \leq \text{valore PCT} < 2$	Possibile sepsi (consigliabile il monitoraggio del paziente sia clinicamente sia con un ulteriore dosaggio di PCT)
$2 \leq \text{valore PCT} < 10$	Probabile sepsi: alto rischio di progressione a sepsi severa
≥ 10	Importante risposta infiammatoria sistemica, dovuta quasi esclusivamente a sepsi batterica o a shock settico

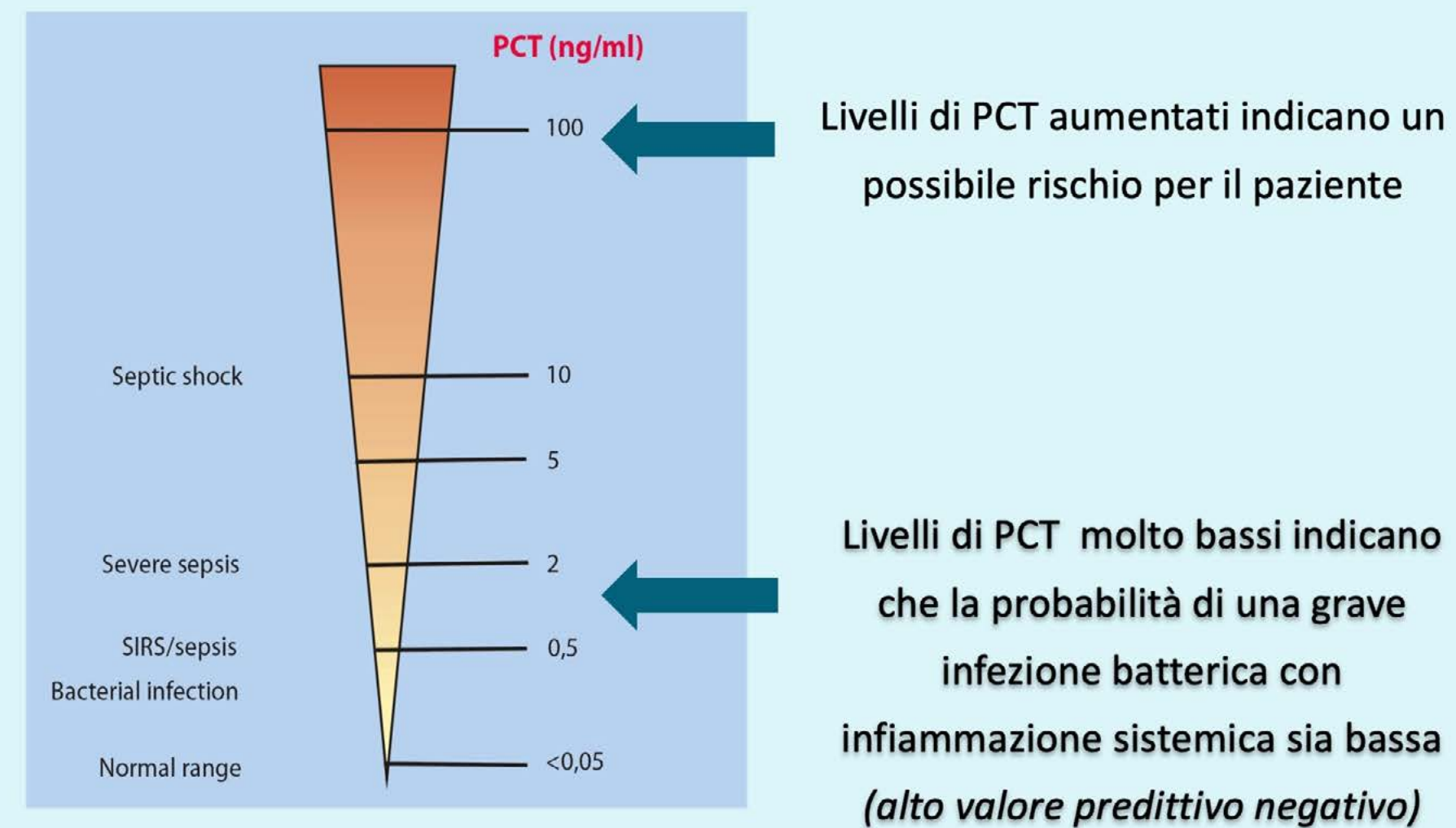
Caratteristiche: correlazione con la severità infezione



- **PCT** non è solo un marker di infezione, ma, ancora più importante, è un marker appropriato per valutare la **severità dell'infezione**
- L'aumento della PCT corrisponde fedelmente alla progressione da una condizione clinica **sana** fino agli **stadi più gravi** della patologia (sepsi grave e shock settico)

REF. Harbarth S, 2001

PROCALCITONINA CORRELA CON LA SEVERITÀ DELL'INFEZIONE



PCT E TERAPIA ANTIBIOTICA

IL RAZIONALE DELL'USO DI PROCALCITONINA

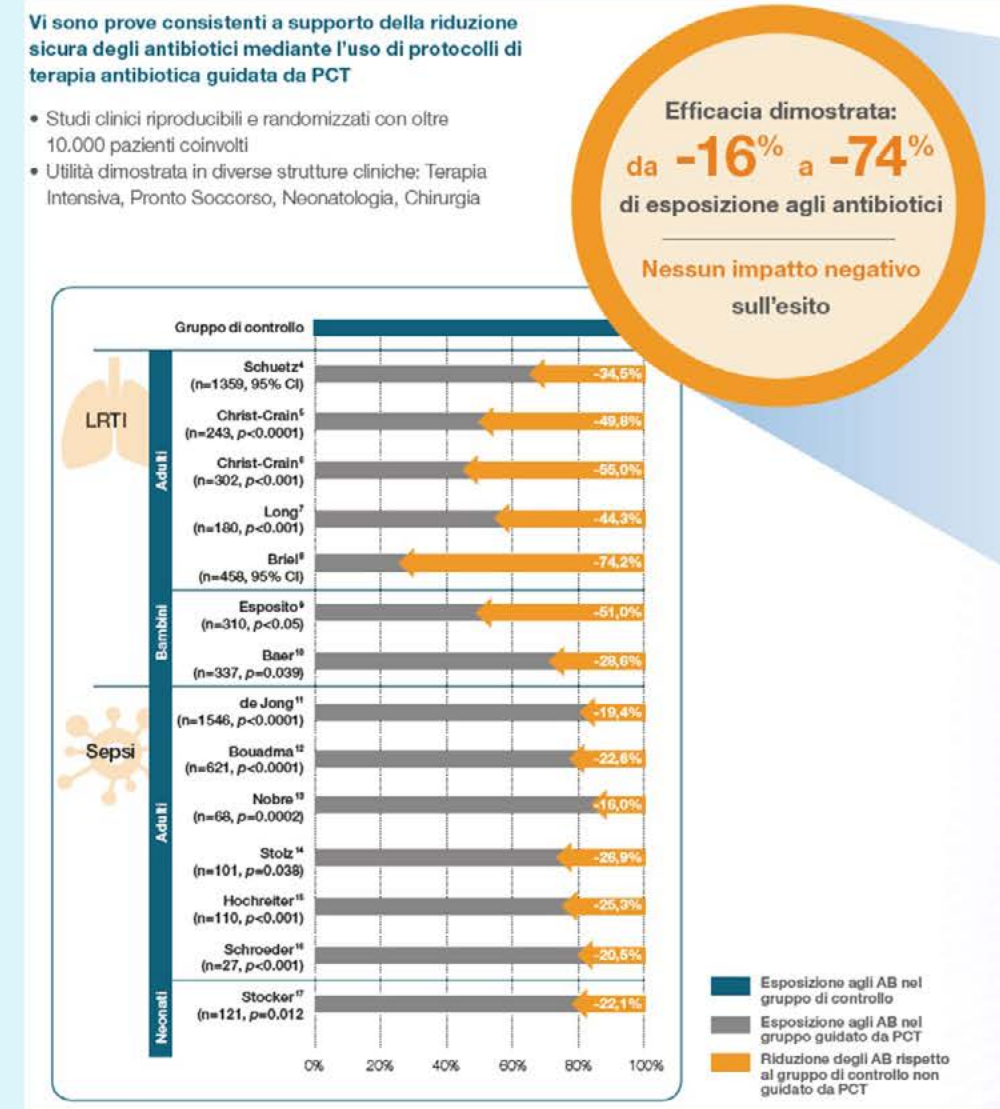


Tabella 3.

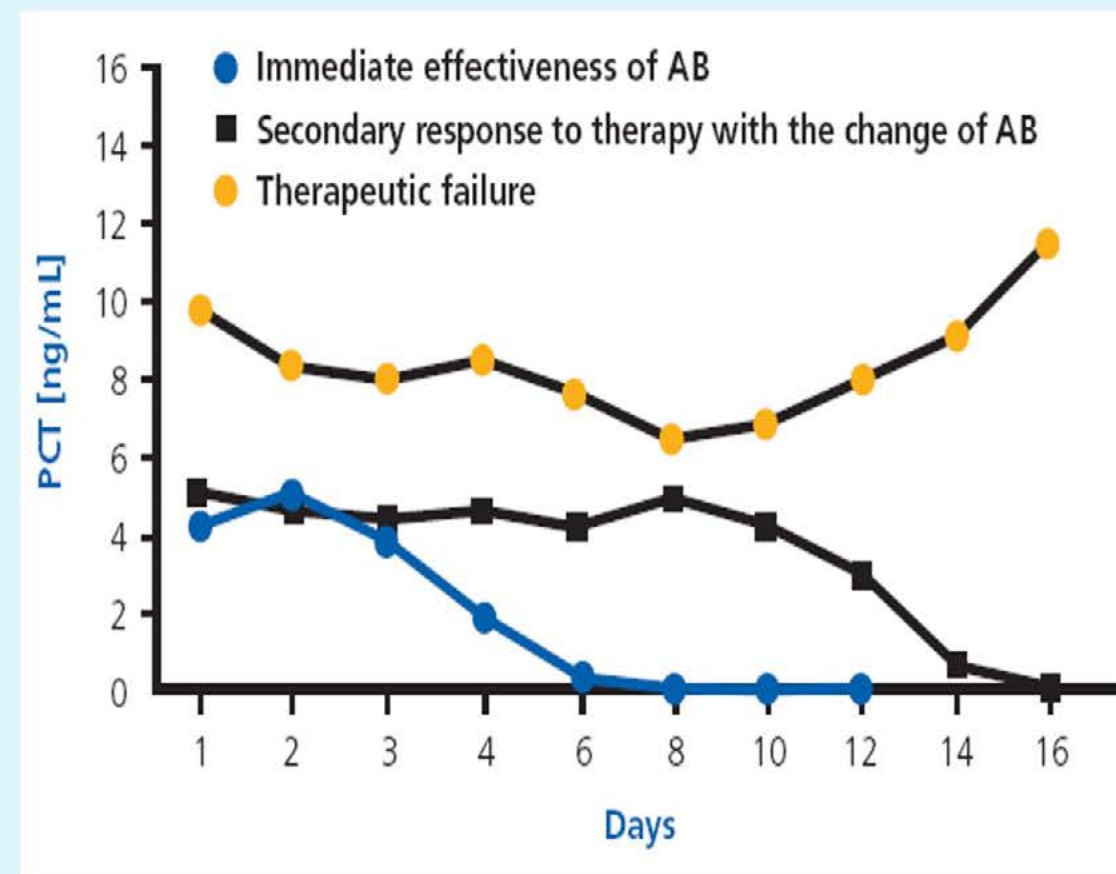
Meta-analisi relative all'efficacia dei biomarcatori per guidare la terapia antibiotica nella sepsi.

Autori	Biomarcatori	Studi e popolazione	Setting	Eterogeneità	Risultati
Kopterides et al, 2010 (44)	PCT	7 studi, 1131 pazienti	Terapia intensiva	Significativa	Riduzione di 4.2 giorni (95% CI, 3.4-5.0) durata della terapia antibiotica; riduzione del 18% costo della terapia antibiotica
Heyland et al, 2011 (45)	PCT	5 studi, 947 pazienti	Terapia intensiva	Non significativa	Riduzione di 2.1 giorni (95% CI, 1.8-2.5) durata della terapia antibiotica; probabile beneficio economico
Schuetz et al, 2011 (46)	PCT	14 studi, 4467 pazienti	Cure primarie, pronto soccorso, terapia intensiva	Non significativa	Riduzione del 29% (95% CI, 15-37%) della durata della terapia antibiotica (34%; 95% CI, 15-53 per pazienti del pronto soccorso)
Soni et al, 2013 (47)	PCT	18 studi, numero di pazienti non riportato	Terapia intensiva	Non significativa	Riduzione di 2.0 giorni (95% CI, 1.5-2.6) durata della terapia antibiotica
Prkno et al, 2013 (48)	PCT	7 studi, 1075 pazienti	Terapia intensiva	Non significativa	Riduzione del 27% (95% CI, 5-53%) della durata della terapia antibiotica
Andriolo et al, 2017 (49)	PCT	10 studi, 1215 pazienti	Popolazione non selezionata	Significativa	Riduzione di 1.3 giorni (95% CI, 0.6-2.0) durata della terapia antibiotica

PCT, procalcitonina

Significativa è la riduzione dell'impiego di antibiotici utilizzando la PCT nel monitoraggio della terapia

PCT IN TERAPIA ANTIBIOTICA



Andamento tipico del livello di PCT nel plasma in accordo con la risposta del paziente alla terapia antibiotica

USO DELLA PCT NELLA TERAPIA ANTIBIOTICA PER:

- Monitorare l'andamento e la prognosi di infezioni batteriche sistemiche
- Adattare in modo più efficace l'intervento terapeutico con un approccio personalizzato per ogni paziente
- Uso più giudizioso degli antibiotici e a più breve durata
- Minore degenza ospedaliera
- Risparmio in termini di costi

Quindi.....

Le concentrazioni di PCT nel siero o nel plasma sono correlate al grado di gravità delle "reazioni infiammatorie sistemiche" causate dall'infezione batterica

Misurazioni seriali (24h) per seguire la cinetica della PCT sono importanti per monitorare il decorso della patologia, stratificare il rischio nel paziente e controllare il successo della terapia Ab



PCT nelle linee guida SIMEU

6) Esecuzione precoce dei seguenti esami in PS nel paziente con sospetta sepsi: Emocromo, ALT, AST, Creatinina, Bilirubina totale, Na / K, Cl, Emogas arteriosa, Lattato, INR, APTT, PCR

Tipo di raccomandazione: A (fortemente raccomandato)

Consenso: 100%

Livello di evidenza: VI (opinione di esperti)

✓ Gli esami elencati sono ritenuti indispensabili per l'inquadramento generale del paziente settico e per la determinazione degli score di rischio (SOFA)

7) Determinazione della procalcitonina (PCT) in PS nel paziente con sospetta sepsi

Tipo di raccomandazione: B (esecuzione attentamente considerata)

Consenso: 89%

Livello di evidenza: IV (studi di coorte non randomizzati)

✓ La PCT è considerata uno strumento diagnostico che può migliorare la diagnosi, il trattamento e la stratificazione del rischio del paziente settico, e da supporto nell'antimicrobial stewardship, nella de-escalation terapeutica e nella riduzione dell'inappropriatezza prescrittiva dell'antibiototerapia stessa

✓ La determinazione della PCT già nelle prime fasi di inquadramento del paziente settico in PS nell'ambito del Pronto Soccorso permette di ottenere il tempo 0 di un trend temporale che, con le successive determinazioni a 24 – 48 ore, fornisce elementi utili per le successive scelte terapeutiche in termini di de-escalation o modifica della terapia antibiotica

PCT nel PDTA Sepsis della SIAARTI 2021

Confermate le indicazioni:

- per **diagnosi differenziale**, delle meningiti in particolare
- per la **gestione della terapia antibiotica**, in particolare:
 - ridurre la durata della terapia Ab+ su pazienti con LRTI (base Cochrane)
 - differenziare processi infettivi da quelli di scompenso su pazienti con LRTI
 - ridurre la durata della terapia Ab+ su pazienti con Sepsis (citati PRORATA e SAPS)
 - ridurre mortalità e costi associati
- per **identificare e monitorare co-infezioni** in pazienti Covid-19

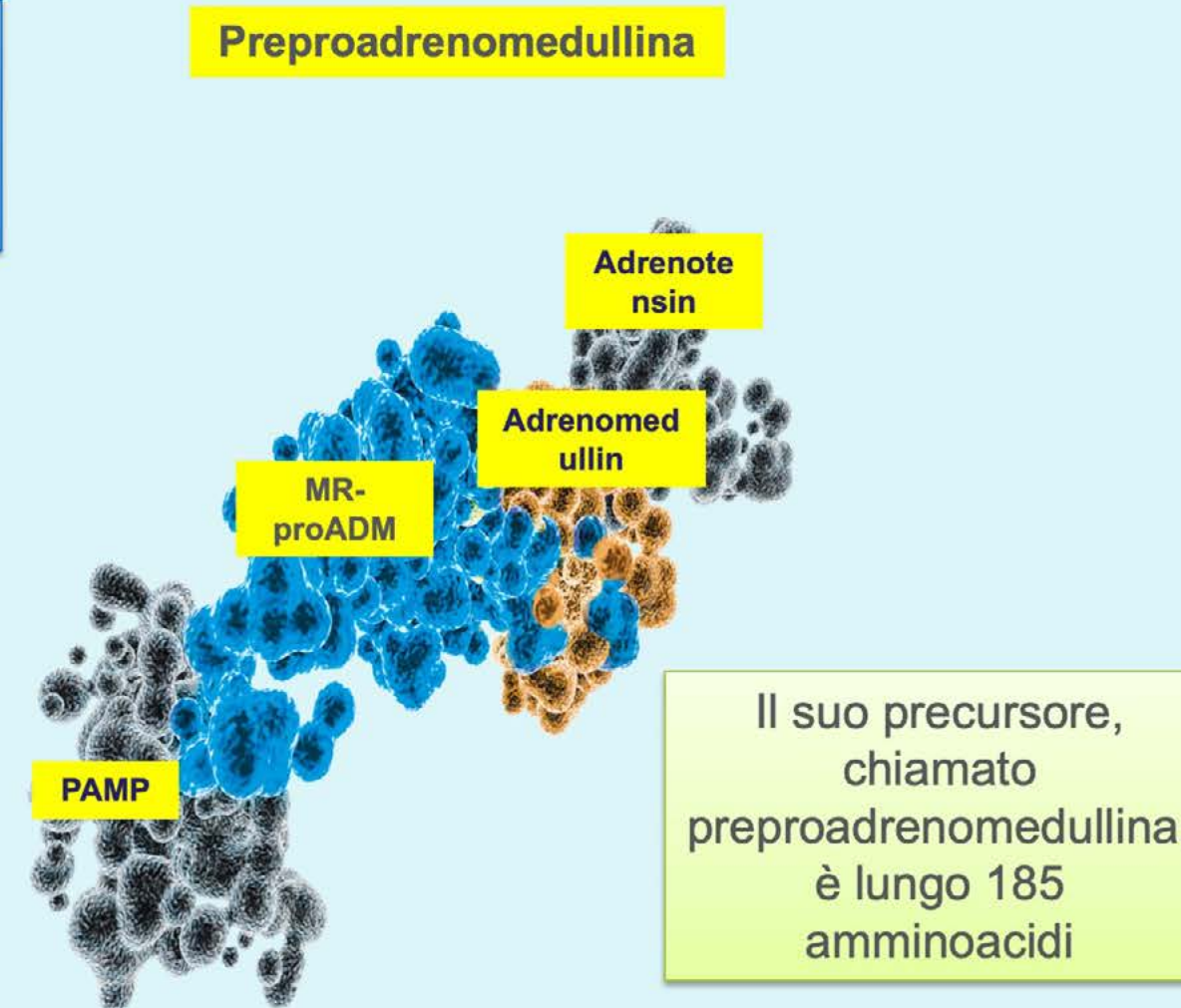
Surviving Sepsis Campaign: RECOMMENDATIONS 2021



Che cos'è l'Adrenomedullina?

L' Adrenomedullina (ADM) è un ormone peptidico che nell'uomo è codificato dal gene ADM

La principale funzione dell'Adrenomedullina è quella di vasodilatazione e controllo della circolazione sanguigna da e per gli organi

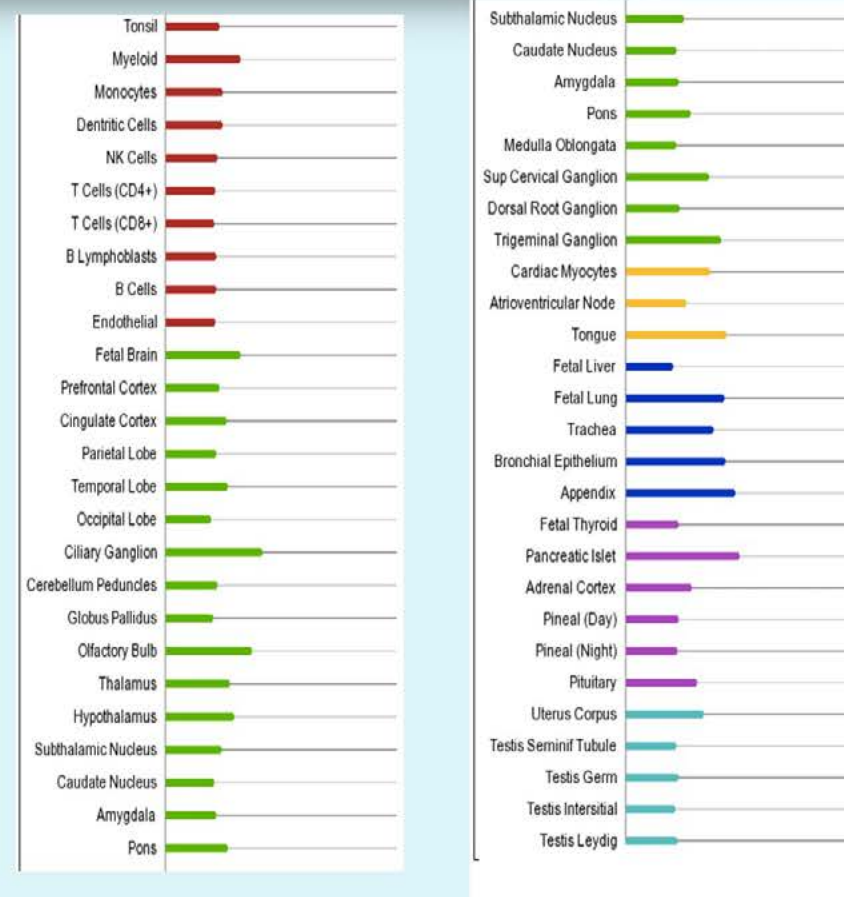
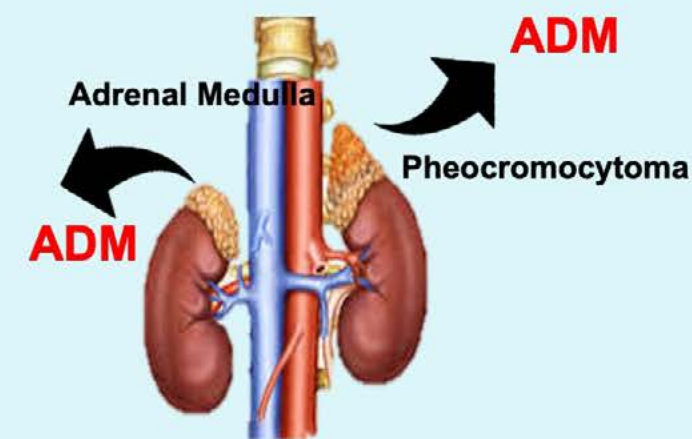


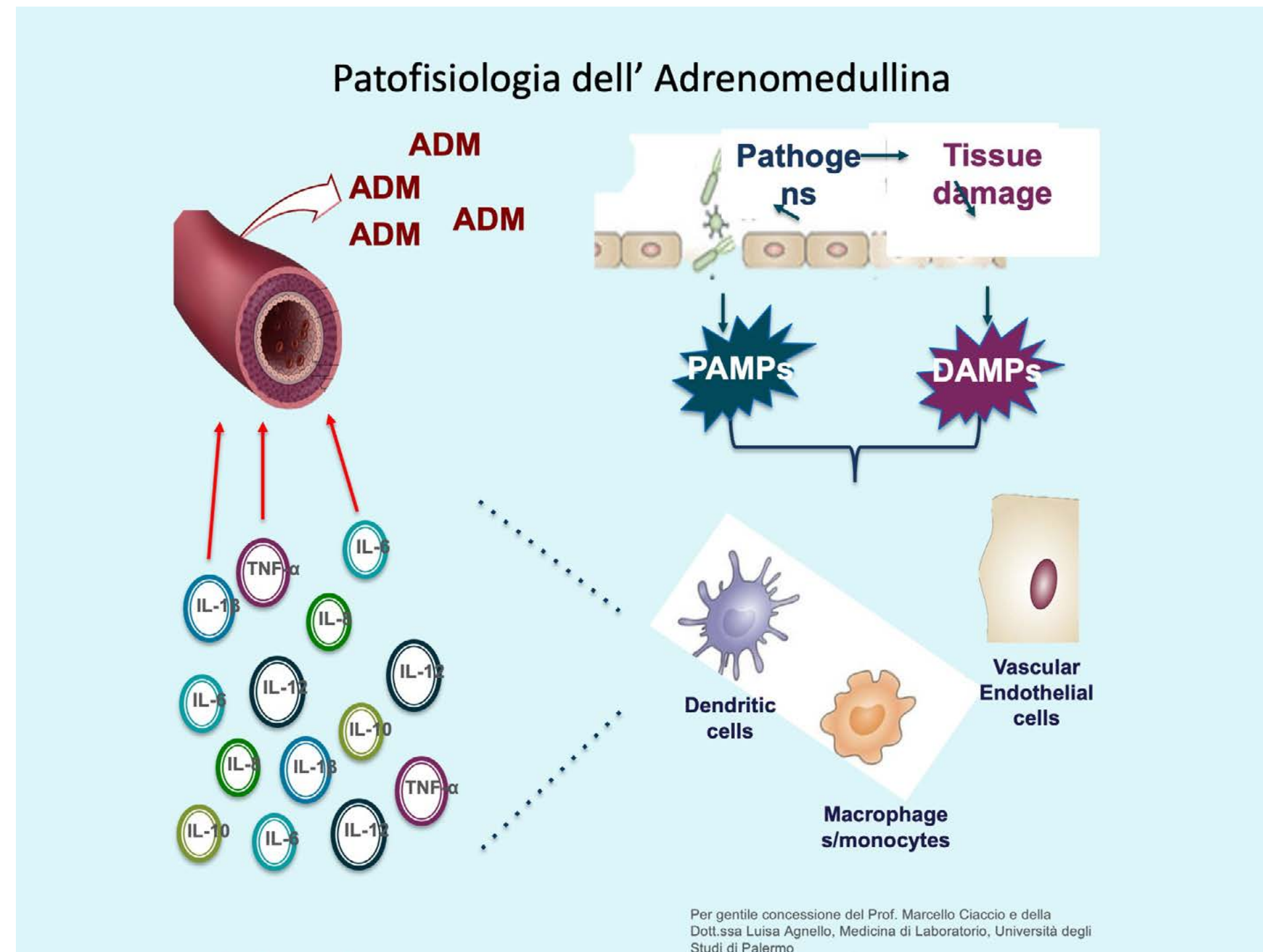
Adrenomedullina

Biochem Biophys Res Commun. 2012 Aug 31;425(3):548-55. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.08.022.

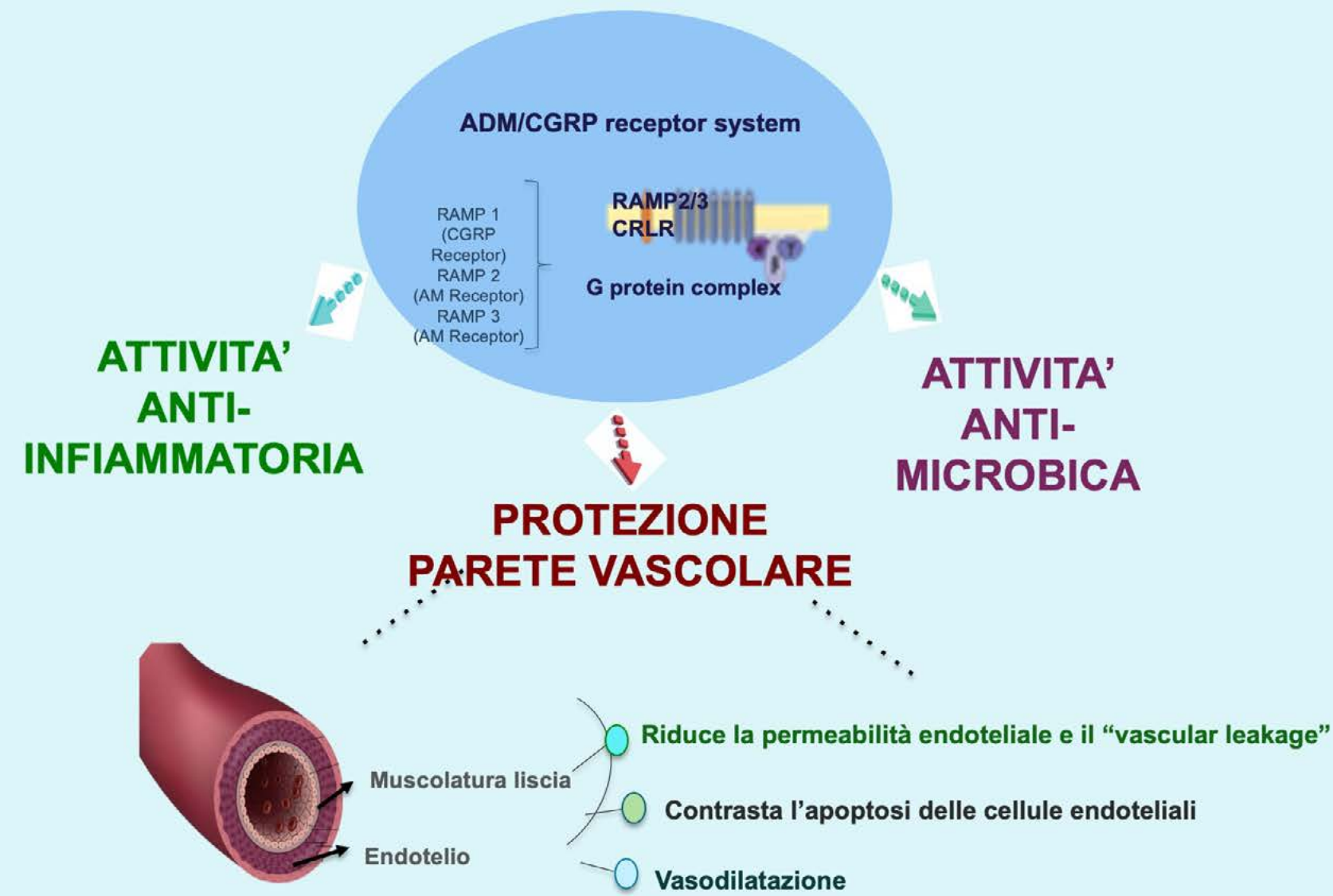
Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. 1993.

Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, Eto T.





Patofisiologia dell' Adrenomedullina

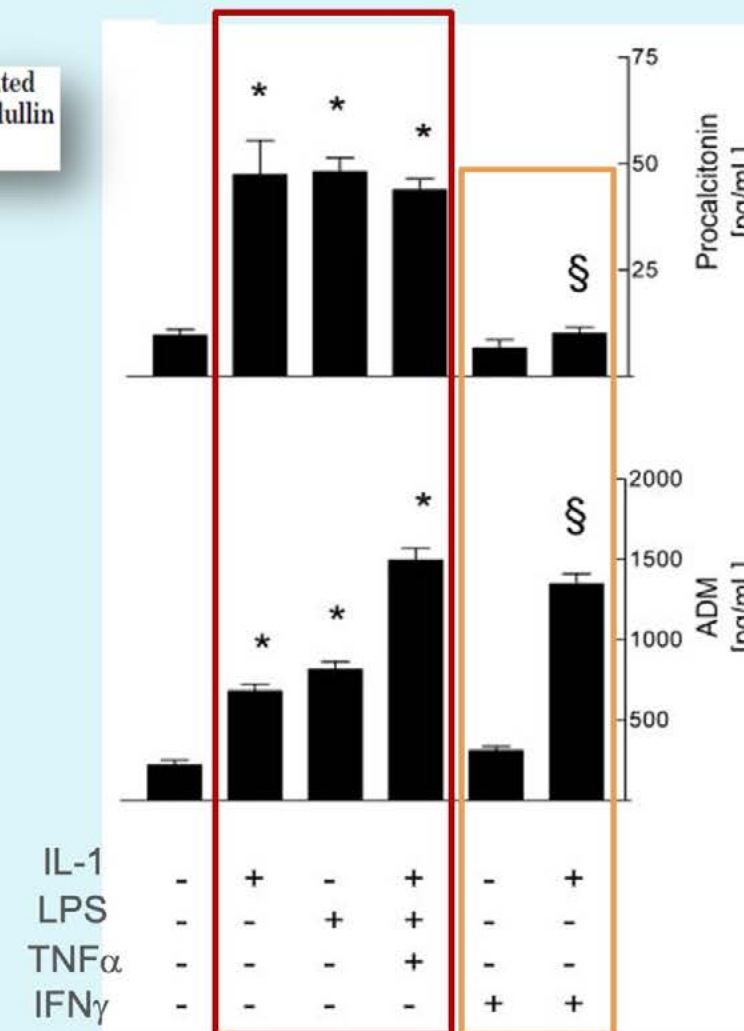


Per gentile concessione del Prof. Marcello Ciaccio e della Dott.ssa Luisa Agnello, Medicina di Laboratorio, Università degli Studi di Palermo

ADM e PCT in risposta agli stimoli

Autocrine/Paracrine Role of Inflammation-Mediated Calcitonin Gene-Related Peptide and Adrenomedullin Expression in Human Adipose Tissue

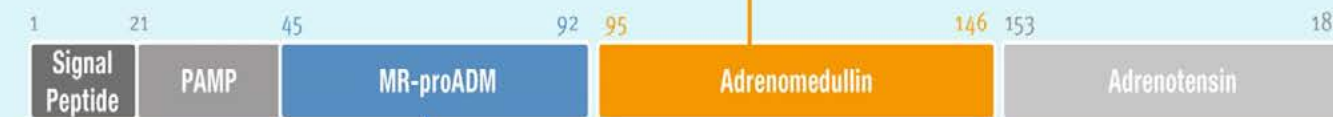
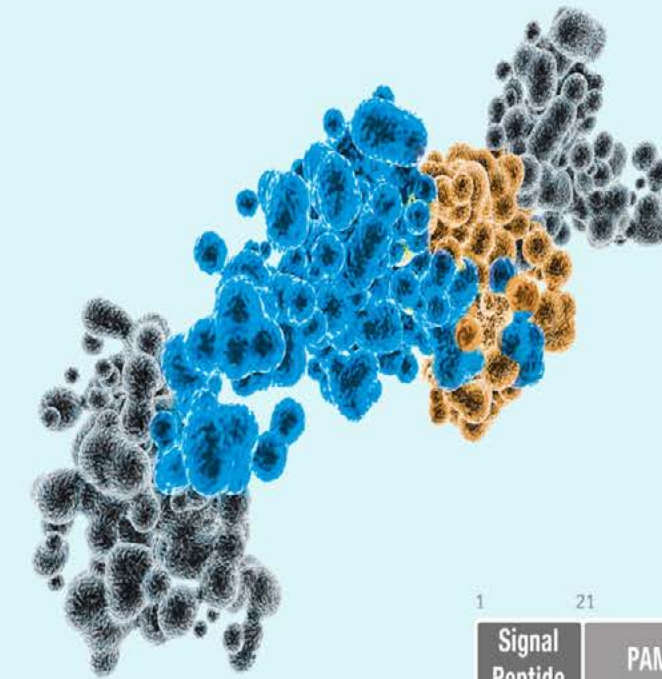
In risposta a IL-1, LPS, TNF α l'espressione di PCT e ADM aumentano



In risposta a IFN γ l'espressione di PCT non varia mentre la ADM è overespressa

Linscheid P. *Endocrinology* 2005;146:2699

La MR-proADM



Presente

La misurazione e quantificazione diretta della **adrenomedullina** è una sfida a causa di :

- Emivita di 22 minuti
- Rapida degradazione da parte di proteasi
- E' legata al fattore H del complemento (complessa procedura analitica)

Futuro

MR-proADM fornisce la soluzione in quanto:

- è una molecola stabile
- è un precursore della ADM (1:1)
- misurazioni standardizzabili

Roma...le prime evidenze

Campus Biomedico di Roma



Silvia Angeletti*, Fabrizio Battistoni, Marta Fioravanti, Sergio Bernardini and Giordano Dicuonzo

Procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin test combination in sepsis diagnosis

Clin. Chem Lab Med 2013

- 200 pazienti con sepsi
- tutti i reparti

Acta Pathologica Microbiologica et Immunologica Scandinavica 2015:

- 182 pazienti con infezione batterica
- medicina interna
- vs APACHE II

Diagnostic and prognostic role of procalcitonin (PCT) and MR-pro-Adrenomedullin (MR-proADM) in bacterial infections

SILVIA ANGELETTI¹ SILVIA SPOTO² MARTA FOGOLARI² MARCO CORTIGIANI² MARTA FIORAVANTI¹ LUCIA DE FLORIO¹ BRUNELLA CURCIO² DANILLO CAVALIERI² SEBASTIANO COSTANTINO² and GIORDANO DICUONZO¹

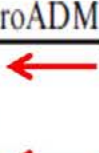
MR-proADM primi studi nella sepsi – 2013: Risultati

Patients	n	PCT	MR-proADM	MR-proADM+PCT
All sepsis	200	0.950	0.980	0.998
Sepsis	84	0.826	0.852	0.975
Severe sepsis	116	0.928	0.982	0.998
Gram-negative sepsis	95	0.987	0.955	0.999
Gram-negative fermenters	80	0.985	0.947	0.999
Gram-negative non-fermenters	12	0.687	0.517	0.960
Gram-positive sepsis	57	0.725	0.803	0.957
S. aureus sepsis	23	0.543	0.577	0.895
CoNS sepsis	23	0.604	0.757	0.960
Yeast sepsis	14	0.665	0.928	0.995
Polymicrobial sepsis	35	0.885	0.942	0.997



L'uso combinato di MR-proADM e PCT aumenta l'accuratezza diagnostica clinica, anche nelle infezioni localizzate non respiratorie e nella sepsi originata da sedi diverse da quella respiratoria

Patients	N	PTP	
		PCT	PCT + MR-proADM
All infections	182	0.980	0.996
Localized Infections	66	0.940	0.980
Respiratory Infections	38	0.910	0.980
Other Infections	28	0.870	0.960
Sepsis	84	0.940	0.998
Respiratory Sepsis	59	0.930	0.997
Other Sepsis	25	0.850	0.995
Severe Sepsis /Septic Shock	32	0.870	0.996

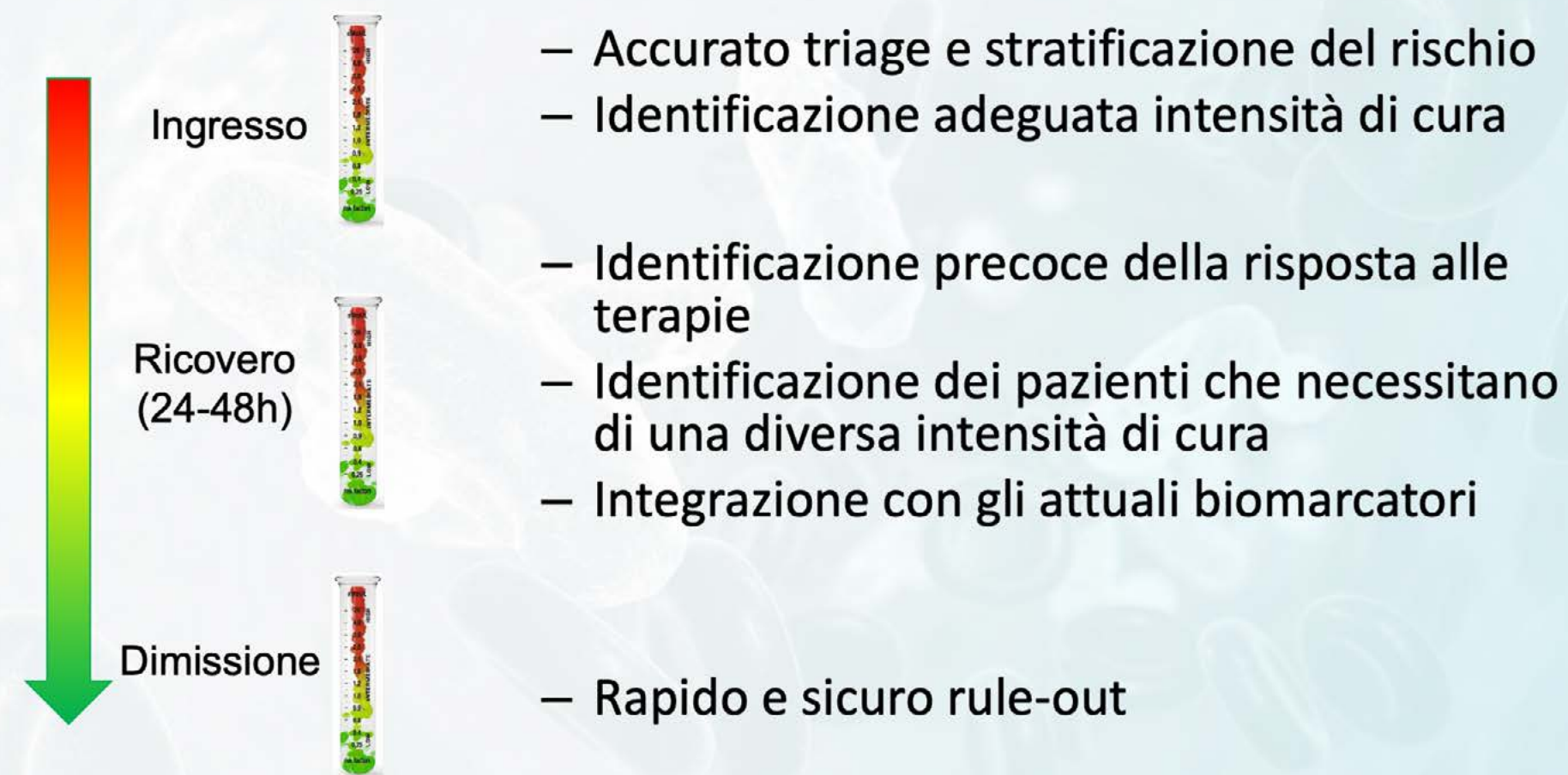


Batteri e funghi stimolano i due marcatori in modo diverso, ma l'uso combinato dei due marcatori ha migliorato notevolmente la diagnosi indipendentemente dalla classe di patogeni coinvolti

I controlli sani erano chiaramente distinti dalla sepsi



Riassumendo: Come, quando e perché la MR-proADM in associazione alla PCT



Riassumendo: quali i cut-off validati

Pazienti con **sospetta infezione** che si presentano al **PS**

MR-proADM [nmol/L]	Interpretazione
≤ 0,87	Basso rischio di progressione verso una malattia più grave. Dimissione sicura possibile
> 0,87	Rischio di progressione verso una malattia più grave. Ricovero ospedaliero consigliato
> 1,5	Alto rischio di progressione verso una malattia più grave. Considerare il collocamento presso un livello di cura più elevato

Pazienti con **sepsi o shock settico** ricoverati in **Terapia Intensiva**

MR-proADM [nmol/L]	Interpretazione
< 2,25	Dimissione sicura di pazienti clinicamente stabili dalla Terapia Intensiva ad un livello di cura più basso

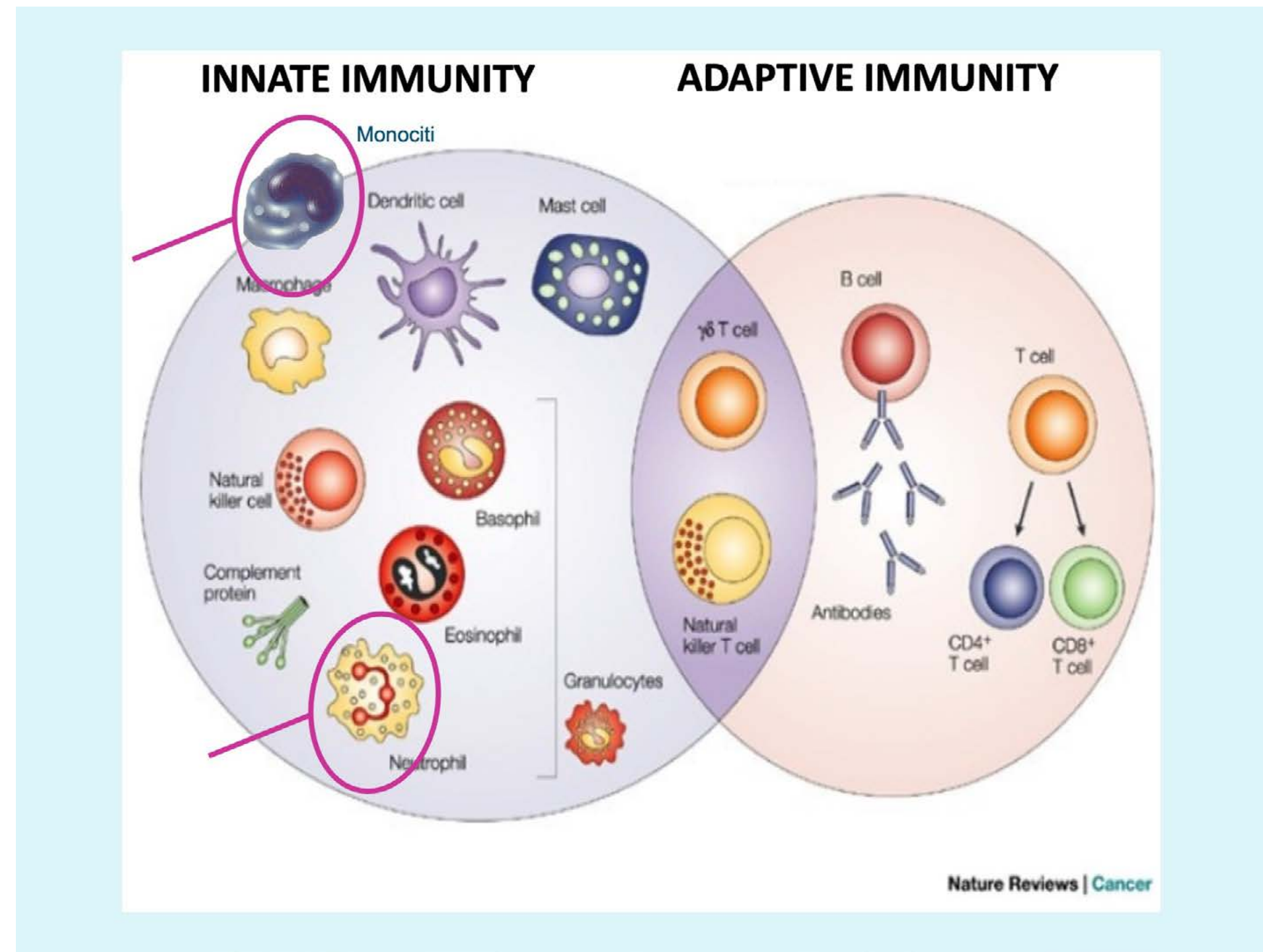


Oltre ad essere il biomarcatore più affidabile nella valutazione del rischio di mortalità dei pazienti ricoverati in terapia intensiva, la MRproADM è stata anche utilizzata con successo per la diagnosi della disfunzione d'organo causata da infezioni. Infatti, i livelli di MR-proADM sono indipendenti dal tipo di germe che causa l'infezione, ma sono direttamente correlati all'intensità ed alla severità dell'infezione stessa.

In conclusione, la valutazione dei livelli di MR-proADM rappresenta uno strumento fondamentale nella diagnosi e nel trattamento di sepsi severa. Inoltre, la combinazione dei livelli di PCT e MR-proADM è in grado di identificare tempestivamente pazienti con infezioni batteriche gravi, facilitando in tal modo la diagnosi e il trattamento di sepsi e shock settico.

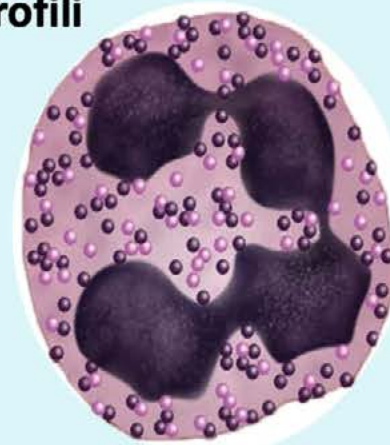
MDW parametro conosciuto e
nuove applicazioni nella sepsi





Sistema immunitario

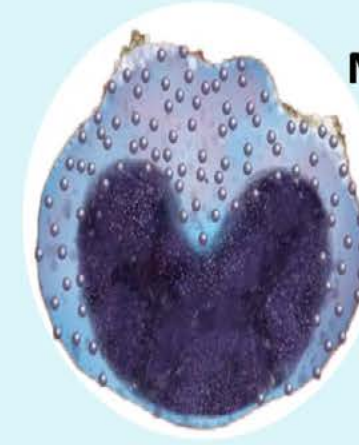
Neutrofil



- Funzioni chiave nell'infezione :
 - Fagocitosi
- I neutrofil

Cellule
immunità innata

Monociti



- Funzioni chiave nell'infezione :
 - Fagocitosi
 - Presentazione dell'antigene
 - Produzione di citochine
 - Attivazione del sistema immunitario acquisito

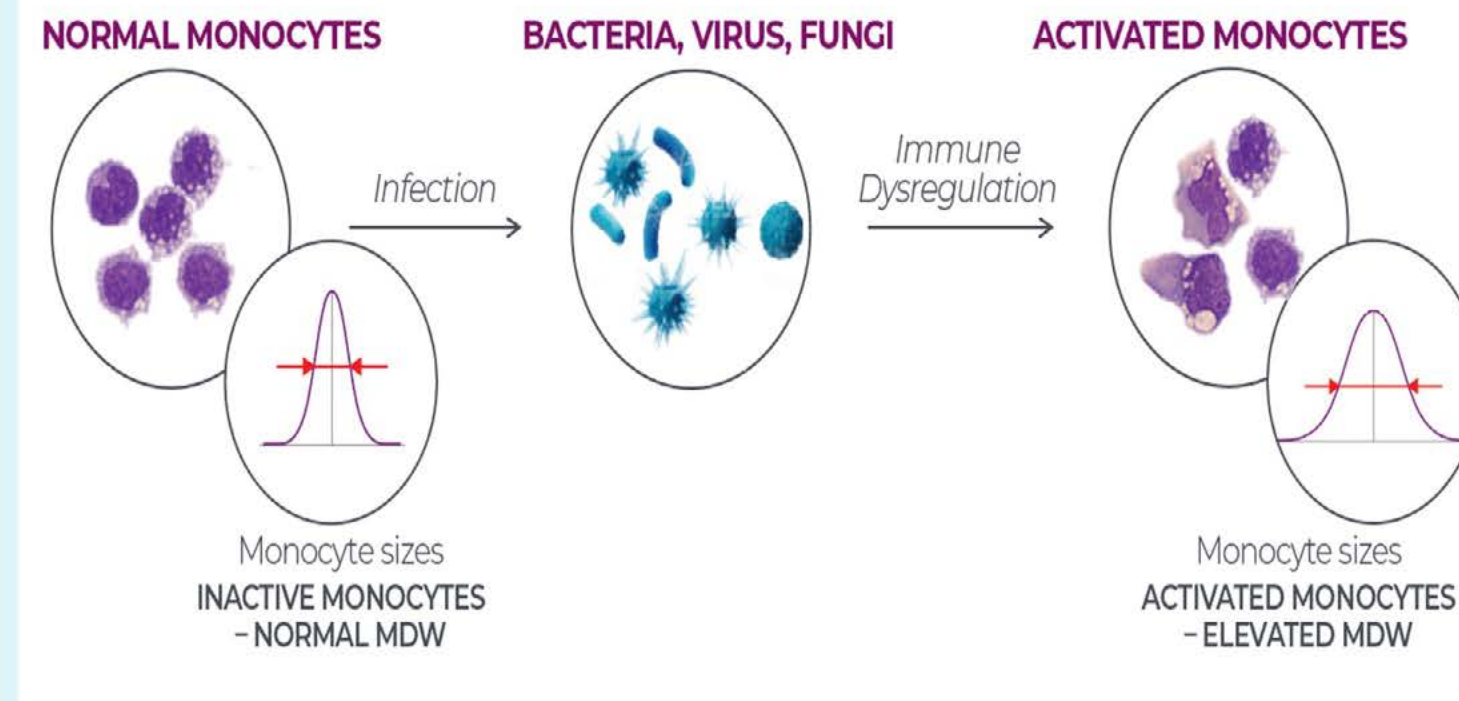
VCS 360 E CARATTERIZZAZIONE CELLULARE ALLO STATO QUASI NATIVO

V **C** **S**

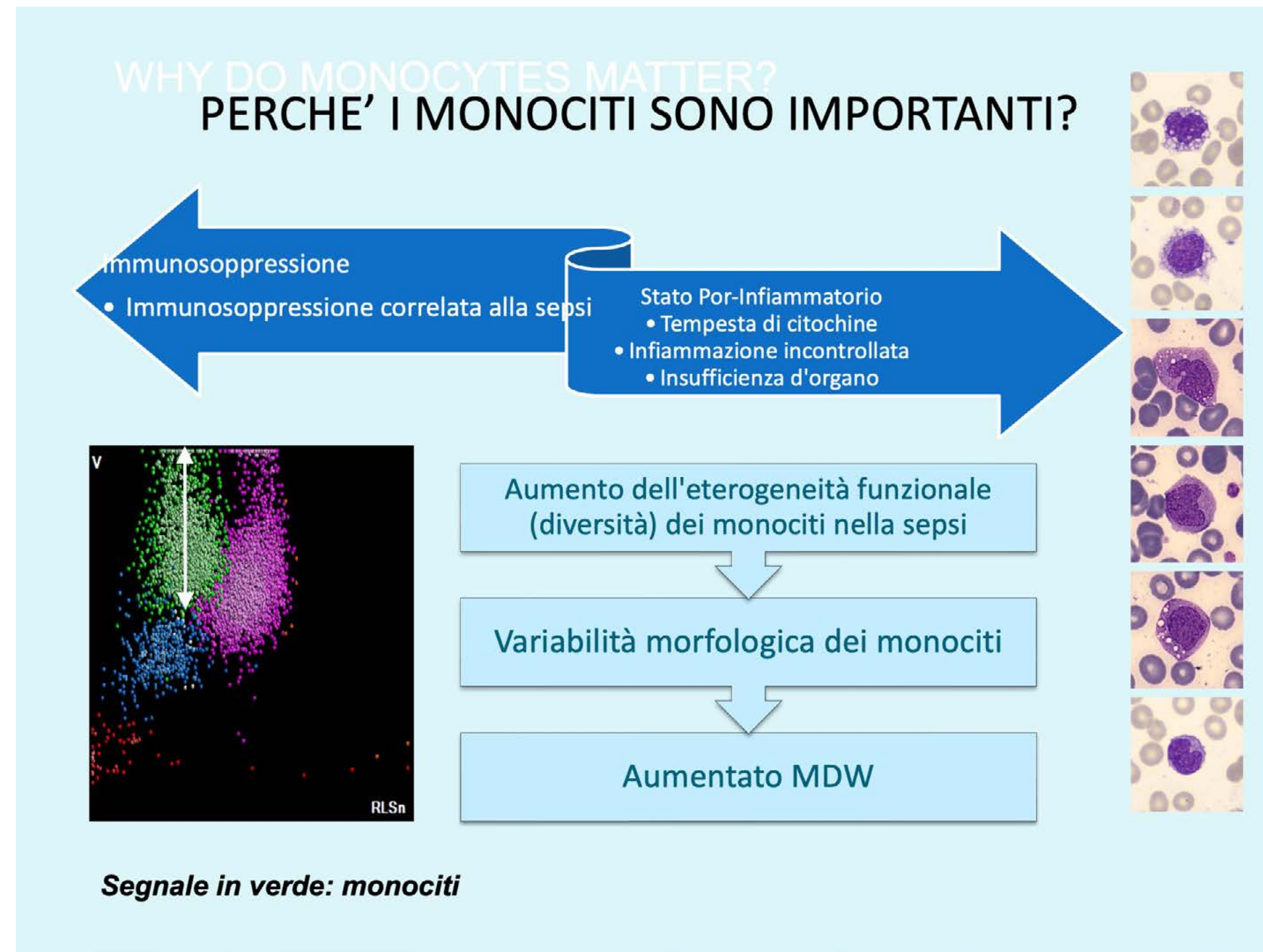
Volume **Conductività** **Scatter**

Monocyte Distribution width MDW

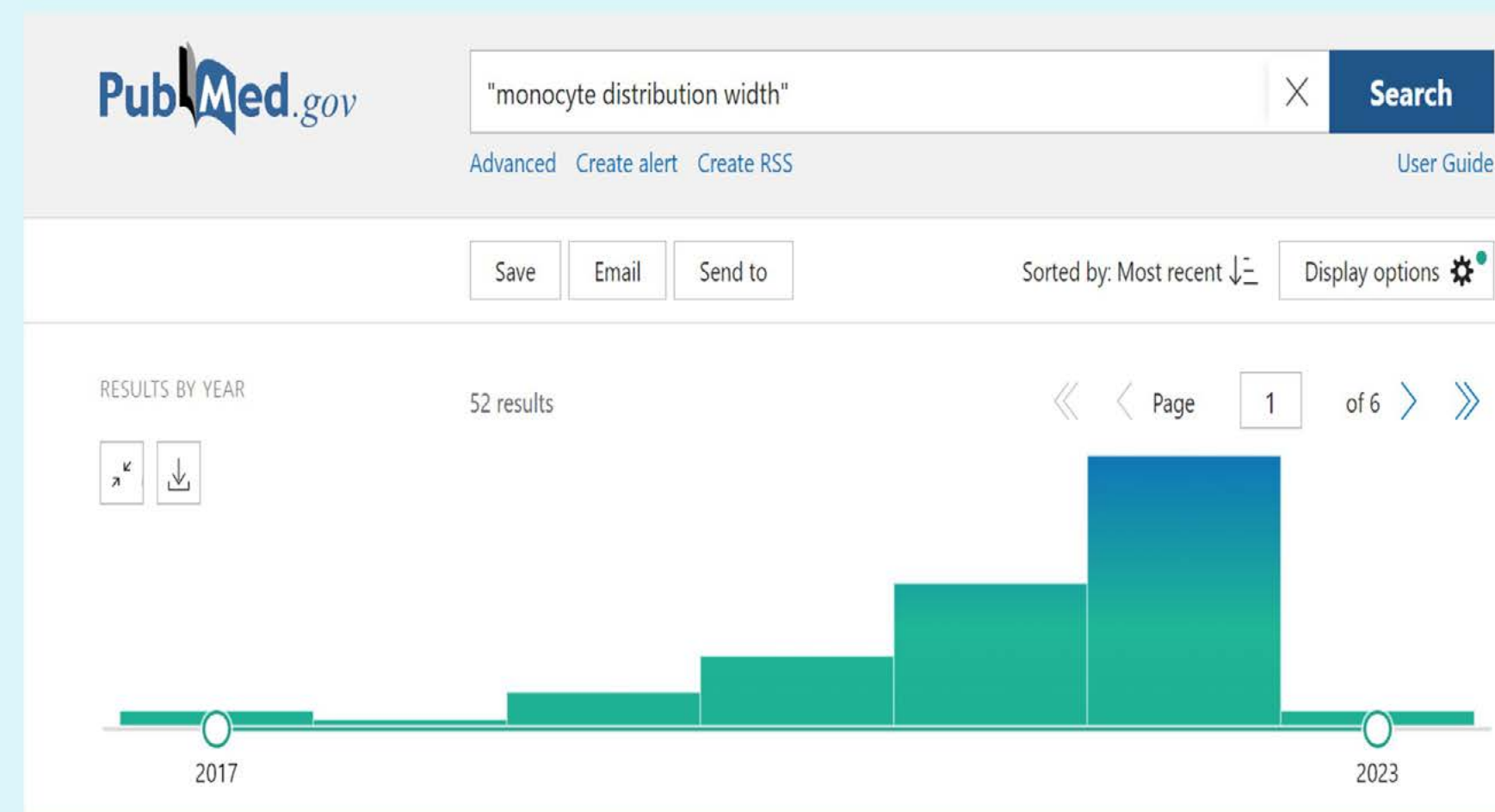
Refertato automaticamente come parte dell'emocromo



Crouser, ED, et. al. *Journal of Intensive Care*. 2020; 8(3)



MDW: BIBLIOGRAFIA DISPONIBILE



CAPITOLO 1
Panoramica del sistema e principi di
funzionamento

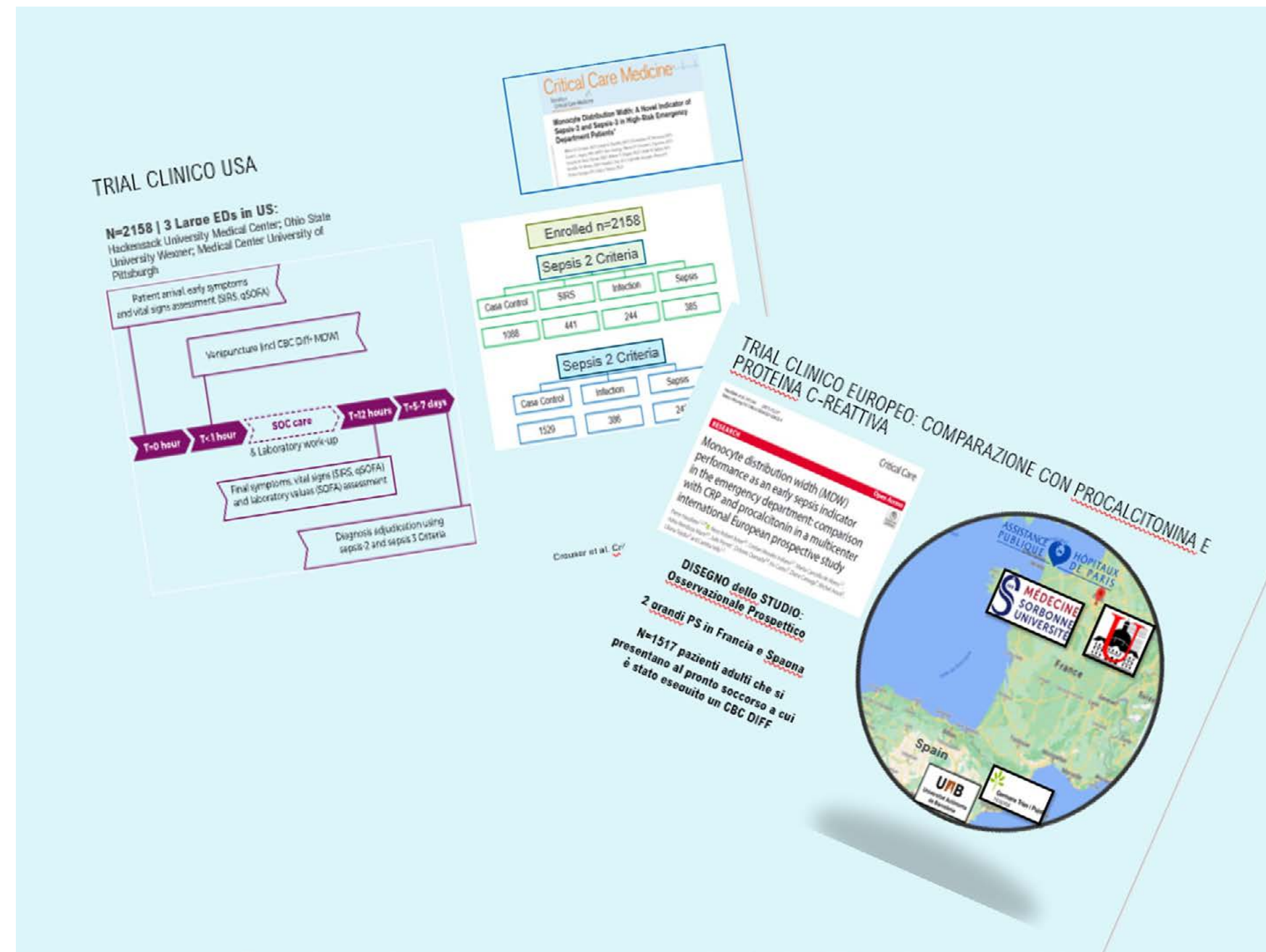
Uso previsto

Il sistema di analisi cellulare Coulter UniCel DxH serie 900 con software di gestione del sistema, se utilizzato insieme all'applicazione Indicatore precoce di sepsi (ESId), consente la misurazione quantitativa dell'ampiezza della distribuzione monocitica (MDW). ESId è destinato all'uso nei pazienti adulti presentatisi al pronto soccorso per i quali è stato richiesto un test differenziale dei leucociti.

Il valore MDW viene testato da un campione di sangue intero venoso (K₂EDTA o K₃EDTA) entro due ore dal prelievo. I risultati di MDW maggiori di 20,0 per K₂EDTA OPPURE maggiori di 21,5 per K₃EDTA, insieme ad altri riscontri di laboratorio e alle informazioni cliniche, contribuiscono a individuare i pazienti che presentano sepsi o un rischio aumentato di sepsi nelle prime 12 ore dall'accettazione in ospedale.



Biomarker MDW (Monocyte Distribution Width):
indicatore precoce di sepsi
Pertanto, la ditta ha lavorato al rilascio del test denominato **ampiezza di distribuzione dei monociti (MDW)**, un test conforme alla normativa IVDR in Europa e con autorizzazione FDA negli USA che, insieme ad altri parametri clinici, consenta ai medici di modulare, aumentando e diminuendo, le cure nei pazienti con possibili infezioni



TRIAL CLINICO USA
N=2158 | 3 Large EDs in US:
 Hadleystack University Medical Center; Ohio State University Wexner Medical Center; University of Pittsburgh

Flowchart: Patient arrival, early symptoms and vital signs assessment (SIRS, qSOFA) → Venipuncture (CBC Diff-MDM) → T=0 hour → T=1 hour → SOC care & Laboratory work-up → T=2-12 hours → T=5-7 days → Final symptoms, vital signs (SIRS, qSOFA) and laboratory values (SOFA) assessment → Diagnosis adjudication using sepsis 2 and sepsis 3 Criteria

Enrolled n=2158
Sepsis 2 Criteria

Crit Care Control	SIRS	Infection	Sepsis
1088	411	244	385

Sepsis 2 Criteria

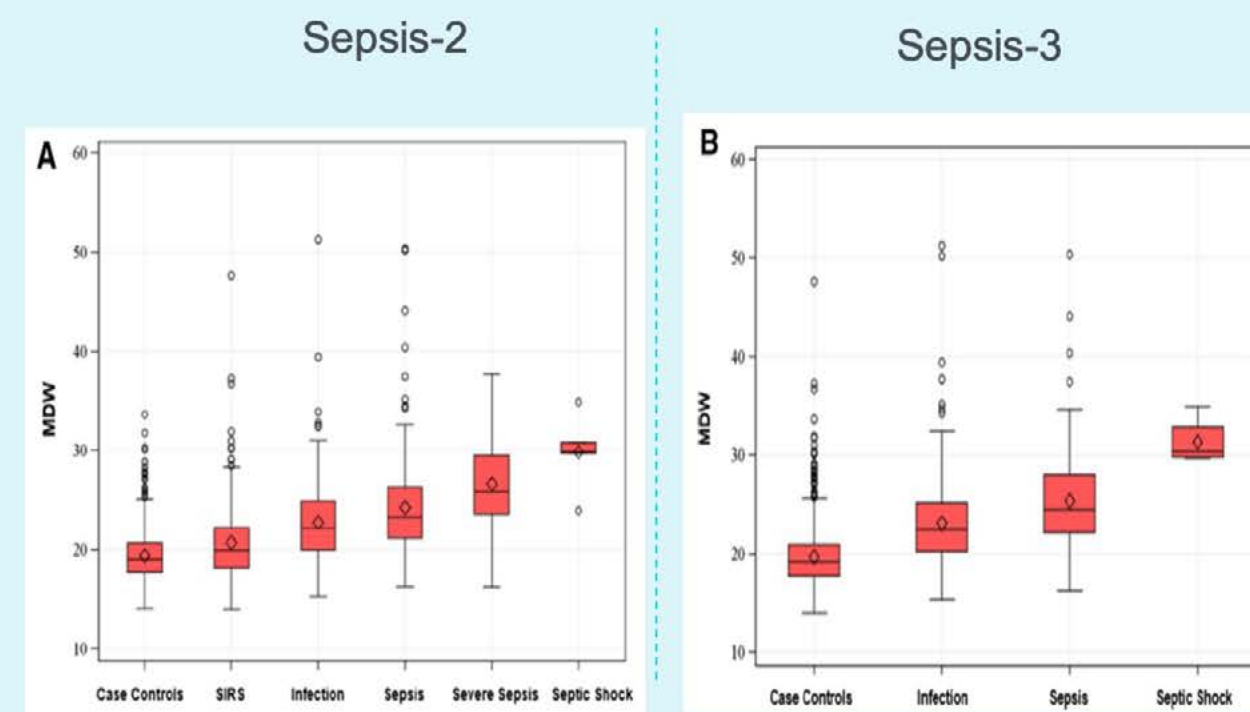
Crit Care Control	Infection	Sepsis
1550	386	214

TRIAL CLINICO EUROPEO: COMPARAZIONE CON PROCALCITONINA E PROTEINA C-REATTIVA
 Monocyte distribution width (MDW) performance as an early sepsis indicator in the emergency department: comparison with CRP and procalcitonin in a multicenter international European prospective study

DISEGNO dello STUDIO: Osservazionale Prospettico
 2 grandi PS in Francia e Spagna
 N=1517 pazienti adulti che si presentano al pronto soccorso a cui è stato eseguito un CBC DIFF

VALORI MDW E PERFORMANCE PER IL RILEVAMENTO DELLA SEPSI

Distribuzione dei valori MDW per varie sottopopolazioni

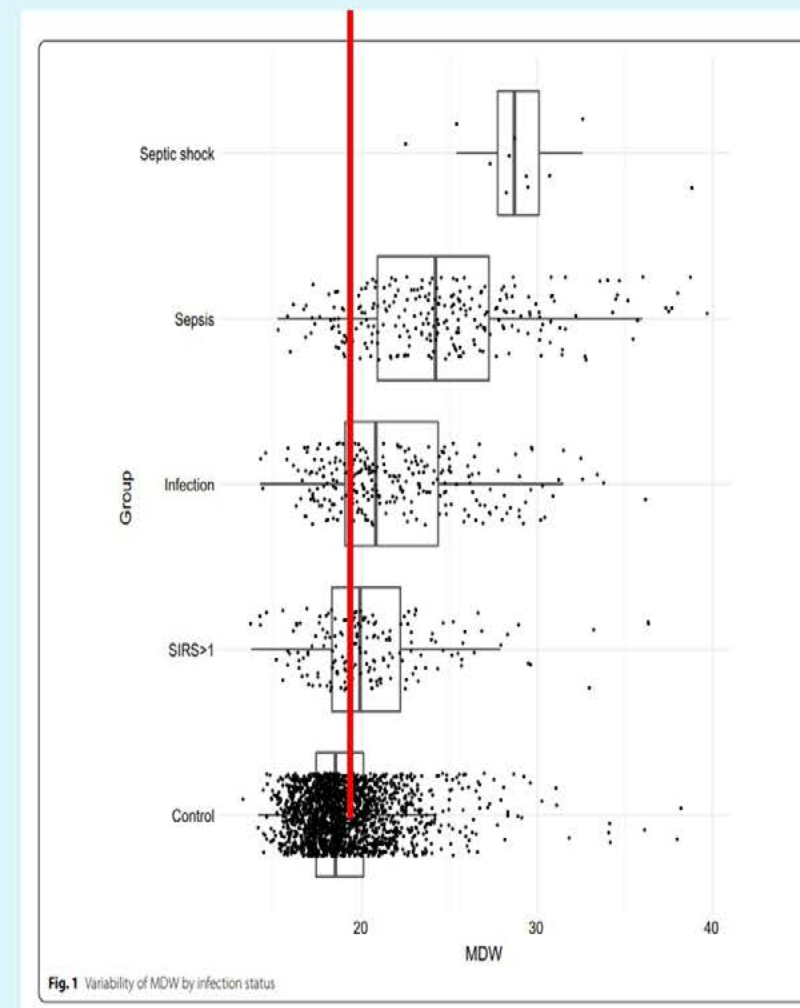


MDW	Estimate	CI 95%
Sensitivity	75%	[69%-80%]
Specificity	73%	[70%-75%]
PPV	36%	[32%-40%]
NPV	93%	[92%-95%]

MDW AUC = 0.81

Hausfater et al., Crit Care (2021) 25:227

Distribuzione di MDW



Valori MDW mediani più elevati sono stati riscontrati nella sepsi (25,2) e nello shock settico (30,7), rispetto agli infetti (22,0), SIRS (21,2) e non infetti (19,0).

Polilli, et al., 2022. BMC Infectious Diseases 22:849

Guida interpretativa MDW



Basato sui valori MDW raccolti da 2158 adulti che si sono presentati a tre dipartimenti di emergenza¹

L'MDW medio dei pazienti senza sepsi era 18,6
 l'MDW medio dei pazienti con sepsi era 23,6



¹. Crouser, ED, et. al. *Critical Care Medicine*. 2019; 47(8) 1018-1025

Osservazioni conclusive

- La sepsi è una malattia frequente, grave e ad alto carico sanitario
- L'attuale definizione di sepsi si concentra sulla disfunzione d'organo in risposta all'infezione
- La diagnosi precoce e l'intervento terapeutico possono ridurre la mortalità specifica per la sepsi
- La sepsi è una sindrome infiammatoria complessa difficile per la validazione dei biomarcatori
- Pochi biomarcatori stanno influenzando la pratica clinica
- Possibile ruolo dei parametri ematologici nella diagnosi precoce della sepsi – MDW da DxH 900
- L'MDW può migliorare il rilevamento della sepsi precocemente, nella prima fase della valutazione ED (cioè, emocromo iniziale).
- MDW aggiunge valore all'emocromo ed ha un elevato VPN.



Grazie per l'attenzione

Delitti in materia di violazione del diritto d'autore (Art. 25-novies, D.Lgs. n. 231/2001) [articolo aggiunto dalla L. n. 99/2009]

- Messa a disposizione del pubblico, in un sistema di reti telematiche, mediante connessioni di qualsiasi genere, di un'opera dell'ingegno protetta, o di parte di essa (art. 171, legge n.633/1941 comma 1 lett. a) bis)
- Reati di cui al punto precedente commessi su opere altrui non destinate alla pubblicazione qualora ne risulti offeso l'onore o la reputazione (art. 171, legge n.633/1941 comma 3)
- Abusiva duplicazione, per trarne profitto, di programmi per elaboratore; importazione, distribuzione, vendita o detenzione a scopo commerciale o imprenditoriale o concessione in locazione di programmi contenuti in supporti non contrassegnati dalla SIAE; predisposizione di mezzi per rimuovere o eludere i dispositivi di protezione di programmi per elaboratori (art. 171-bis legge n.633/1941 comma 1)
- Riproduzione, trasferimento su altro supporto, distribuzione, comunicazione, presentazione o dimostrazione in pubblico, del contenuto di una banca dati; estrazione o reimpiego della banca dati; distribuzione, vendita o concessione in locazione di banche di dati (art. 171-bis legge n.633/1941 comma 2)
- Abusiva duplicazione, riproduzione, trasmissione o diffusione in pubblico con qualsiasi procedimento, in tutto o in parte, di opere dell'ingegno destinate al circuito televisivo, cinematografico, della vendita o del noleggio di dischi, nastri o supporti analoghi o ogni altro supporto contenente fonogrammi o videogrammi di opere musicali, cinematografiche o audiovisive assimilate o sequenze di immagini in movimento; opere letterarie, drammatiche, scientifiche o didattiche, musicali o drammatico musicali, multimediali, anche se inserite in opere collettive o composite o banche dati; riproduzione, duplicazione, trasmissione o diffusione abusiva, vendita o commercio, cessione a qualsiasi titolo o importazione abusiva di oltre cinquanta copie o esemplari di opere tutelate dal diritto d'autore e da diritti connessi; immissione in un sistema di reti telematiche, mediante connessioni di qualsiasi genere, di un'opera dell'ingegno protetta dal diritto d'autore, o parte di essa (art. 171-ter legge n.633/1941)
- Mancata comunicazione alla SIAE dei dati di identificazione dei supporti non soggetti al contrassegno o falsa dichiarazione (art. 171-septies legge n.633/1941)
- Fraudolenta produzione, vendita, importazione, promozione, installazione, modifica, utilizzo per uso pubblico e privato di apparati o parti di apparati atti alla decodificazione di trasmissioni audiovisive ad accesso condizionato effettuate via etere, via satellite, via cavo, in forma sia analogica sia digitale (art. 171-octies legge n.633/1941).

[Torna all'inizio](#)