



68° CONGRESSO NAZIONALE SIGG

Ritorno al futuro

FIRENZE, 13-16 DICEMBRE 2023
PALAZZO DEI CONGRESSI



PROCALCITONINA E SEPSI NELL'ANZIANO

Alberto Farese
Malattie Infettive e Tropicali
AOU Careggi - Firenze





68° CONGRESSO NAZIONALE SIGG

Ritorno al futuro

FIRENZE, 13-16 DICEMBRE 2023
PALAZZO DEI CONGRESSI



Disclosure

- Speaker per conto di
 - Gilead
 - Pfizer



Sepsi: nuove definizioni

- Sepsis is defined as life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection
- Organ dysfunction can be identified as an acute change in total SOFA score >2 points consequent to the infection
- Patients with suspected infection who are likely to have a prolonged ICU stay or to die in the hospital can be promptly identified at the bedside with qSOFA

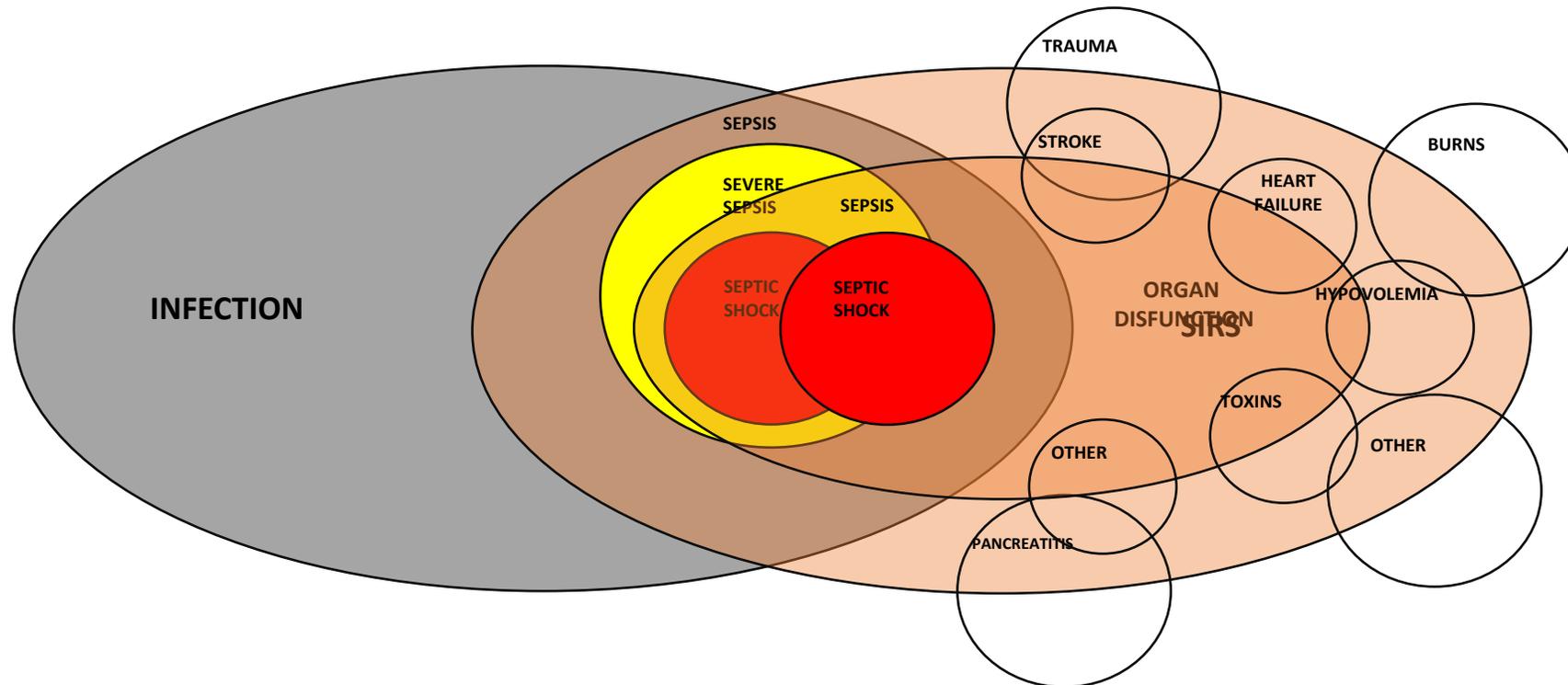


Sepsi: nuove definizioni

- Septic shock is a subset of sepsis in which underlying circulatory and cellular/metabolic abnormalities are profound enough to substantially increase mortality
- Patients with septic shock can be identified with a clinical construct of sepsis with persisting hypotension requiring vasopressors to maintain MAP 65 mmHg and having a serum lactate level >2 mmol/L (18 mg/dL) despite adequate volume resuscitation
- With these criteria, hospital mortality is in excess of 40%

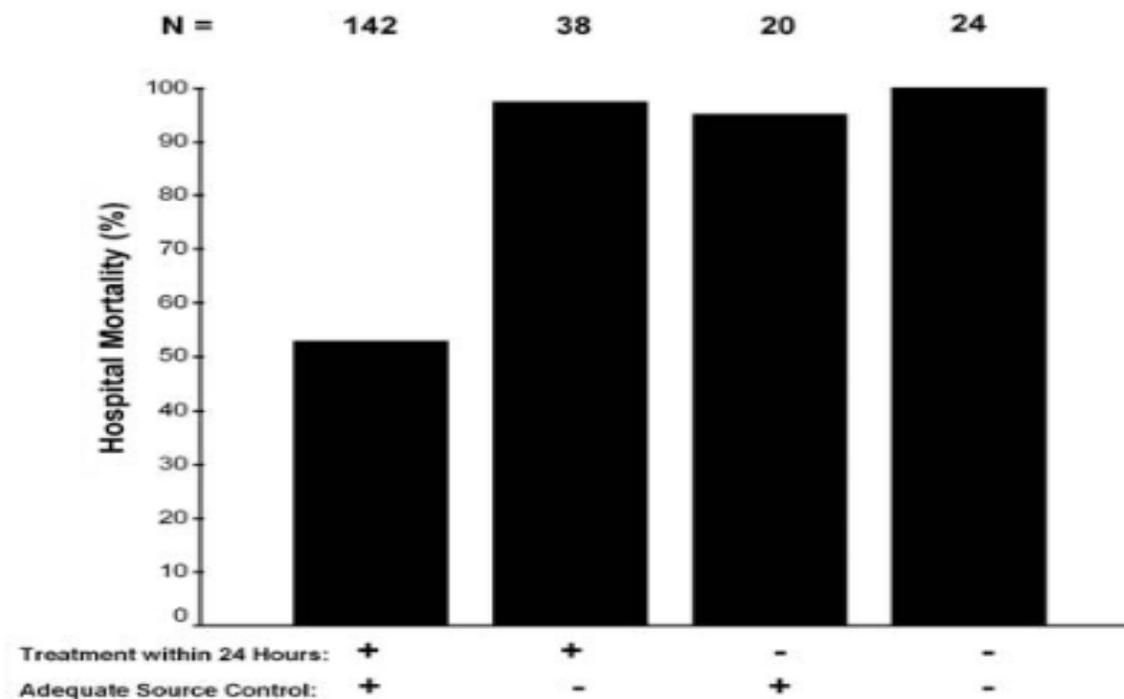
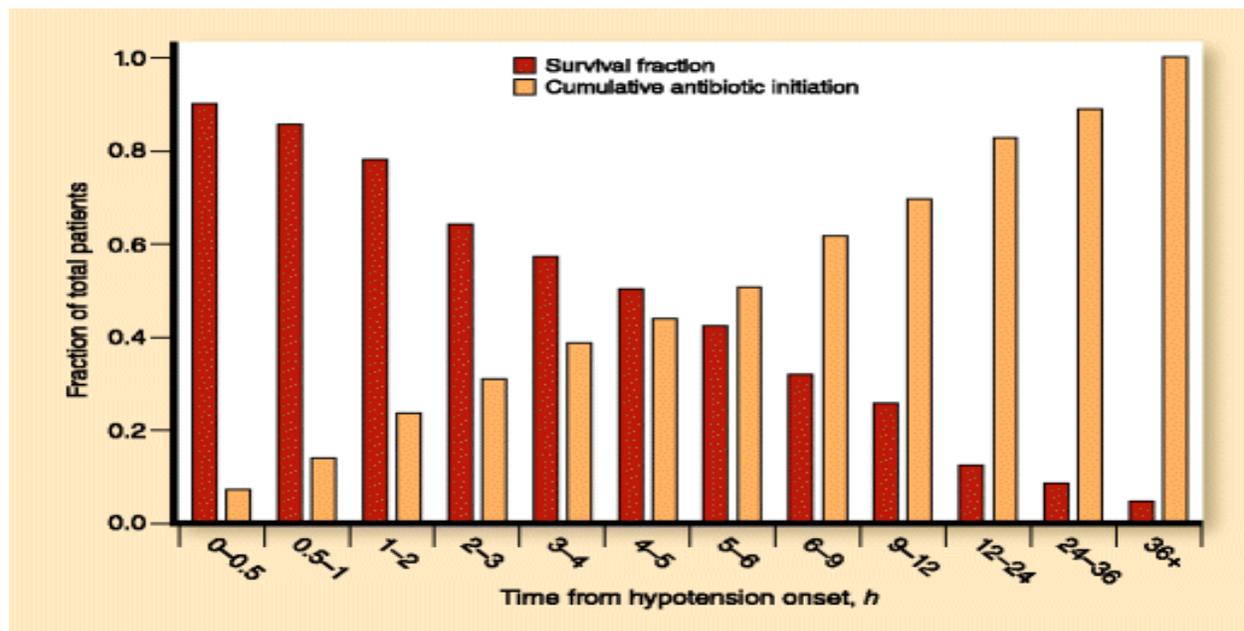


Sepsis 2 vs sepsis 3





Sepsi: tempo-dipendente



Kumar A, Curr Inf Dis Rep, 2010; 12: 336-344

Morrell M et al, Antimicrob Agents Chemother 2005 Sep; 49(9): 3640-5

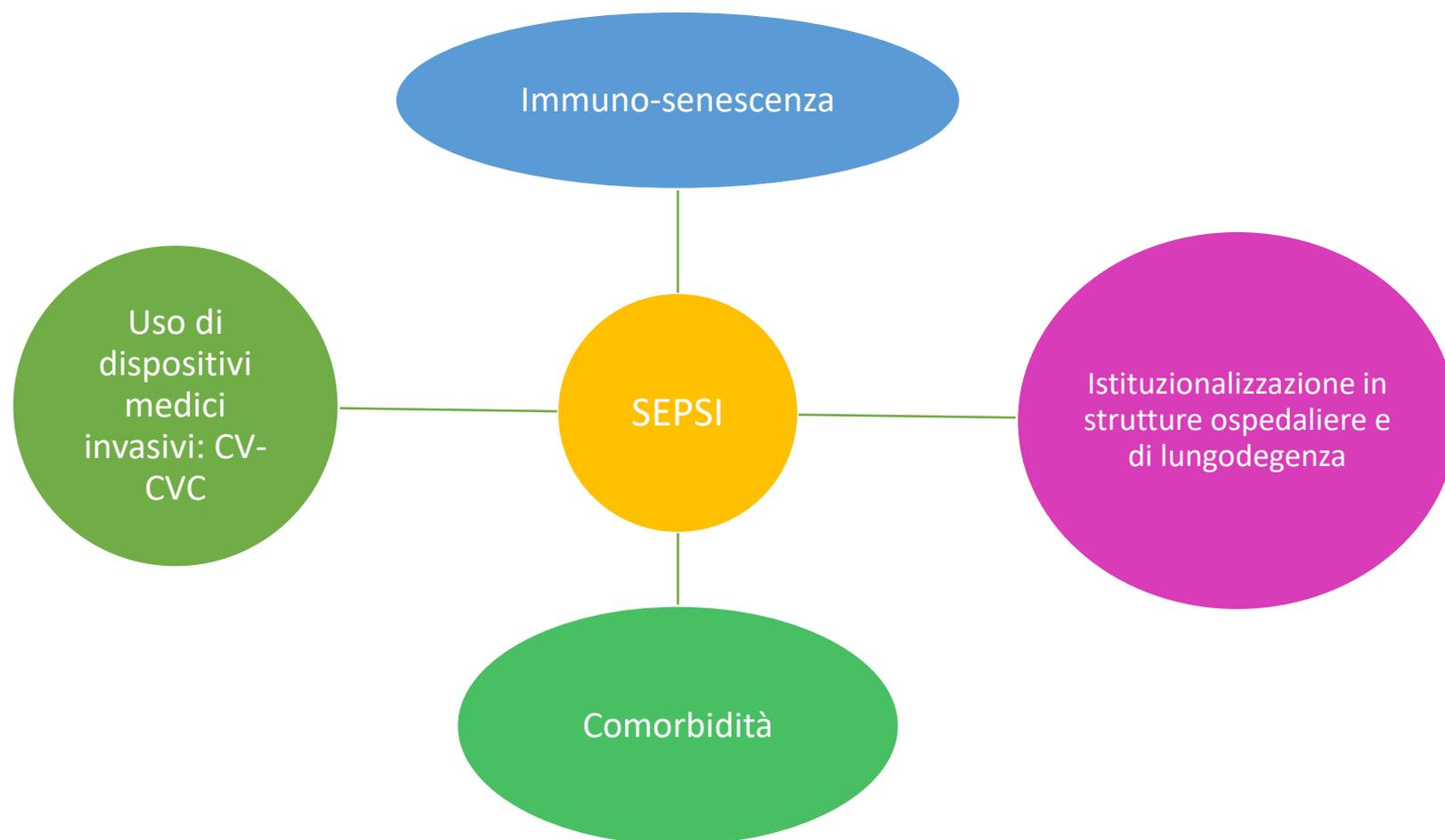


Sepsi nell'anziano: epidemiologia

- La popolazione anziana (definita come di età > 65 anni) è in aumento: si prevede che a livello globale il numero di persone con età > 65 anni aumenterà da 841 milioni nel 2013 a più di 2 miliardi nel 2050
- Grazie anche alla maggior sensibilizzazione e ai progressi nella diagnosi, il numero complessivo di diagnosi di sepsi è in aumento
- Nonostante i progressi nel trattamento e gestione della sepsi, la letalità è tuttora elevata
- Più del 60% delle diagnosi di sepsi avviene in pazienti con età > 65 anni
- Il rischio relativo di sviluppare sepsi è 13.1 volte maggiore nei pazienti anziani rispetto ai pazienti con età < 65 anni e gli anziani hanno una probabilità 1.56 volte maggiore di morire di sepsi
- L'età rappresenta un fattore di rischio indipendente di sepsi



Aumentato rischio di sepsi





Sfide diagnostiche: clinica

Sintomatologia atipica/aspecifica:

- Confusione mentale
- Malessere generale
- Cadute
- Sincope
- Scarsa alimentazione

Riduzione dei sintomi di infezione localizzata ad esempio assenza di tosse produttiva e febbre nella polmonite, difficoltà nel riconoscimento di disuria nelle IVU in pazienti con IPB e prolasso genitale

Febbre?



Sfide diagnostiche: clinica



La febbre, definita come TC $> 38^{\circ}\text{C}$, può essere assente o moderata in un terzo dei pazienti anziani con infezione acuta



L'ipotermia può essere un segno di sepsi o shock settico

Secondo le raccomandazioni IDSA, la febbre nel paziente anziano istituzionalizzato può essere definita come:

- Singola rilevazione di TC orale $> 37.8^{\circ}\text{C}$
- Ripetuta rilevazione di TC orale $> 37.2^{\circ}\text{C}$ o di TC rettale $> 37.5^{\circ}\text{C}$
- Aumento della TC di 1.1° rispetto al valore basale



Sfide diagnostiche: gli score



qSOFA non sempre utilizzabile nel paziente anziano!!!

La demenza, quale comorbidità frequente nel paziente anziano, rende di difficile valutazione l'alterazione dello stato di coscienza e pertanto il qSOFA non sempre utilizzabile



Sfide diagnostiche: gli score

SOFA score

Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score						
System	Score	0	1	2	3	4
Respiratory¹						
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg (kPa)		≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) and mechanically ventilated	<100 (13.3) and mechanically ventilated
Coagulation						
Platelets, x 10 ³ /μL		≥150	<150	<100	<50	<20
Liver						
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)		<1.2 (20)	1.2–1.9 (20–32)	2.0–5.9 (33–101)	6.0–11.9 (102–204)	>12.0 (204)
Cardiovascular²⁻³						
		MAP ≥70 mmHg	MAP <70 mmHg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose)	Dopamine 5.1–15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1
Central nervous system						
Glasgow coma scale score		15	13–14	10–12	6–9	<6
Renal						
Creatinine, mg/dL (μmol/L) or urine output,		<1.2 (110)	1.2–1.9 (110–170)	2.0–3.4 (171–299)	3.5–4.9 (300–440) or <500 mL/day	>5.0 (440) <200 mL/day



Sfide diagnostiche: gli score

NEWS2

NEWS score	Clinical risk	Response
Aggregate score 0-4	Low	Ward-based response
Red score Score of 3 in any individual parameter	Low-medium	Urgent ward-based response*
Aggregate score 5-6	Medium	Key threshold for urgent response*
Aggregate score 7 or more	High	Urgent or emergency response**

- Non sempre correla con la gravità
- Attenzione alle decisioni che si adottano

Physiological parameter	Score						
	3	2	1	0	1	2	3
Respiration rate (per minute)	≤8		9-11	12-20		21-24	≥25
SpO ₂ Scale 1 (%)	≤91	92-93	94-95	≥96			
SpO ₂ Scale 2 (%)	≤83	84-85	86-87	88-92 ≥93 on air	93-94 on oxygen	95-96 on oxygen	≥97 on oxygen
Air or oxygen?		Oxygen		Air			
Systolic blood pressure (mmHg)	≤90	91-100	101-110	111-219			≥220
Pulse (per minute)	≤40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥131
Consciousness				Alert			CVPU
Temperature (°C)	≤35.0		35.1-36.0	36.1-38.0	38.1-39.0	≥39.1	



Sfide diagnostiche: biomarkers

L'aumento dei livelli di **acido lattico** si associa ad un aumento del rischio di mortalità per sepsi. Tuttavia, nel paziente anziano i livelli di acido lattico possono essere aumentati a causa di disidratazione e anemia.

Leucocitosi

- Bassa sensibilità ed elevata specificità nella diagnosi di infezione nel paziente anziano
- Scarso valore nella distinzione tra infezione e sepsi nel paziente anziano

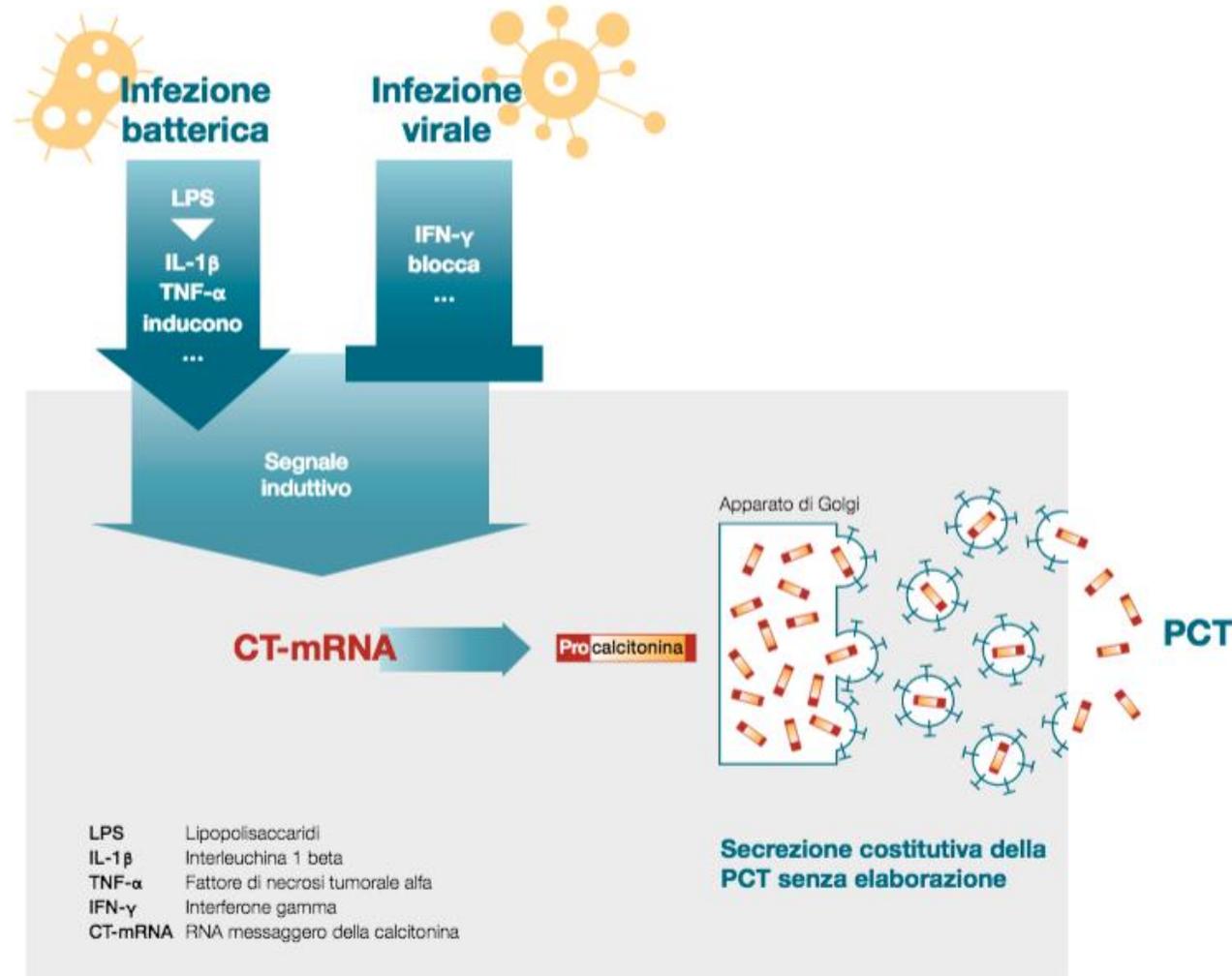
Proteina C reattiva

- Elevata sensibilità ma bassa specificità nella diagnosi di infezione nel paziente anziano
- Scarso valore nella distinzione tra infezione e sepsi nel paziente anziano

Zincircioğlu Ç et al, Turk J Med Sci. 2021 Oct;51(5):2649-2656
Lee WJ et al, Aging Clin Exp Res. 2016 Oct;28(5):917-24
Rowe TA, et al, Infect Dis Clin North Am. 2017 Dec;31(4):731-742



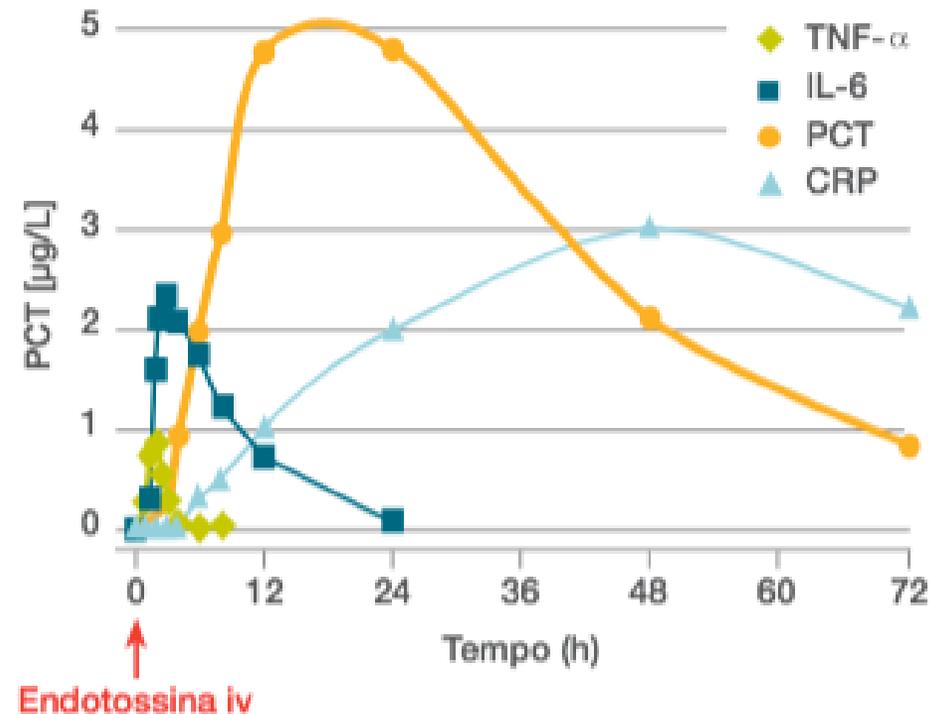
Procalcitonina





Procalcitonina

- Rapido aumento dopo l'infezione batterica
- Emivita di ~24 ore
- Livelli correlati alle condizioni cliniche del paziente
- Facile da misurare
- Elevata stabilità in vitro



Harbarth S et al., Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 396-402
 Brunkhorst FM et al., Int Care Med 1998; 24: 888-9
 Dandona P, J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 1605-8



Sfide diagnostiche: procalcitonina

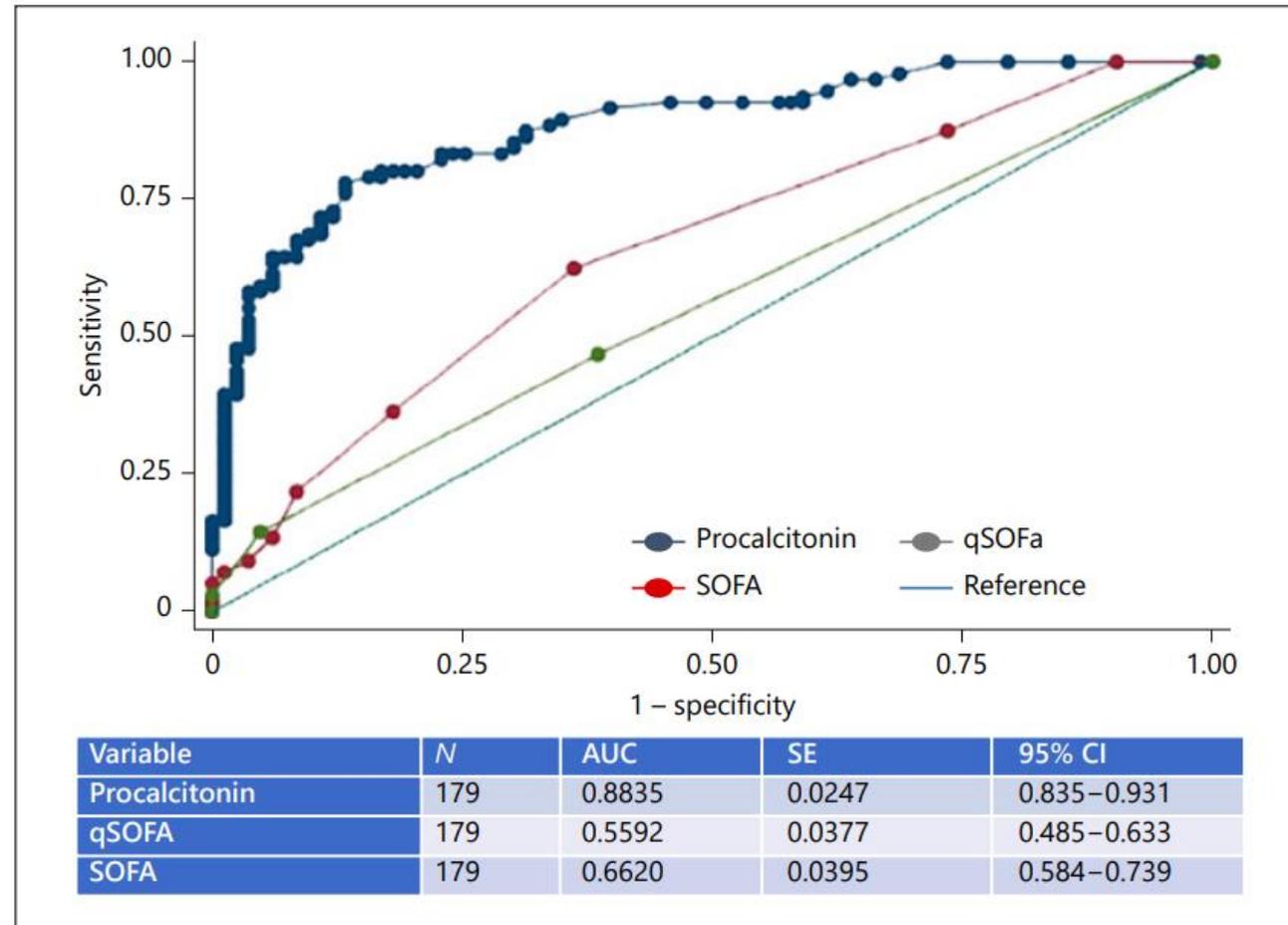
- Più accurata della Proteina C reattiva (PCR) e della conta leucocitaria per la diagnosi di infezioni e sepsi nel paziente anziano
- Più accurata della PCR e della conta leucocitaria nel differenziare la sepsi dalle infezioni senza sepsi nel paziente anziano

Table 3. Comparison of PCT, WBC, and CRP levels in patients with IWS and S group.

	IWS group (n = 64)	S group (n = 29)	p value*
PCT (µg/L)	2.52 (0.03–48.04)	18.6 (0.69–93.6)	<0.001
CRP (mg/L)	68.75 (8.2–158.8)	88 (13.6–184.2)	0.80
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	15.95 (4.2–64.8)	19.7 (3.5–46.1)	0.07



Sfide diagnostiche: procalcitonina





Sfide diagnostiche: procalcitonina

- Buona efficacia nel predire l'ammissione in terapia intensiva nel paziente settico anziano, scarso valore predittivo di mortalità per sepsi nel paziente anziano
- La clearance della procalcitonina (PCT) varia a causa della diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare causata dall'invecchiamento
- Nei pazienti con insufficienza renale cronica i valori di PCT possono essere aumentati, questo rende difficile individuare un *cut-off* nel paziente anziano

	ICU admission (n = 15)	General ward admission (n = 21)	P value
SOFA score	9.5 (7.0–11.0)	2.0 (1.0–4.0)	<0.001
AbbMEDS score	13.5 (12.0–15.0)	8.0 (6.0–8.0)	<0.001
IPS	15.0 (12.0–16.0)	15.0 (11.0–17.0)	0.391
WBC ($\times 10^9/L$)	10.5 (7.6–22.1)	15.0 (12.8–21.1)	0.252
ESR (mm/h)	39.5 (26.0–51.0)	52.0 (30.0–73.0)	0.465
CRP (mg/L)	144.7 (109.0–171.7)	116.6 (37.9–160.0)	0.150
Bilirubin (mg/dl)	1.0 (0.7–1.6)	0.6 (0.6–1.1)	0.202
Procalcitonin (ng/mL)	14.5 (0.8–30.9)	0.5 (0.2–0.8)	0.001
IFN γ (pg/mL)	4.1 (0–42.2)	0.8 (0–43.9)	0.849
IL-17	2.7 (0–14.9)	0 (0–8.6)	0.409
IL-10	38.7 (7.5–298.3)	10.8 (3.8–24.4)	0.023
IL-6	501.5 (164.9–3462.1)	66.5 (28.2–218.5)	0.030
IL-13	24.7 (0–37.8)	0 (0–33.2)	0.340
IL-5	33.5 (25.7–50.1)	3.4 (0–24.0)	0.001
IL-1	38.33 (0–74.2)	0 (0–12.8)	0.180
TNF α	56.5 (5.2–97.4)	15.4 (10.1–25.2)	0.191



68° CONGRESSO NAZIONALE SIGG

Ritorno al futuro

FIRENZE, 13-16 DICEMBRE 2023
PALAZZO DEI CONGRESSI

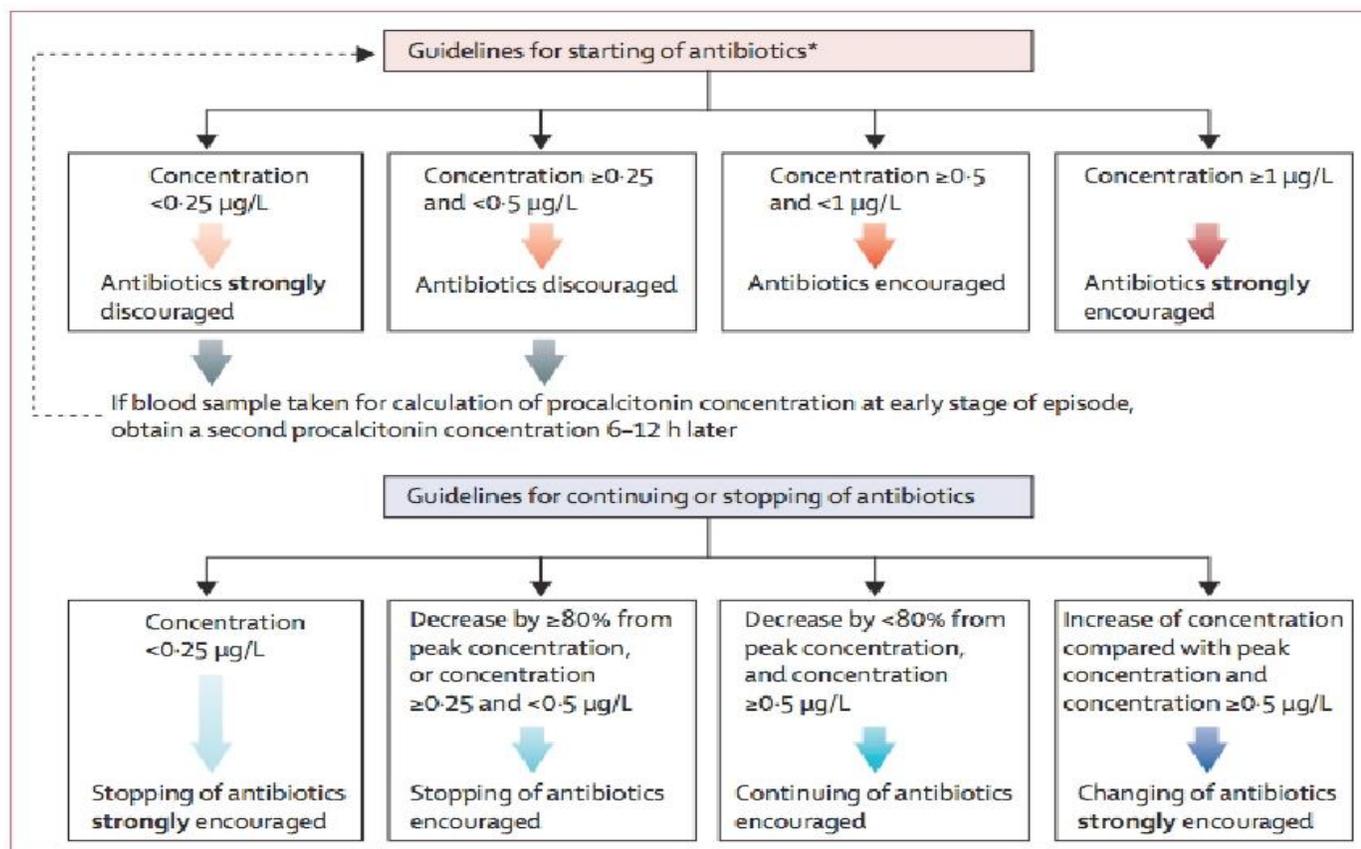


Procalcitonina

- Utile come strumento di *antimicrobial stewardship*
- Inizio e interruzione della terapia antibiotica
- Algoritmi diversi



Prorata trial in ICU



- 307 gruppo PCT, 314 gruppo controllo

- Endpoint primari
 - mortalità al giorno 28 e 60
 - numero di giorni senza antibiotici



Risultati

	Procalcitonin group (n=307)	Control group (n=314)	Between-group absolute difference	p value
Primary endpoints				
28-day mortality*	65 (21.2%)	64 (20.4%)	0.8% (-4.6 to 6.2)	NA
60-day mortality*	92 (30.0%)	82 (26.1%)	3.8% (-2.1 to 9.7)	NA
Number of days without antibiotics	14.3 (9.1)	11.6 (8.2)	2.7 (1.4 to 4.1)	<0.0001
Secondary endpoints (days 1-28)				
Relapse	20 (6.5%)	16 (5.1%)	1.4% (-2.3 to 5.1)	0.45
Superinfection	106 (34.5%)	97 (30.9%)	3.6% (-3.8 to 11.0)	0.29
Number of days without mechanical ventilation	16.2 (11.1)	16.9 (10.9)	-0.7 (-2.4 to 1.1)	0.47
SOFA score				
Day 1	7.5 (4.4)	7.2 (4.4)	0.3 (-0.4 to 1.0)	0.39
Day 7	4.1 (4.2)	4.0 (4.2)	0.1 (-0.6 to 0.8)	0.73
Day 14	2.8 (3.5)	2.8 (3.6)	0 (-0.6 to 0.7)	0.87
Day 21	2.1 (3.3)	1.9 (3.1)	0.2 (-0.4 to 0.8)	0.52
Day 28	1.5 (3.0)	0.9 (2.4)	0.6 (0.0 to 1.1)	0.0370
Length of stay in ICU from inclusion (days)	15.9 (16.1)	14.4 (14.1)	1.5 (-0.9 to 3.9)	0.23
Length of stay in hospital from inclusion (days)	26.1 (19.3)	26.4 (18.3)	-0.3 (-3.2 to 2.7)	0.87
Multidrug-resistant bacteria†	55 (17.9%)	52 (16.6%)	1.3% (-4.6 to 7.2)	0.67
Days of antibiotic exposure per 1000 inpatient days	653	812	-159 (-185 to -131)	<0.0001
Duration of first episode of antibiotic treatment (number [%]; days [SD])				
Overall population	307 (100%); 6.1 (6.0)	314 (100%); 9.9 (7.1)	-3.8 (-4.8 to -2.7)	<0.0001
Community-acquired pneumonia	79 (26%); 5.5 (4.0)	101 (32%); 10.5 (6.4)	-5.0 (-6.6 to -3.4)	<0.0001
Ventilator-associated pneumonia	75 (24%); 7.3 (5.3)	66 (21%); 9.4 (5.7)	-2.1 (-4.0 to -0.3)	0.0210
Intra-abdominal infection	14 (5%); 8.1 (7.7)	20 (6%); 10.8 (6.7)	-2.7 (-7.7 to 2.4)	0.29
Urinary tract infection	24 (8%); 7.4 (6.3)	18 (6%); 14.5 (9.3)	-7.1 (-11.9 to -2.2)	0.0053
Infection with positive blood culture	55 (18%); 9.8 (7.7)	53 (17%); 12.8 (8.1)	-3.0 (-6.0 to 0.1)	0.06

Data are number (%), difference (95% CI), or mean (SD), unless otherwise indicated. NA—not applicable. SOFA—sequential organ-failure assessment. ICU—intensive care unit.
*Difference (90% CI).

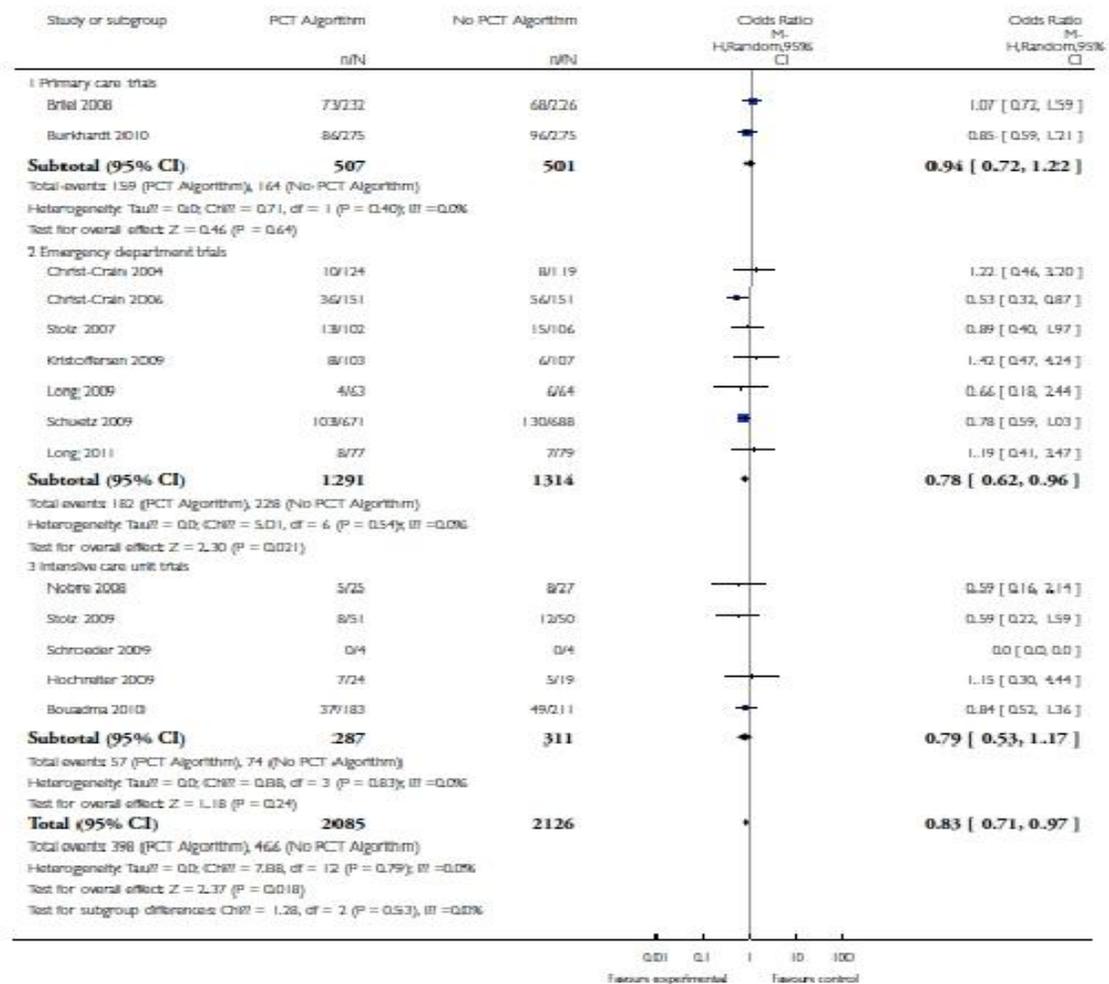
Table 2: Main outcome variables

- Nessuna differenza in termini di mortalità

- Riduzione dell'uso di terapia antibiotica



Infezioni respiratorie

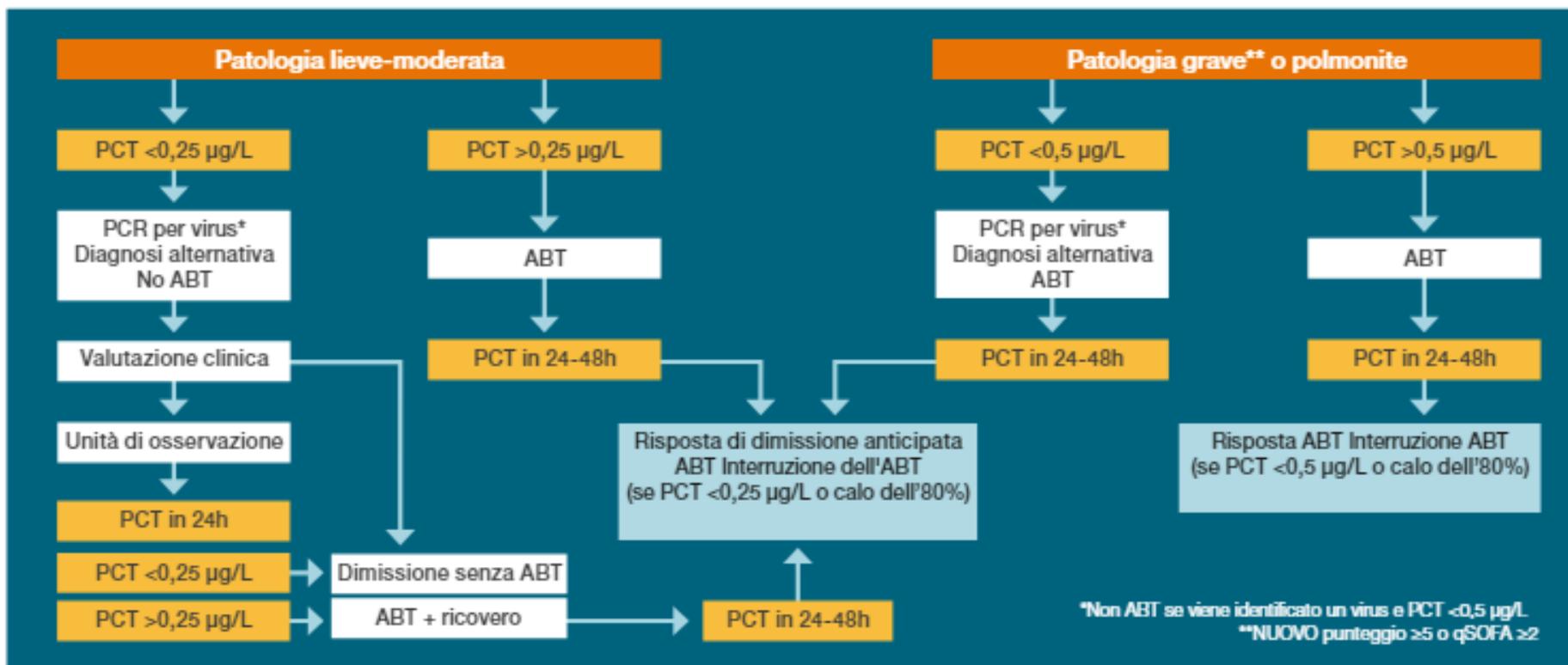


1) Use of procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in patients with ARI was not associated with higher mortality rates or treatment failure.

2) Antibiotic consumption was significantly reduced

3) Lower risk of side effects and reduced antimicrobial resistance

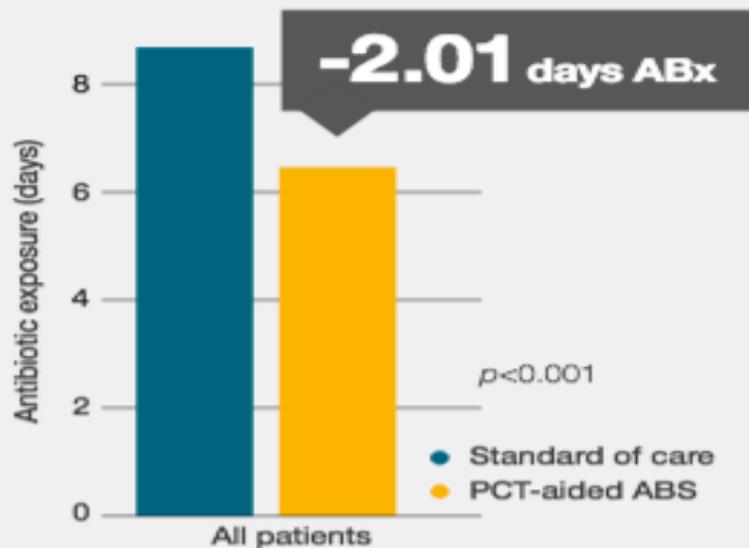
Algoritmo per infezioni respiratorie negli anziani





Antimicrobial stewardship

Antibiotic exposure



Antibiotic exposure	Reduction in PCT group
All patients	-2.01 days
<75 years	-1.99 days
75–80 years	-1.98 days
80–85 years	-2.20 days
>85 years	-2.10 days

30-day mortality

- **No adverse impact: OR 0.90** (95% CI 0.81-1.00) for PCT approach vs standard of care, respectively
- **No significant difference between age-specific subgroups**



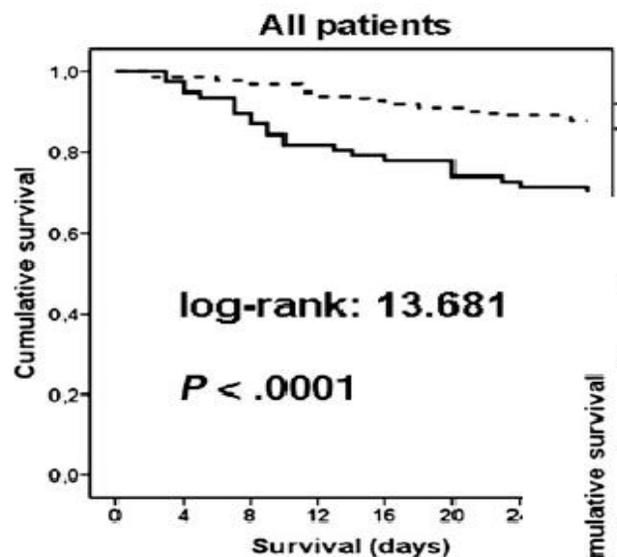
Shorter is better

Diagnosis	Short (d)	Long (d)	Result	#RCT
CAP	3-5	5-14	Equal	14
Atypical CAP	1	3	Equal	1
Possible PNA in ICU	3	14-21	Equal	1*
VAP	8	15	Equal	2
cUTI/Pyelonephritis	5 or 7	10 or 14	Equal	9**
Intra-abd Infection	4	8-10	Equal	3
Complex Appendicitis	1-2	5-6	Equal	2
GNB Bacteremia	7	14	Equal	3 [†]
Cellulitis/Wound/Abscess	5-6	10	Equal	4 [‡]
Osteomyelitis	42	84	Equal	2
Osteo Removed Implant	28	42	Equal	1
Debrided Diabetic Osteo	10-21	42-90	Equal	2 [¶]
Septic Arthritis	14	28	Equal	1
Bacterial Meningitis (peds)	4-7	7-14	Equal	6
AECB & Sinusitis	≤5	≥7	Equal	>25
Variceal Bleeding	3	7	Equal	1
Neutropenic Fever	AFx72h/3 d	+ANC>500/9 d	Equal	2
Post Op Prophylaxis	0-1	1-5	Equal	55 ^ψ
Erythema Migrans (Lyme)	7	14	Equal	1
<i>P. vivax</i> Malaria	7	14	Equal	1
Total: 20 Conditions				>130 RCTs

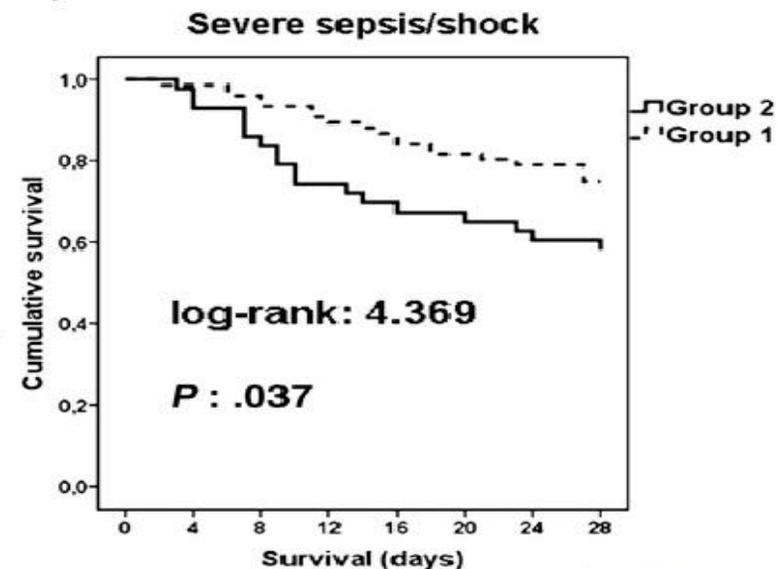
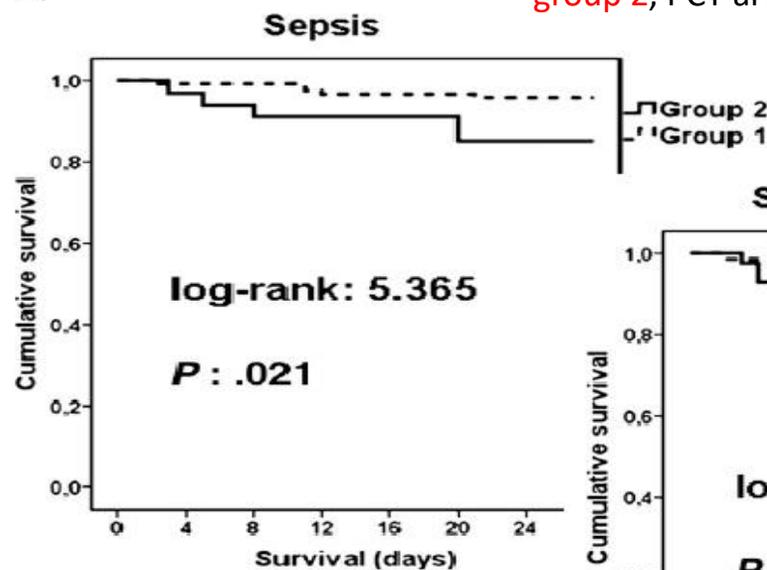
*Infiltrate on CXR but low CPIS score (≤6), both ventilated and non ventilated, likely CAP, HAP, and VAP combined;
 **2 RCT included males, the smaller one found lower 10-18 d f/up cure in males with 7 days of therapy but no difference at longer follow-up, larger exclusive male study found no diff in cure; [†]GNB bacteremia also in UTI/cIAI RCTs; [‡]3 RCTs equal, 1 (low dose oral flucox) ↑relapses [¶]all patients debrided, in 1 study total bone resection (clean margins); ^ψIncludes meta-analysis of 52 RCTs; refs at <https://www.bradspellberg.com/shorter-is-better>



Cinetica



group 1, PCT al giorno 3 ridotta più del 30% o <0.25 ng/mL
group 2, PCT al giorno 3 >0.25 ng/mL o ridotta meno del 30%.



Indicatore nelle prime 48 h sulla necessità di cambiare terapia antibiotica



Casi particolari

- Falsi positivi:
 - Ustioni, traumi, chirurgia colpo di calore , arresto cardiaco, pancreatite, emorragia cerebrale, farmaci come alemtuzumab, IL2, trasfusioni di granulociti, NET, epatopatie gravi, carcinoma midollare della tiroide, malattia di Kawasaki, artrite reumatoide
 - Altre infezioni non batteriche come malaria, candidiasi invasive o altre micosi
- Falsi negativi:
 - Infezioni localizzate come tonsilliti, sinusiti, cistiti, ascessi, empiemi, endocarditi
- La produzione di procalcitonina non è inibita in corso di immunocompromissione (neutropenia, uso di corticosteroidi, trapianto solido o di cellule staminali, HIV)



Sfide terapeutiche

Relevant considerations for choice of
pharmacotherapy in frail elder persons

- Pharmacokinetic assessment
 - Is there a risk of drug accumulation because the drug has a long half-life?
 - Is elimination of drug dependent on renal function?
 - Is there a narrow therapeutic window?
- Potential negative effects: safety
 - What are the most relevant side effects in frail elderly patients?
 - Which important drug-drug interactions can be expected that increase risk in frail elderly patients?
 - Are there important drug-disease interactions?



Sfide terapeutiche

Considerare i cambiamenti fisiologici che avvengono con l'età e il loro impatto sulla farmacocinetica e farmacodinamica è cruciale nella selezione degli antibiotici nel paziente settico in età avanzata

ASSORBIMENTO

Rallentamento gastrico
Riduzione pH gastrico
Malassorbimento intestinale

VOLUME DI DISTRIBUZIONE

Riduzione del grasso corporeo
Riduzione dell'acqua totale
Ridotta perfusione tissutale per fenomeni aterosclerotici

LEGAME ALLE PROTEINE

La riduzione dell'albumina sierica può ridurre i livelli plasmatici di alcuni antibiotici

METABOLIZZAZIONE EPATICA

Riduzione dell'attività del citocromo P450

METABOLIZZAZIONE RENALE

Insufficienza renale cronica e ridotta filtrazione glomerulare



Sfide terapeutiche: MDRO

- I pazienti anziani hanno un rischio aumentato di sepsi da **MDRO** a causa di:
 - Corpi estranei: catetere vescicale, dispositivi di accesso vascolare
 - Recente ospedalizzazione: soprattutto entro 90 giorni
 - Recente uso di antibiotici
 - Residenza in strutture di assistenza a lungo termine
 - Comorbidità: BPCO, diabete, insufficienza renale
- In uno studio caso-controllo su pazienti di età > 65 anni ricoverati in un ospedale di terzo livello con batteriemia da batteri Gram-negativi, l'8% era causata da MDRO e la terapia antibiotica empirica è risultata inefficace nel 63% di questi pazienti



Prognosi

- Sebbene i progressi nella diagnosi e nella gestione della sepsi abbiano portato a significativi miglioramenti in tutte le età, la mortalità complessiva negli anziani rimane elevata
- La mortalità intra-ospedaliera dei pazienti con età > 65 anni è compresa tra il 30% e il 60% e tra il 40% e l'80% tra i pazienti di età > 80 anni
- L'età è un fattore indipendente di mortalità per sepsi
- Nei pazienti molto anziani (di età > 80 anni) con sepsi, lo sviluppo di fibrillazione atriale si è dimostrato un fattore di rischio indipendente di mortalità intraospedaliera.
- Una significativa percentuale dei pazienti anziani che sopravvivono alla sepsi vengono dimessi in strutture di lungodegenza
- I pazienti anziani che sopravvivono all'ospedalizzazione per sepsi hanno una riduzione in termini di qualità di vita e nuovo deterioramento funzionale e cognitivo

Liang SY. Emerg Med Clin North Am. 2016 Aug;34(3):501-22.

Rowe TA, Infect Dis Clin North Am. 2017 Dec;31(4):731-742

Honorato MO et al, Arq Bras Cardiol. 2023 Mar 10;120(3):e20220295.



Conclusioni

- Nonostante i progressi scientifici, il numero di diagnosi e la mortalità per sepsi negli anziani sono in aumento
- La presentazione clinica di sepsi nell'anziano può essere atipica e la febbre può essere assente o modesta
- Sono necessari maggiori studi per valutare l'applicabilità degli score al momento disponibili per la popolazione anziana
- Non tutti i biomarcatori di sepsi possono essere usati nell'anziano in quanto questi possono essere alterati a causa di altre comorbidità
- La procalcitonina costituisce un supporto per decisioni cliniche sia sulla decisione di iniziare il trattamento antibiotico sia per la sua sospensione
- La terapia antibiotica deve considerare il rischio aumentato di MDRO e i cambiamenti fisiologici dell'anzianità che influenzano la farmacocinetica e farmacodinamica dei farmaci
- La scelta di iniziare il trattamento o di intraprendere un percorso di palliazione deve basarsi su un'attenta valutazione della sopravvivenza e qualità di vita del paziente