



18

21-24 NOVEMBRE 2023
AREZZO FIERE E CONGRESSI

Matteo Zelinotti

UOC Microbiologia Virologia, Policlinico Universitario Gemelli, Roma

Sepsi e Antibiotico resistenza

Matteo Zelinotti
UOC Microbiologia e Virologia
Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma
matteo.zelinotti@policlinicogemelli.it



Conflitto di interessi

Dichiaro di non avere alcun conflitto di interesse riguardo all'argomento trattato in relazione a ditte o strumenti diagnostici citati né di aver ricevuto alcun compenso da parte di terzi per questa presentazione.

Sepsis FACTS Sepsis arises when the body's response to an infection injures its own tissues and organs. It may lead to shock, multi-organ failure, and death - especially if not recognized early and treated promptly. Sepsis is the final common pathway to death from most infectious diseases worldwide, including viruses such as SARS-CoV-2.

47 - 50 million cases per year¹

At least **11 million** deaths per year²

1 in 5 deaths worldwide is associated with **sepsis**³

Sepsis is the number 1

- Cause of death in hospitals⁴
- Cause for hospital readmissions⁵
- Healthcare cost⁶

Up to **50%** of sepsis survivors suffer from long-term physical and/or psychological effects⁷

40% of cases are children under 5⁸

1. In 2019, \$160 billion is spent on sepsis healthcare costs in the US alone

80% of sepsis cases occur **outside** of a hospital⁹

SEPSIS is always caused by an **infection** like pneumonia or diarrheal illness¹⁰

SEPSIS is a medical **emergency** - if you or someone you know shows signs of sepsis, seek medical care immediately. Every hour counts.¹¹

These signs may indicate sepsis:

- Slurred Speech or Confusion
- Extreme Shivering or Muscle Pain /Fever
- Passing No Urine All Day
- Severe Breathlessness
- It Feels Like You're Going to Die
- Skin Mottled or Discolored

September 13
You can help **#StopSepsis** and **#SaveLives** Get involved at **worldsepsisday.org**

References

1. 2, 3, 8, 10 Rudd et al. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32989-7)
4. Rhee et al. <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2724768>
5. Tait et al. https://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statetrends/2014/Most_Expensive_Hospital_Conditions.pdf
6. Buchman et al. https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2010000/Sepsis_Among_Medicare_Beneficiaries_3_The_Army
7. Prescott et al. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5839473/>
8. Rhee et al. <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2054187>
11. Sepinor et al. <https://www.nepn.org/doi/10.1056/NEJMax1703058>

Last updated: November 2020

Il tempo di diagnosi dell'infezione è direttamente correlato alla probabilità di sopravvivenza

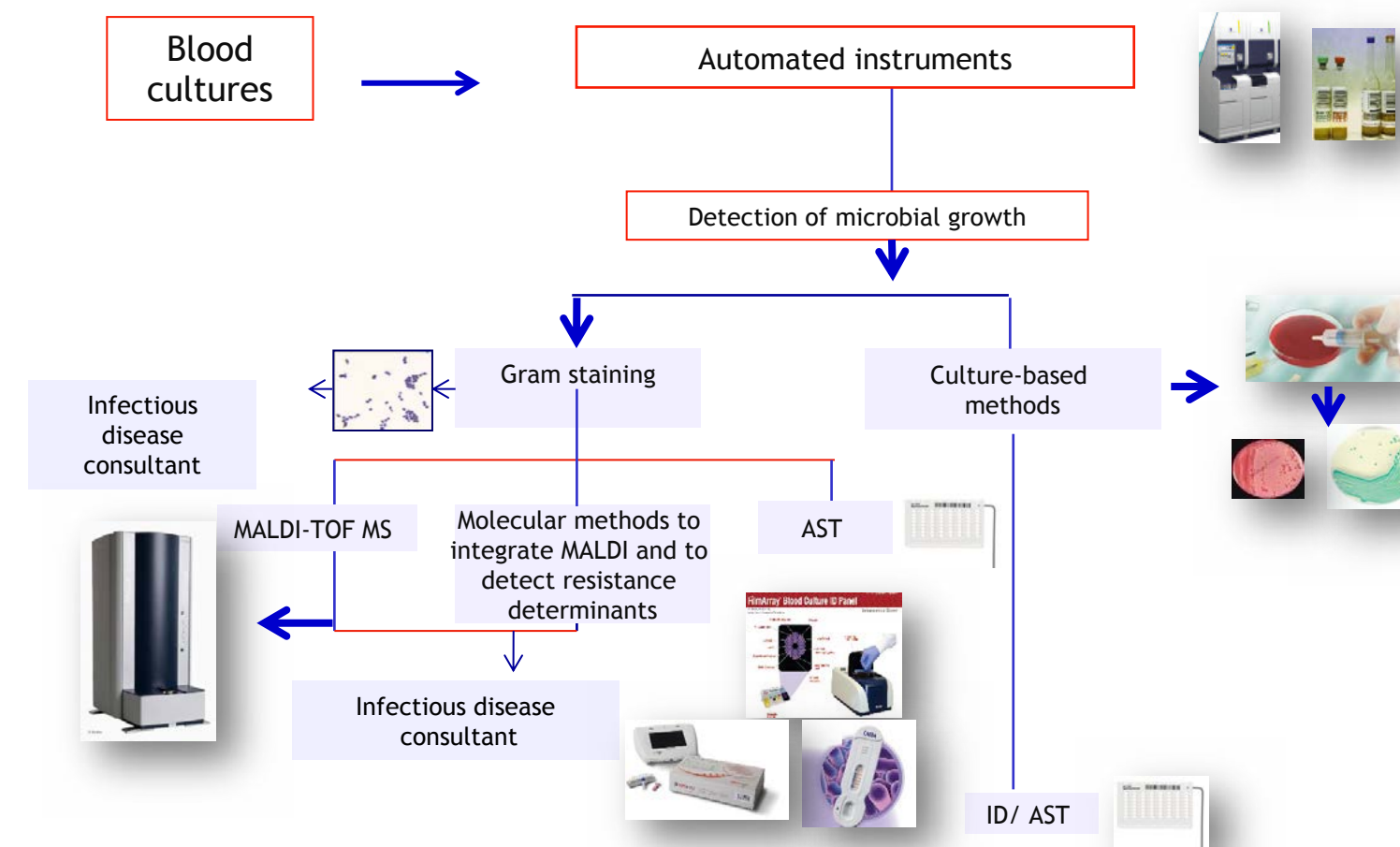
Shock settico: probabilità di decesso aumenta 1-2 volte per ogni giorno di ritardo della terapia mirata

Indagini di Laboratorio rapide, ad alto valore predittivo per l'ottimizzazione della terapia antibiotica

Tumbarello et al., 2012



Flow Chart Diagnostico per BSI: L'esperienza del Policlinico Gemelli di Roma





Ransom, Eric M et al. "Evaluation of Optimal Blood Culture Incubation Time To Maximize Clinically Relevant Results from a Contemporary Blood Culture Instrument and Media System." *Journal of clinical microbiology* vol. 59,3 e02459-20. 18 Feb. 2021, doi:10.1128/JCM.02459-20

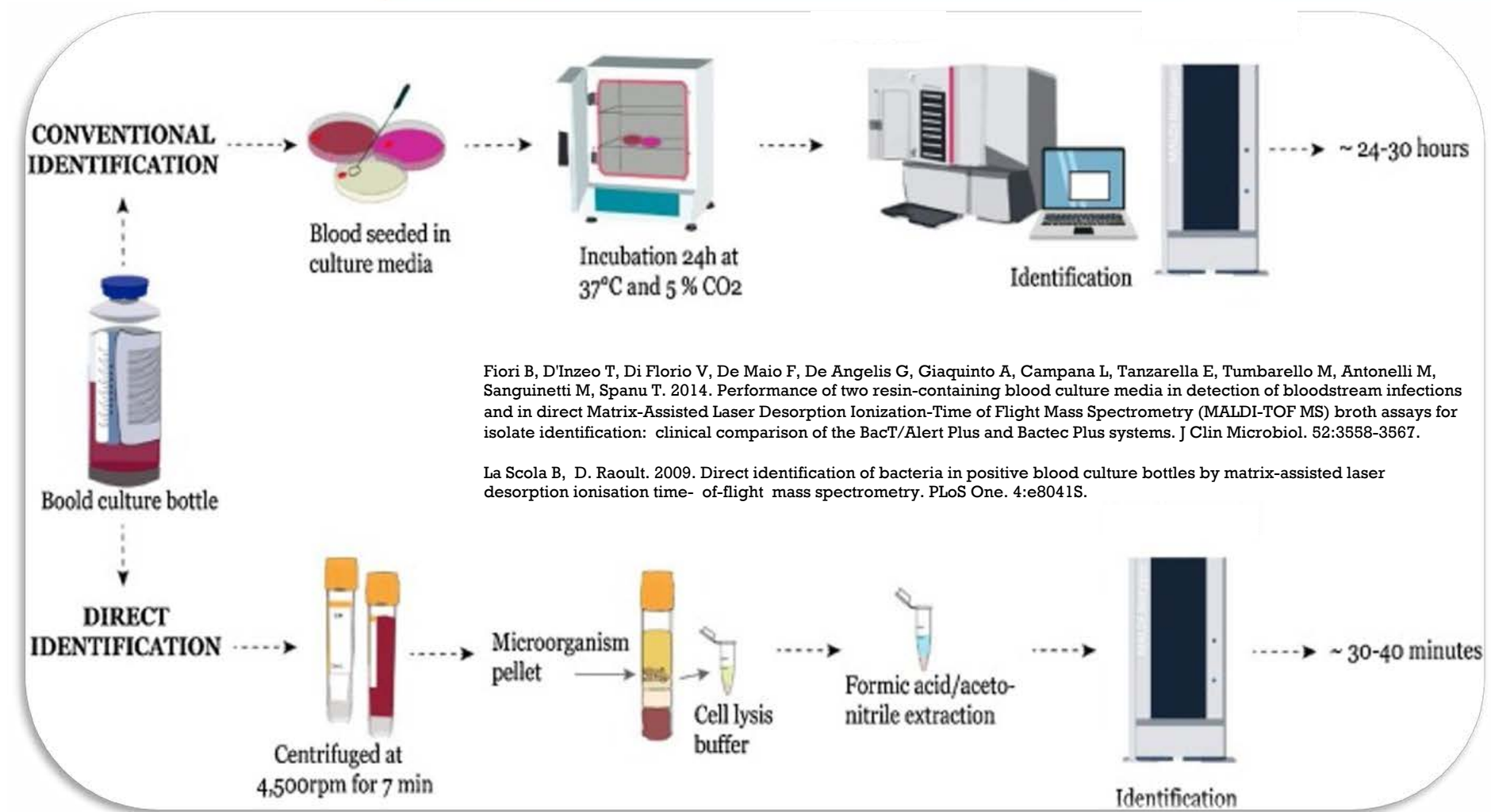
Schwarzenbacher, Julika et al. "On-site blood culture incubation shortens the time to knowledge of positivity and microbiological results in septic patients." *PloS one* vol. 14,12 e0225999. 11 Dec. 2019, doi:10.1371/journal.pone.0225999

Cherkaoui, Abdessalam et al. "Fully Automated EUCAST Rapid Antimicrobial Susceptibility Testing (RAST) from Positive Blood Cultures: Diagnostic Accuracy and Implementation." *Journal of clinical microbiology* vol. 60,10 (2022): e0089822. doi:10.1128/jcm.00898-22

#ForumRisk18



www.forumriskmanagement.it



Dati Ecdc (European Centre for Disease Prevention and Control) 2021

Fig. 14 *Klebsiella pneumoniae*. Percentage of invasive isolates resistant to third-generation cephalosporins (cefotaxime/ceftriaxone/ceftazidime), by country, EU/EEA, 2021

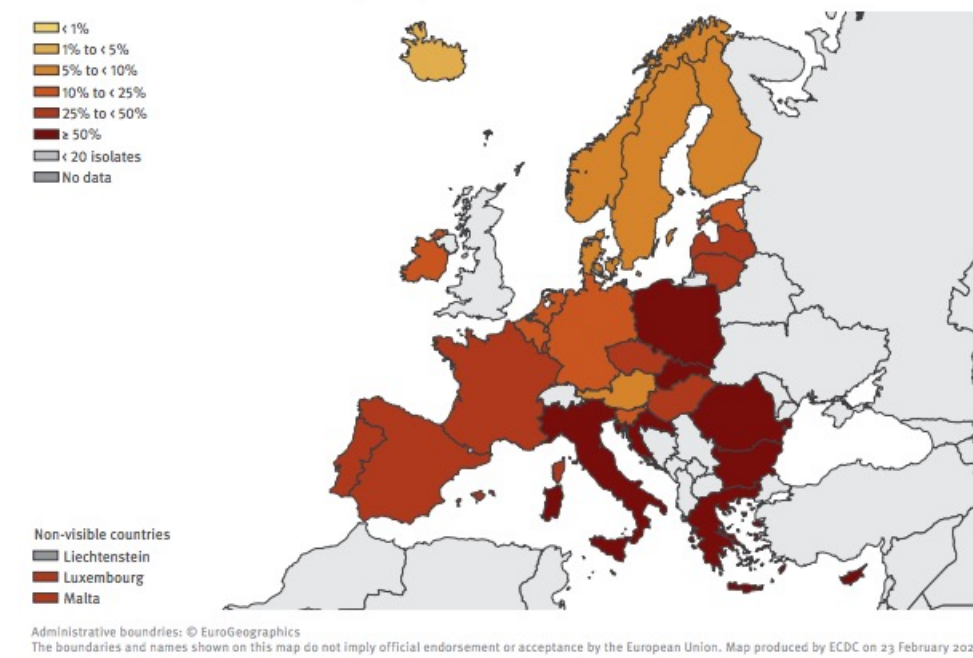
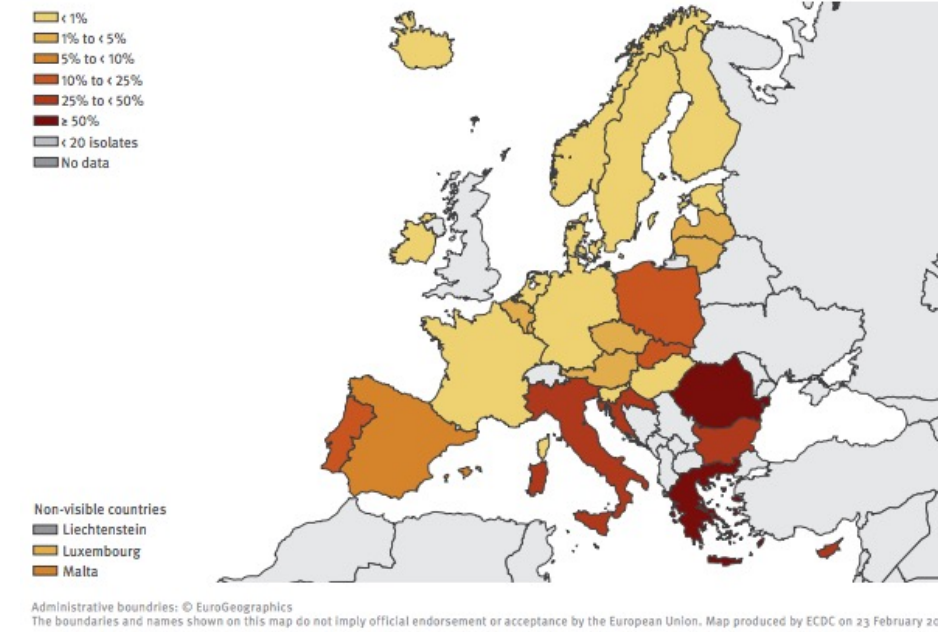
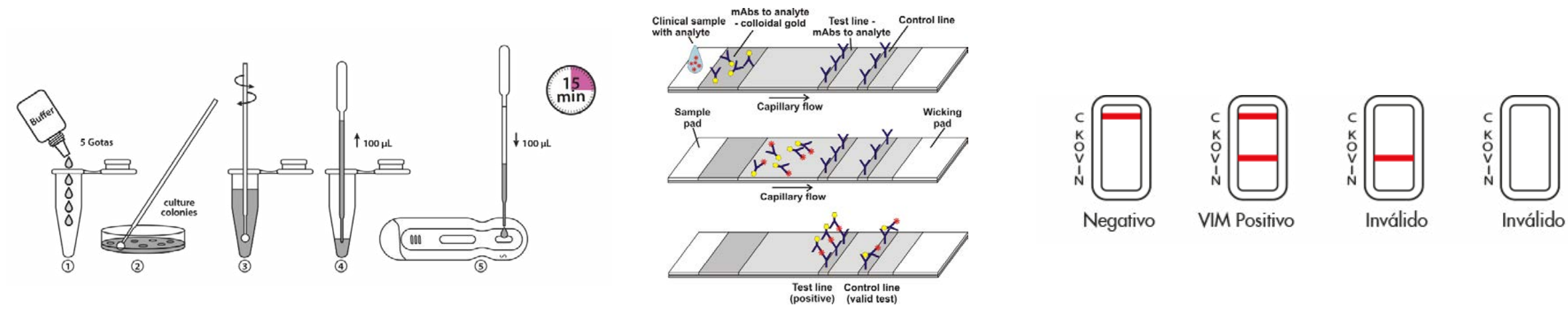


Fig. 15 *Klebsiella pneumoniae*. Percentage of invasive isolates resistant to carbapenems (imipenem/meropenem), by country, EU/EEA, 2021



Immunocromatografia: ricerca fenotipica dei meccanismi di resistenza



Dati Ecdc (European Centre for Disease Prevention and Control) 2021

Fig. 20 *Enterococcus faecium*. Percentage of invasive isolates resistant to vancomycin, by country, EU/EEA, 2021

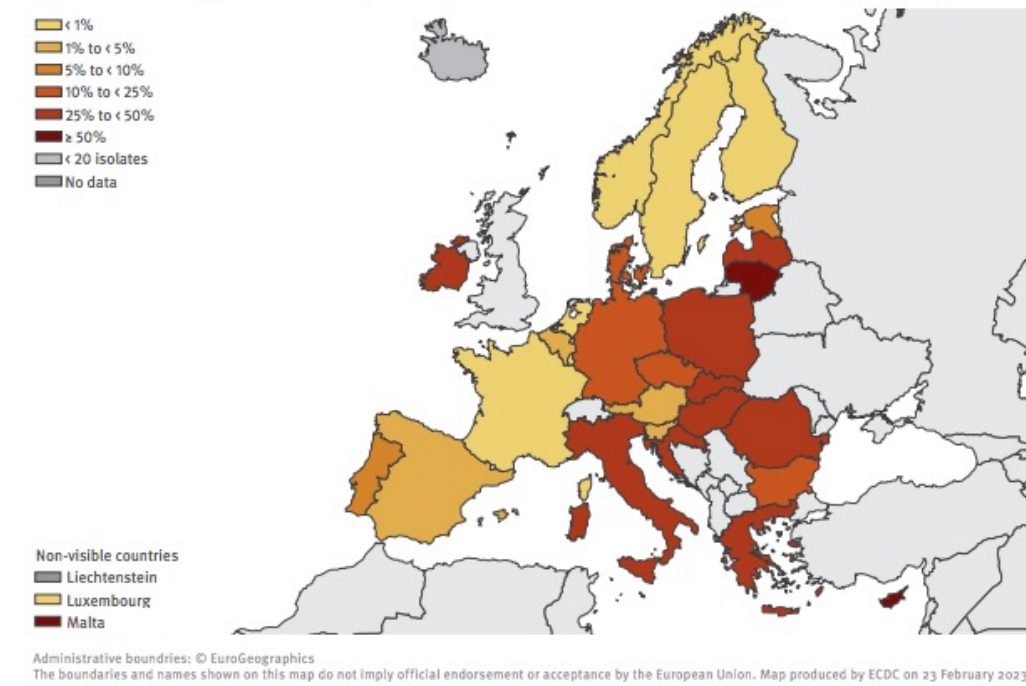
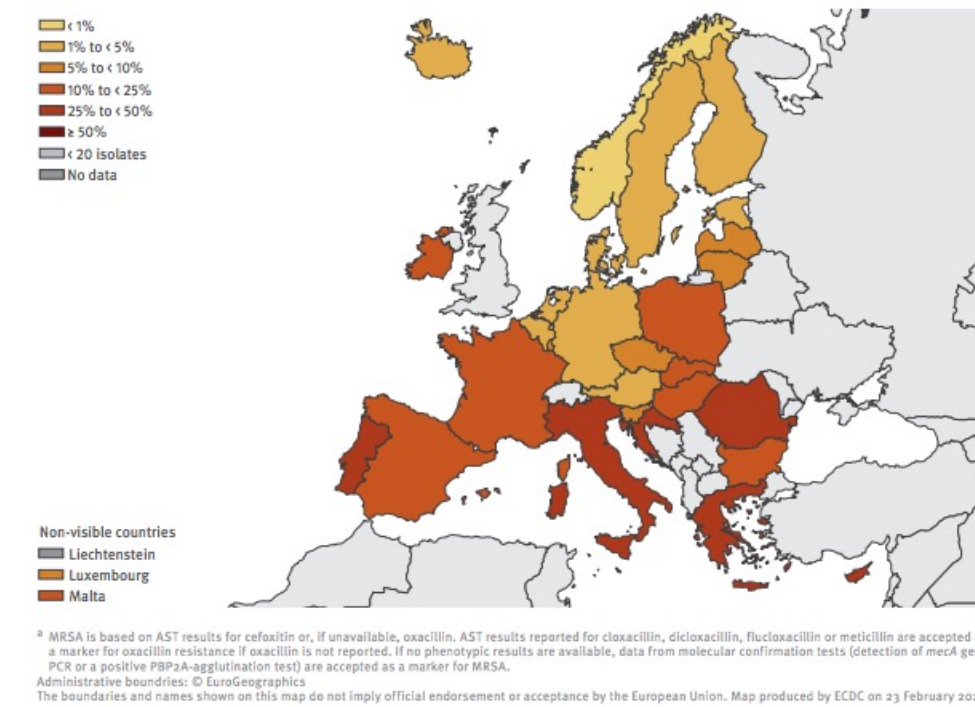


Fig. 18 *Staphylococcus aureus*. Percentage of invasive isolates resistant to meticillin (MRSA),* by country, EU/EEA, 2021



La biologia molecolare a supporto dell'identificazione di specie

Sono test qualitativi, per la determinazione di geni di resistenza come mec A, mec C, van A, van B.

I sistemi si basano su una reazione di amplificazione real-time rapida, 15'-1h (come quella isotermica basata sulla tecnologia LAMP), eseguita con reattivi pronti all'uso e liofilizzati, che possono essere utilizzati direttamente a temperatura ambiente senza la preparazione di alcuna reazione ulteriore o buffer. Il sistema non necessita di estrazione del DNA/RNA.



Pannelli Sindromici

Dubbio diagnostico
BSI polimicrobiche
Shock settico
Pazienti critici

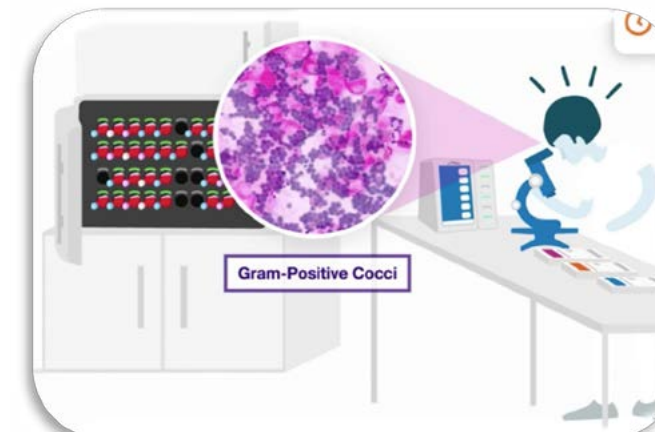
Esami diagnostici associati a quadri clinici ben definiti.
Uso della tecnologia multiplex

Vantaggi:

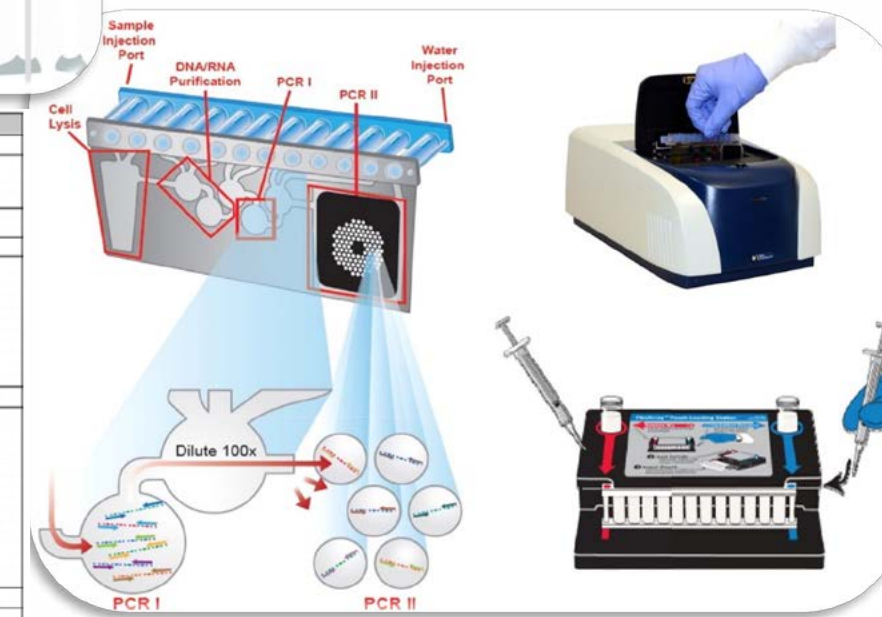
- Rapidità del test
- Ricerca contemporanea di batteri, funghi, virus e geni di resistenza
- Robustezza del test

Limiti del test:

- Target specifici
- Costi alti



Result Summary - Interpretations	
Antimicrobial Resistance Genes	
⊕ N/A	KPC (carbapenem-resistance gene)
⊕ N/A	mecA (methicillin-resistance gene)
⊕ N/A	vanA/B (vancomycin-resistance genes)
NOTE: Antimicrobial resistance can occur via multiple mechanisms. A 'Not Detected' result for the primary antimicrobial resistance gene assays does not indicate antimicrobial susceptibility. Subculturing is required for species identification and susceptibility testing of isolates.	
Gram Positive Bacteria	
Not Detected	Enterococcus
Not Detected	Listeria monocytogenes
Not Detected	Staphylococcus
Not Detected	Staphylococcus aureus
Not Detected	Streptococcus
Not Detected	Streptococcus agalactiae (Group B)
Not Detected	Streptococcus pneumoniae
Not Detected	Streptococcus pyogenes (Group A)
Gram Negative Bacteria	
Not Detected	Acinetobacter baumannii
Not Detected	Enterobacteriaceae
Not Detected	Enterobacter cloacae complex
Not Detected	Escherichia coli
Not Detected	Klebsiella oxytoca
Not Detected	Klebsiella pneumoniae
Not Detected	Protexus
Not Detected	Serratia marcescens
Not Detected	Haemophilus influenzae
Not Detected	Neisseria meningitidis
Not Detected	Pseudomonas aeruginosa
Yeast	
Not Detected	Candida albicans
Not Detected	Candida glabrata
Not Detected	Candida krusei
Not Detected	Candida parapsilosis
Not Detected	Candida tropicalis



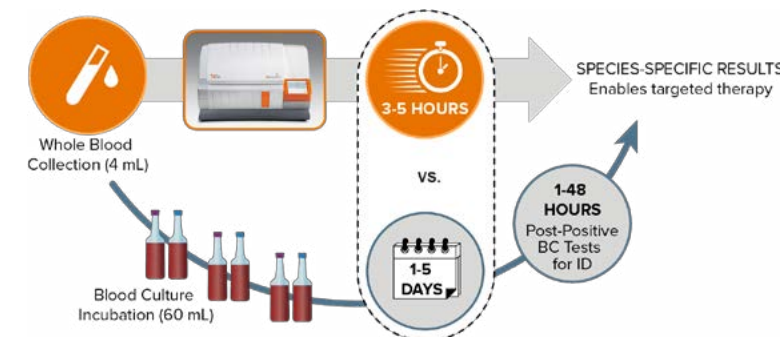
Diagnostica diretta a partire dal prelievo

Sistemi rapidi a partire da sangue intero per l'identificazione rapida e diretta da sangue di patogeni responsabili di Sepsì. consente l'identificazione precoce di batteriemie, candidemie, candidosi invasive e deep seated, difficilmente rilevabili con altri sistemi diagnostici.

Entro 5 ore dall'avvio dell'analisi, il sistema è in grado di identificazione fino a 13 marcatori di resistenza farmacologica (KPC, OXA-48, NDM, VIM, IMP, CTX-M, Van A/B, Mec A/C), oltre che un pannello di 6 batteri e 5 specie di Candida.

Sensibilità analitica fino a 1 CFU/mL

Esami multipli in modalità random access



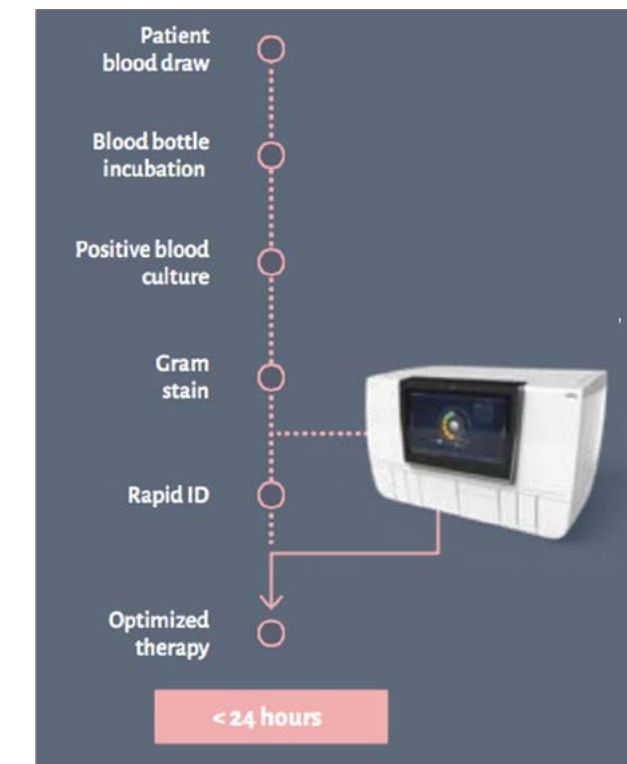
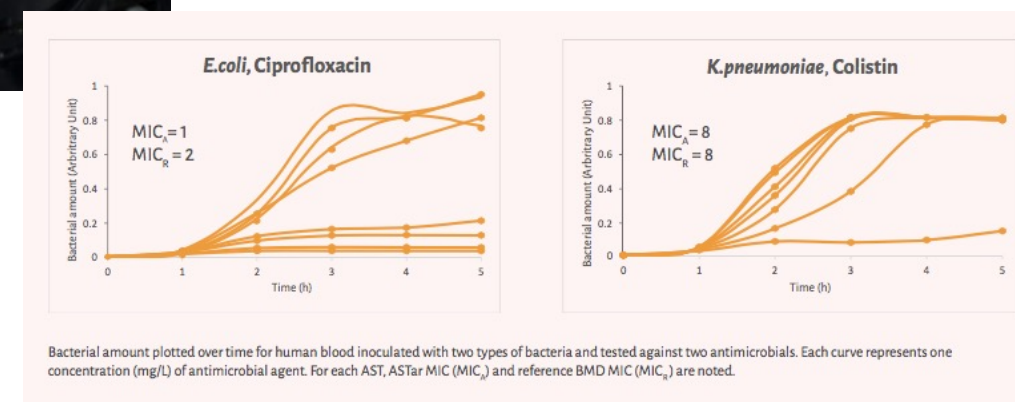
Sistemi molecolari con pannelli dedicati alle multiresistenze

Analisi diretta da:	Target				
Tampone rettale		.Staphylococcus aureus	.oxa51_like	.blaSHV	.ermA
Tampone nasofaringeo		.Klebsiella pneumoniae	.oxa58_like	.CTX-M	.ermB
Emocoltura		.Escherichia coli	.catB3	.mecA	.ermC
Coltura batterica		.Acinetobacter baumannii	.mcr1	.aac (6)-Ib	.mefA/E
Controllo di Ibridazione		.Pseudomonas aeruginosa	.mcr2	.armA	.msrA
Controllo endogeno			.gyrE-S83L	.rmtB	.mecC
(β-globina, RNase P)			.gyrE-S83L-D87G	.rmtC	.oqxA
Controllo esogeno			.gyrE-S83L-D87G, parES80I	.rmtF	.oqxB
			.gyrE-S83L-D87N	.blaCMY	.qnrA
			.gyrE-S83W-D87G	.blaDHA	.qnrB
			.gyrP-T83I	.blaSHV-SK	.qnrS
			.gyrP-T83I-D87G	.blaSHV-S	.sul1
			.gyrP-T83I-D87N	.imp_like	.sul2
			.parE-S80I	.oxa23_like	.sul3
			.cfr	.oxa24_like	.vanA
				.oxa48_like	.vanB

Antibiogramma fenotipico rapido



- A partire da emocoltura positiva
- Antibiogrammi in 6h
- Alcuni sistemi in tempo reale restituiscono i valori di mic per singolo antibiotico



Göransson J, Sundqvist M, Ghaderi E, Lisby JG, Molin Y, Eriksson E, Carlsson S, Cederlöf A, Ellis L, Melin J. Performance of a System for Rapid Phenotypic Antimicrobial Susceptibility Testing of Gram-Negative Bacteria Directly from Positive Blood Culture Bottles. *J Clin Microbiol.* 2023 Mar 23;61(3):e0162522. doi: 10.1128/jcm.01525-22. Epub 2023 Feb 28. PMID: 36852983; PMCID: PMC10035315.

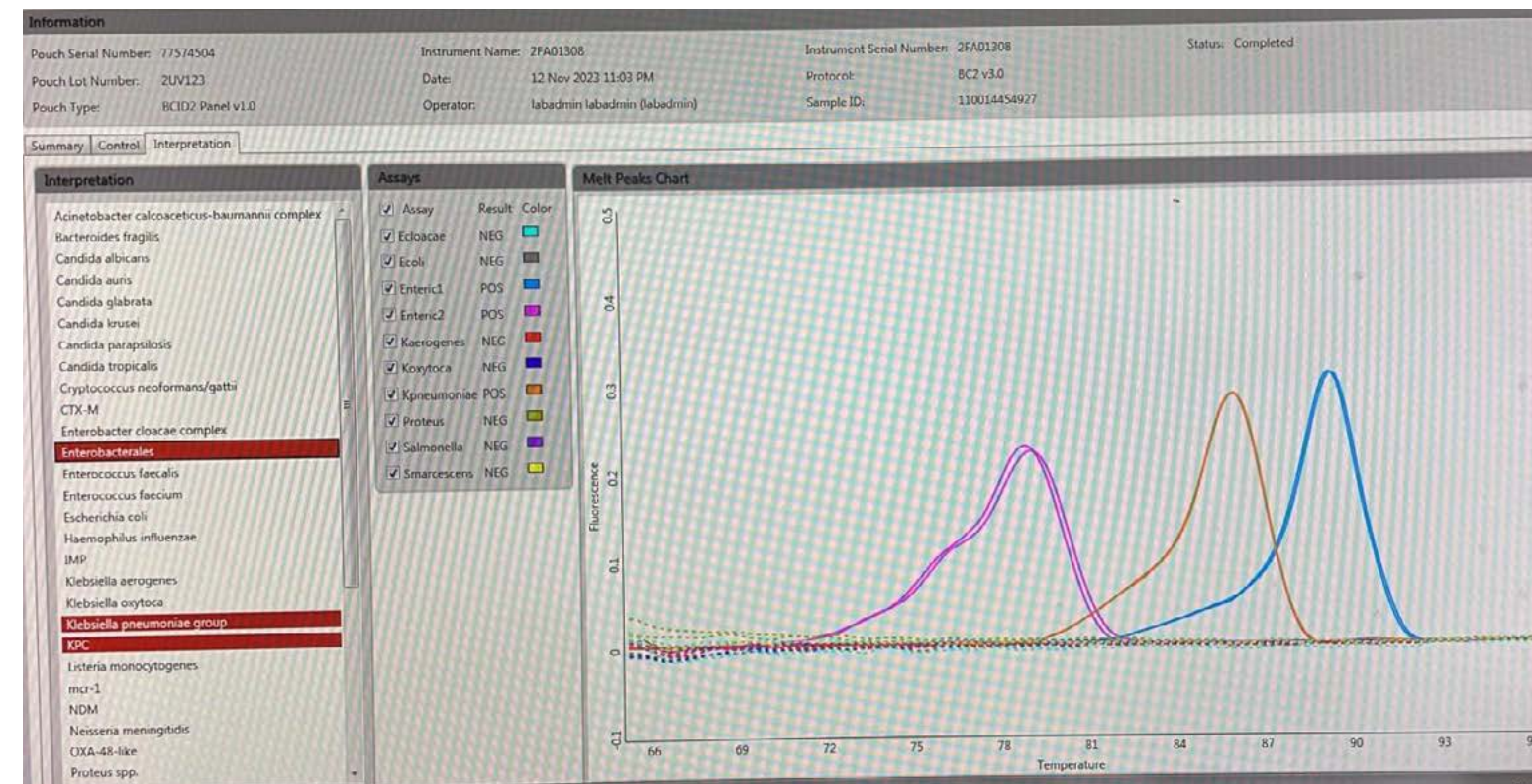
#ForumRisk18



www.forumriskmanagement.it



Caso Clinico



Caso Clinico

Origine dell'organismo Operatore

Organismo K.pneumoniae

Conclusioni di AES Coerente con la correzione

Fenotipi selezionati per la revisione Nessuna rilevazione

AST-N397

Antibiotico	MIC	INT	Antibiotico	MIC	INT	Antibiotico	MIC	INT
<input type="checkbox"/> Amoxicillina/ acido clavulanico	≥32	R	<input type="checkbox"/> Cefotolozane/ Tazobactam	≥32	R	<input type="checkbox"/> Gentamicina	≥1	S
<input type="checkbox"/> Piperacillina/ tazobactam	≥128	R	<input type="checkbox"/> Cefepime	40, 12	S	<input type="checkbox"/> Tobramicina	≥1	S
<input type="checkbox"/> Cefotaxime	32	R	<input type="checkbox"/> Imipenem	40, 25	I	<input type="checkbox"/> Ciprofloxacina	≥4	R
<input type="checkbox"/> Ceftazidime	≥64	R	<input type="checkbox"/> Meropenem	≥16	R	<input checked="" type="checkbox"/> Colistina	1	S
<input type="checkbox"/> Ceftazidime/ Avibactam	INTERR		<input type="checkbox"/> Amikacina	≥1	S	<input type="checkbox"/> Trimetoprim/ Sulfametossazolo	40	S

Allert sulle cefalosporine e carbapenemi

Caso Clinico



#ForumRisk18



www.forumriskmanagement.it

Caso Clinico



#ForumRisk18



www.forumriskmanagement.it



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](#)