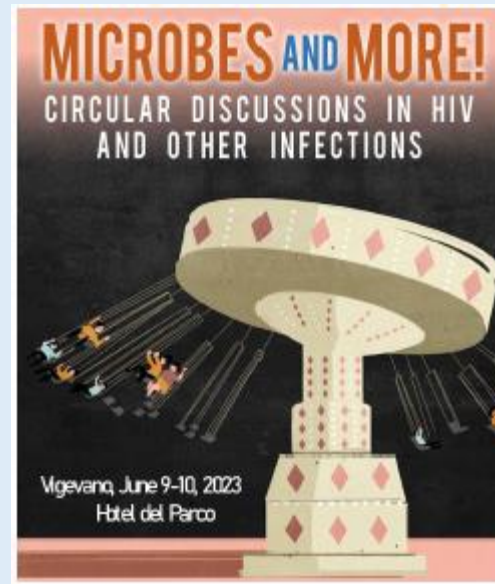




Prevalenza e fattori predittivi di infezioni batteriche in pazienti sottoposti a ventilazione invasiva e non in corso di COVID-19

Roberto Castoldi

**Università degli studi di Milano
Ospedale San Paolo
Malattie Infettive e Tropicali**



Background

- La prevalenza delle superinfezioni batteriche in corso di COVID-19 è molto variabile in base alla casistica in analisi
- I fattori di rischio per superinfezioni batteriche sono variabili da studio a studio
- Non è ben chiarito come le superinfezioni impattino sulla mortalità intraospedaliera
- Non vi sono casistiche con soli pazienti in ventilazione meccanica e non invasiva
- Il consumo di antibiotici nei pazienti con COVID-19 è elevato



Dati di letteratura

Autori	Tipologia di studio	Coinfezioni batteriche	Superinfezioni batteriche
Ippolito et al.	Metanalisi su batteriemie		12.2%
Chong et al.	Review su polmoniti		16%
Fumagalli et al.	Revisione sistematica sulle VAP		
Ippolito et al.	Metanalisi sulle VAP		
Lansbury et al.	Metanalisi	7%	
Langford et al.	Metanalisi su batteriemie e polmoniti	3.5%	14.3%
Garcia Vidal et al.	Retrospettivo	3.1%	4.7%
Pakzad et al.	Metanalisi	21%	
Hughes et al.	Retrospettivo, prevalentemente batteriemie	3.2%	
Musuuza et al.	Metanalisi	8%	20%
Cong et al.	Scoping review	7%	13.5%



Autori	Tipo di studio	Fattori associati allo sviluppo di infezioni
Moreno Torres et al.	Retrospettivo su differenti sedi d'infezione	• Età: OR 1.02 • Neuropatie: OR 1.69 • Immunosoppressione: OR 4.41 • Ricovero in area critica: OR 21.36
Nasir et al.	Caso-controllo prevalentemente condotto sulle polmoniti	• Esordio severo del COVID-19: OR 4.42 • Terapia steroidea: OR 4.6
Falcone et al.	Prospettico su infezioni in differenti sedi	• Colonizzazione da CRE: OR 16.03 • Ventilazione meccanica: OR 5.6 • Tocilizumab: OR 5.09 • PCR d'ingresso > 7 mg/dL: OR 3.59 • Trattamento con Tazocin: OR 2.85
Bolker et al.	Retrospettivo sulle coinfezioni respiratorie	• Ricovero in lungodegenze: OR 6.8 • Esordio severo del COVID-19: OR 3.03 • Leucocitosi: OR 3.03
Giannella et al.	Retrospettivo sulle coinfezioni in varie sedi	• Leucocitosi: OR 1.63 • PCT: OR 11.68 • Charlson index: OR 1.97
Bonazzetti et al.	Retrospettivo sulle batteriemie in area critica	• qSOFA: HR 1.16 • Charlson index: HR 1.16
Langford et al.	Metanalisi su 171 studi sulle batteriemie e sulle polmoniti	• Genere femminile: OR 0.73 • Ricovero in terapia intensiva: OR 32.1 • Ventilazione meccanica: OR 1.4



Obiettivi

- Valutare:
 1. L'incidenza delle superinfezioni nei pazienti ventilati per COVID-19
 2. I fattori di rischio associati allo sviluppo di tali superinfezioni
 3. Il decorso clinico dei pazienti ventilati per COVID-19 che hanno sviluppato una superinfezione
- Analizzare il consumo di antibiotici nei pazienti con e senza superinfezione in corso di ventilazione per infezione da SARS-CoV-2



Materiali e metodi

- Studio retrospettivo monocentrico nell'ASST Santi Paolo e Carlo
- **Criteri d'inclusione:** pazienti ventilati nei reparti del presidio ospedaliero San Paolo (o nella Rianimazione del presidio ospedaliero San Carlo) dal 01/09/2020 al 31/12/2021 con ventilazione meccanica o metodiche non invasive (t0 dello studio)
- **Criteri di esclusione:** pazienti deceduti entro le 24 ore dall'ingresso in Ospedale e superinfezioni antecedenti alla ventilazione
- **Definizioni**
 1. Superinfezione: infezione esordita oltre le 72 ore dall'accesso in Ospedale e microbiologicamente documentata
 2. Coinfezione: infezione esordita entro le 72 ore dall'ingresso in Ospedale e microbiologicamente documentata
 3. Le infezione delle vie urinarie in assenza di urosepsi non sono state computate come sovrainfezioni in quanto non determinano un impatto significativo sulla mortalità ospedaliera e data la difficoltà nel distinguerle dalle colonizzazioni in uno studio retrospettivo



Popolazione in studio

	Coinfezioni	Assenza di coinfezioni	Totale
Assenza di superinfezioni	10 (1,3%)	615 (82,7%)	625 (84%)
Superinfezioni	3 (0,4%)	116 (15,6%)	119 (16%)
Totale	13 (1,7%)	731 (98,3%)	744 (100%)

Comparazioni tramite test Chi quadrato ed il test Wilcoxon rank-sum

Caratteristiche della popolazione in studio



	Pazienti con superinfezioni (n = 119)	Pazienti senza superinfezione (n = 625)	P value
Sesso maschile (n°, %)	89 (74.8%)	390 (62.4%)	<u>0.010</u>
Età (mediana anni, IQR)	67 (56 - 76)	70 (57 - 80)	0.174
Nazionalità italiana (n°, %)	100 (84%)	518 (83 %)	0.971
Comorbidità (n°, %)			
Patologie cardiovascolari	32 (26.9%)	151 (24.2%)	0.526
Infarto miocardico	16 (13.5%)	87 (13.9%)	0.891
Patologie cerebrovascolari	7 (5.9%)	39 (6.2%)	0.882
HIV	1 (0.8%)	7 (1.12%)	0.786
BPCO	12 (10.1%)	70 (11.2%)	0.722
Ipertensione	60 (50.4%)	317 (50.7%)	0.952
Diabete	26 (21.9%)	146 (23.4%)	0.720
Vasculopatie	6 (5%)	25 (4%)	0.602
Tumori	9 (7.6%)	56 (9%)	0.621
Insufficienza renale cronica	7 (5.9%)	38 (6.1%)	0.934
Connettivopatie	2 (1.7%)	4 (0.6%)	0.245
Epatopatie croniche	1 (0.84%)	16 (2.6%)	0.250
Assenza di comorbidità (n°, %)	31 (26.1%)	199 (32%)	0.192
Charlson score senza età (mediana, IQR)	0 – (0 – 1)	0 – (0 – 1)	0.717
Peso, Kg (mediana, IQR)	79 (70 – 87.5)	80 (70 – 90)	0.670
BMI, Kg/m ² (mediana, IQR)	29.1 (25.3 – 33.3)	27.8 (24.5 – 32.2)	0.404
Imaging positivo per COVID-19 (n°, %)	117 (98.3%)	599 (95.8%)	0.193

Comparazioni tramite test Chi quadrato ed il test Wilcoxon rank-sum

Caratteristiche della popolazione in studio



PARAMETRI LABORATORISTICI E SCAMBI RESPIRATORI ALL'INGRESSO IN OSPEDALE (mediana e 95% IQR)				
	Range di riferimento	Pazienti con superinfezione (n° = 119)	Pazienti senza superinfezione (n° = 625)	P value
PCR (mg/dL)	< 10	68.8 (43.8 - 104.9)	67.8 (43.6 - 101.2)	0.781
Procalcitonina (ng/dL)	> 0.05	0.19 (0.11 - 0.46)	0.14 (0.05 - 0.43)	0.225
Leucociti (cellule*10 ³ /uL)	3.6 -9.2	6.55 (4.61 - 9.84)	6.81 (4.89 - 9.65)	0.480
D-dimero (ng/mL)	< 270 negli uomini	332 (245 - 472)	351 (223 - 618)	0.586
ALT (U/L)	< 50	34 (23 - 54)	31 (21 - 57)	0.474
AST (U/L)	17 - 59	54 (40 - 73)	47 (34 - 67)	0.056
LDH (U/L)	120 - 246	384 (297 - 491)	338 (272 - 435)	0.264
Ferritina (ng/mL)	18 - 468	717 (299 - 1050)	590 (303 - 1180)	0.833
P/F		253.3 (171.4 - 304.4)	266.7 (200.4 - 313.3)	0.300
P/F (n°, %)				0.376
> 300		29 (24.4%)	181 (29%)	
100-300		72 (60.5%)	381 (61%)	
< 100		8 (6.7 %)	29 (4.6%)	
Non noto		10 (8.4%)	34 (5.4%)	

PARAMETRI ALL'AVVIO DELLA VENTILAZIONE (mediana di 1 giorno dall'ingresso in ospedale in entrambi i sottogruppi, 95% IQR 0-3)			
	Pazienti con superinfezione (n = 119)	Pazienti senza superinfezione (n = 625)	P value
Leucociti, cellule*10 ³ /uL (mediana e IQR)	7.26 (5.01 - 10.58)	7.55 (5.13 - 10.43)	0.438
Neutrofili, cellule/uL (mediana e IQR)	5.74 (3.98 - 8.73)	6.13 (3.94 - 8.9)	0.447
PCR, mg/dL (mediana e IQR)	71.6 (44.9 - 105.5)	73.7 (45.9 - 107.1)	0.887
Procalcitonina ng/dL (mediana e IQR)	0.19 (0.06 - 0.46)	0.15 (0.05 - 0.45)	0.237

Comparazioni tramite test Chi quadrato
ed il test Wilcoxon rank-sum



Massimo supporto di ventilazione

	Pazienti con superinfezione	Pazienti senza superinfezione	Totale	P value
HFNC (n°, %)	1 (0.8%)	4 (0.6%)	5 (0.7%)	< 0.001
Casco CPAP (n°, %)	51 (42.9%)	470 (75.2%)	521 (70%)	
NIMV (n°, %)	33 (27.7%)	116 (18.6%)	149 (20%)	
VMI (n°, %)	34 (28.6%)	35 (5.6%)	69 (9.3%)	
Totale	119 (100%)	625 (100%)	744 (100%)	

Comparazioni tramite test Chi quadrato ed il test Wilcoxon rank-sum

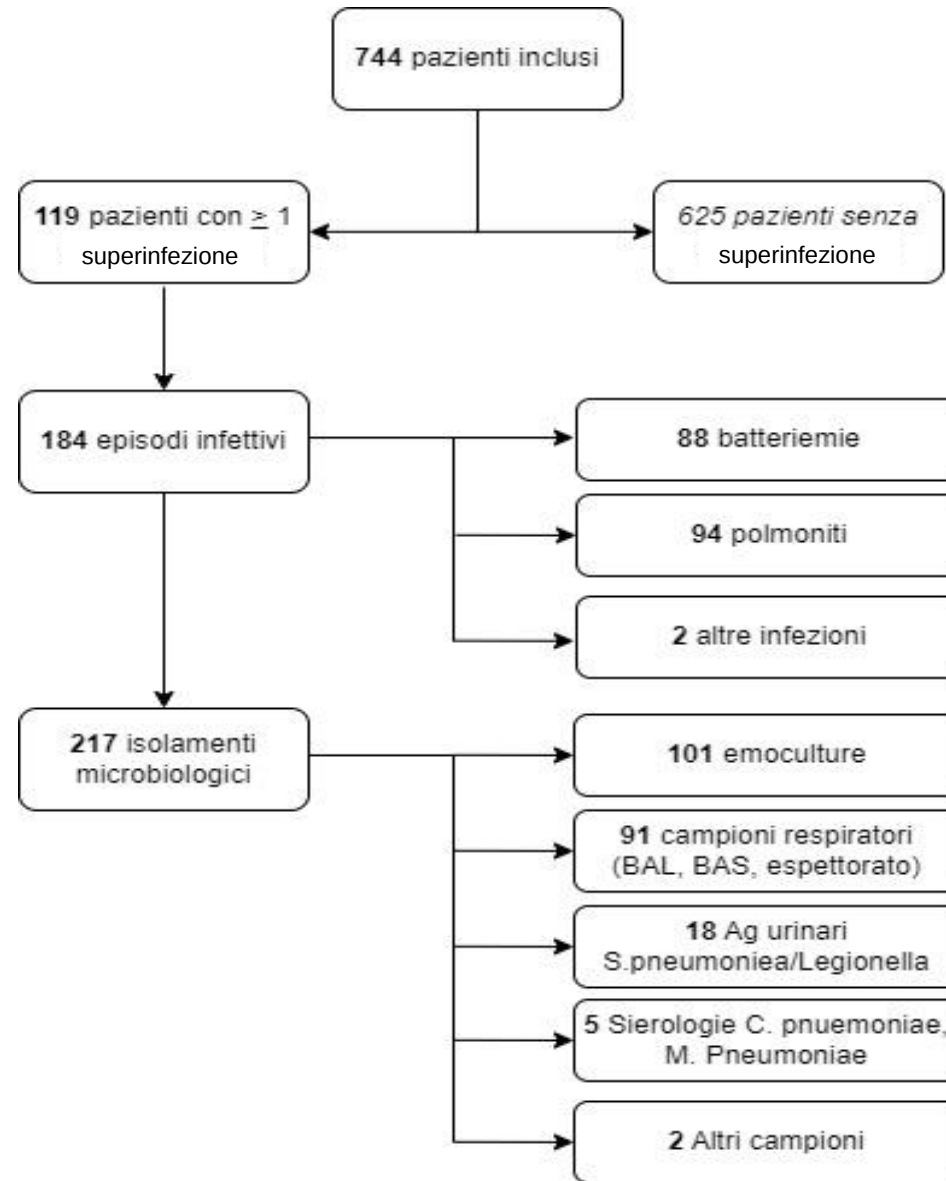
Terapie farmacologiche per il SARS-CoV-2



	Pazienti con superinfezione (n = 119)	Pazienti senza superinfezione (n = 625)	Totale (n = 744)	P value
Azitromicina (n°, %)	4 (3.4%)	13 (2.1%)	17 (2,3%)	0.391
Lopinavir/ritonavir (n°, %)	0 (0%)	1 (0.2%)	1 (0,1%)	0.662
Idrossiclorochina (n°, %)	0 (0%)	1 (0.2%)	1 (0,1%)	0.662
Eparina (n°, %)	104 (87.4%)	528 (84.5%)	632 (85%)	0.415
Remdesivir (n°, %)	25 (21%)	123 (19.7%)	148 (19,9%)	0.739
Steroide (n°, %)	115 (96.6%)	567 (90.7%)	682 (91,7%)	<u>0.032</u>
Farmaci biologici (n°, %)	15 (12.6%)	43 (6.9%)	58 (7,8%)	<u>0.033</u>

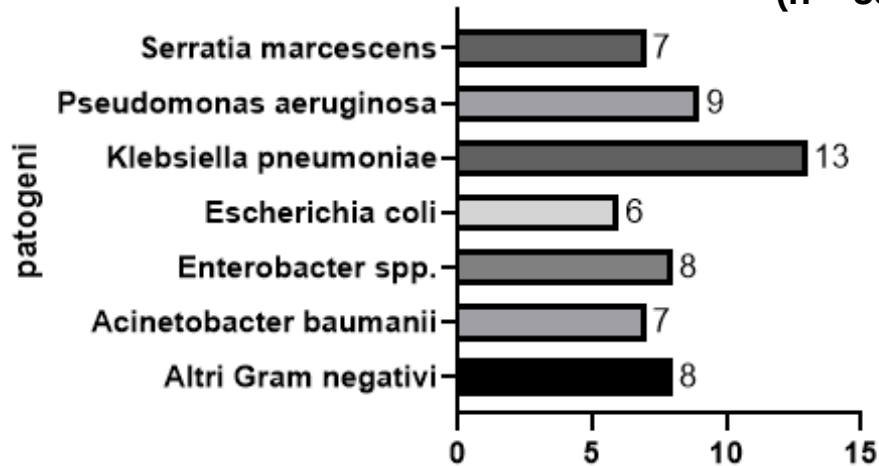
Comparazioni tramite test Chi quadrato ed il test Wilcoxon rank-sum

Eventi infettivi ed isolamenti microbiologici

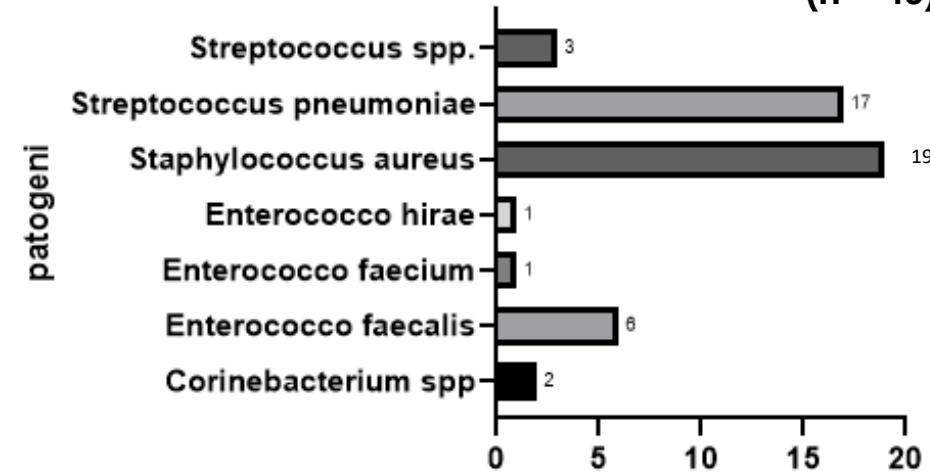




Polmoniti da Gram negativi (n = 58)

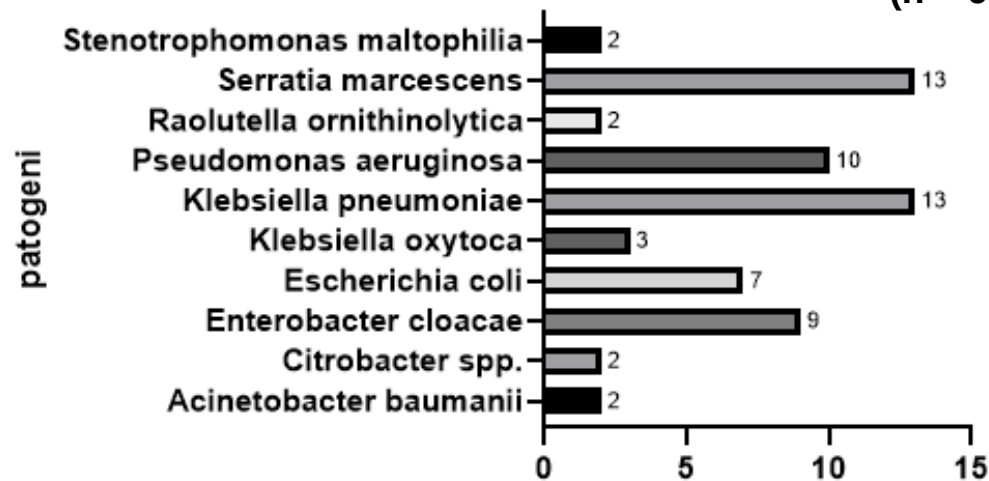


Polmoniti da Gram positivi (n = 49)

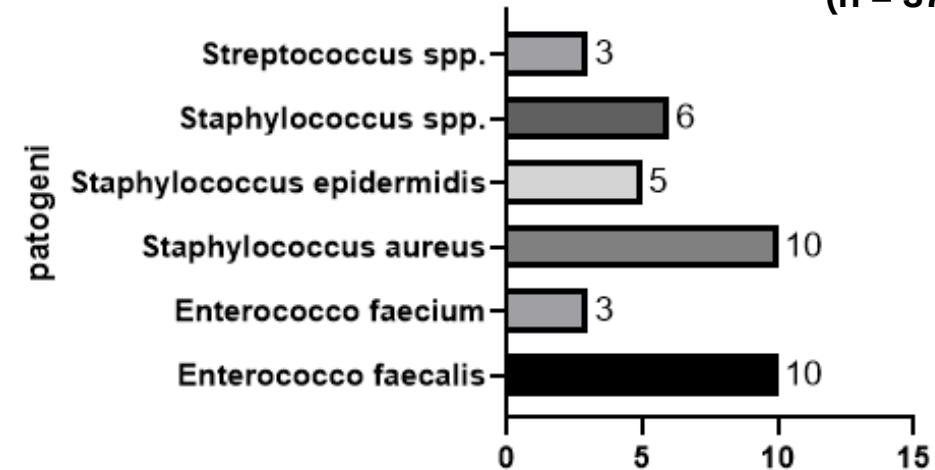


	Totale	ESBL	Carbapeneme-resistenti	Meticillino-resistenti	Vancomicino-resistenti
Gram positivi (n°;%)	86	/	/	11 (12.8%)	3 (3.5%)
Gram negativi (n°;%)	123	9 (7.3%)	9 (7.3%)	/	/

Batteriemie da Gram negativi (n = 63)



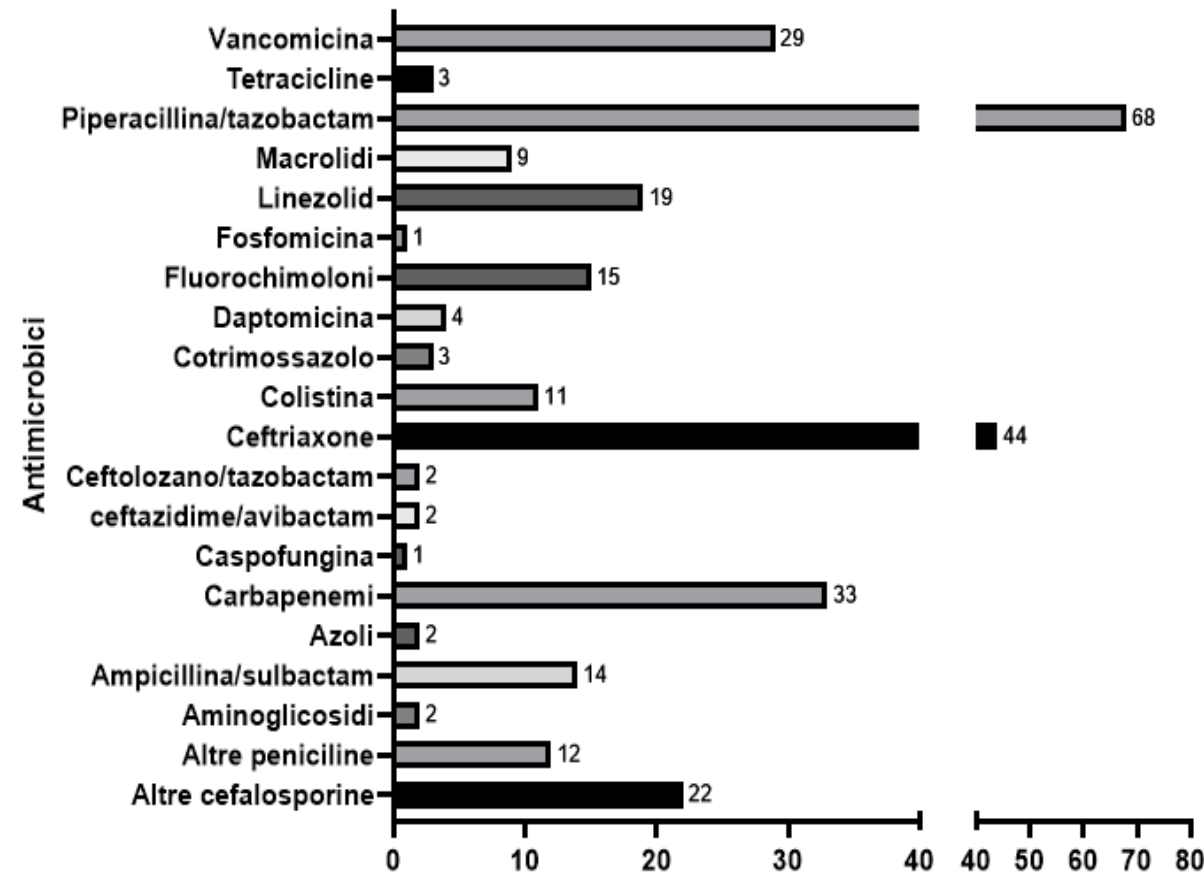
Batteriemie da Gram positivi (n = 37)



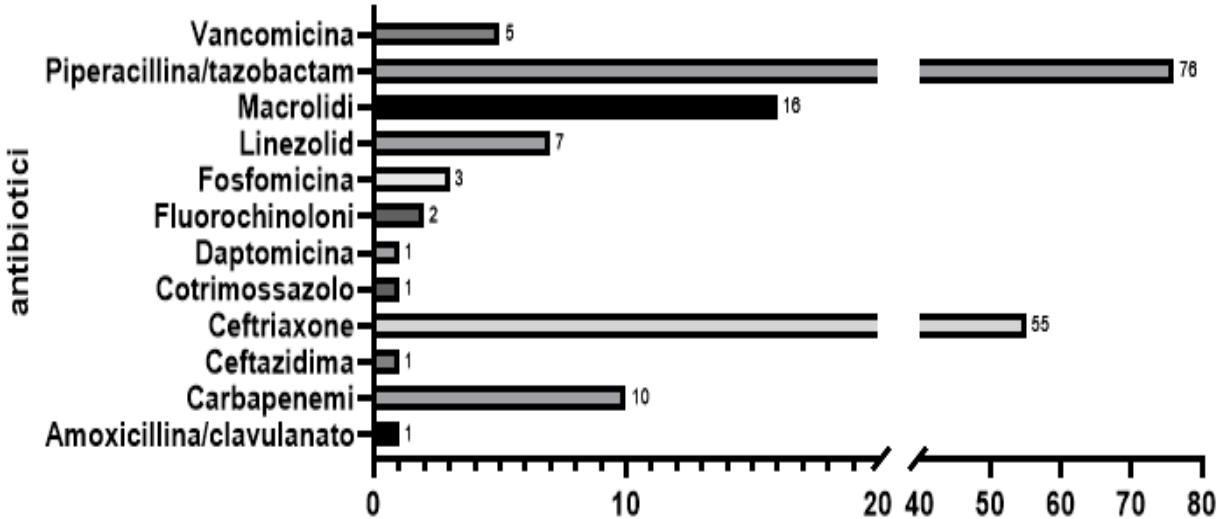
Consumo di antibiotici



Pazienti con superinfezione (119 pazienti, 207 patogeni trattati, 296 farmaci)



Pazienti senza sovrainfezioni (140 pazienti, 178 molecole)



	Pazienti con superinfezioni (non urinarie)	Pazienti con coinfezioni (non urinarie)	Pazienti senza infezioni
Pazienti trattati con antibiotico (n = 269)	119 (44,2%)	10 (3,8%)	140 (52%)



Incidenza delle superinfezioni

	Incidenza/1000 giorni di ventilazione-paziente	95% IC
Polmoniti (8143 giorni di ventilazione)	11.5	9.3 – 14.1
Sepsi (8143 giorni di ventilazione)	10.8	8.7 – 13.3
Superinfezioni totali (8143 giorni di ventilazione)	22.6	19.4 – 26.1

	Terapia intensiva (1022 giorni di ventilazione)			Reparti ordinari (7121 giorni di ventilazione)		
Infezione	Polmonite	Sepsi	Totale	Polmonite	Sepsi	Totale
Incidenza/1000 giorni di ventilazione-paziente	50.9	16.6	69.5	5.9	10.0	15.9
95% IC	38.0 – 66.7	9.6 – 26.6	54.3 – 87.6	4.3 – 8.0	7.8 – 12.6	13.1 – 19.1

Incidenza con intervallo di confidenza secondo distribuzione di Poisson

Fattori associati al tempo alla prima superinfezione (modello di Cox univariata)



	HR	95% IC	P value
Sesso maschile	1.500	0.992 – 2.271	0.055
Età (incremento ogni 10 anni)	0.979	0.862 – 1.111	0.740
Charlson score senza età	0.989	0.878 – 1.113	0.852
Neoplasia	0.821	0.415 – 1.624	0.571
Insufficienza renale cronica	1.290	0.600 – 2.77	0.514
Diabete	0.927	0.600 – 1.433	0.733
P/F tra 100-300 vs. < 100	0.693	0.452 – 1.061	0.091
P/F > 300 vs. < 100	0.929	0.384 – 2.246	0.871
PCR basale > 70 mg/L	1.032	0.715 – 1.489	0.866
Primo quadrimestre 2021 vs. ultimo quadrimestre 2020	1.274	0.856 – 1.895	0.233
Secondo quadrimestre 2021 vs. ultimo quadrimestre 2020	0.625	0.267 – 1.464	0.279
Terzo quadrimestre 2021 vs. ultimo quadrimestre 2020	0.862	0.481 – 1.545	0.618
Terapia con steroidi prima della ventilazione	0.920	0.535 – 1.582	0.762
Terapie con biologici prima della ventilazione	1.652	0.836 – 3.263	0.148
Giorni dall'ingresso all'avvio della ventilazione	1.026	0.990 – 1.062	0.168

Modello di regressione di Cox, univariata

Analisi multivariate dei fattori associati alle superinfezioni in corso di ventilazione (Modelli di regressione di Cox)



	Multivariata, modello 1			Multivariata, modello 2		
	aHR	95% IC	P value	aHR	95% IC	P value
Degenza in terapia intensiva	6.205	2.983 – 13.909	<u>< 0.001</u>	5.791	3.544 – 9.464	<u>< 0.001</u>
Sesso maschile	1.623	1.067 – 2.468	<u>0.023</u>	1.393	0.916 – 2.118	0.122
Charlson score senza età				0.988	0.877 – 1.113	0.846



Decorso clinico

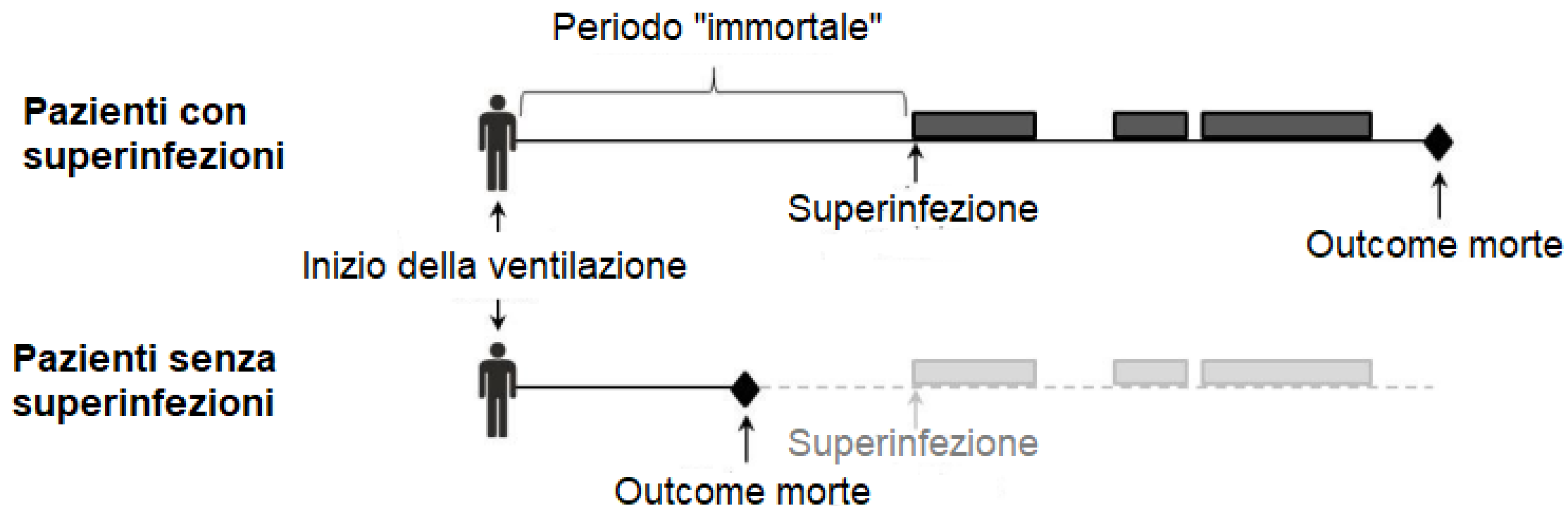
	Pazienti con superinfezione (n = 119)	Pazienti senza superinfezione (n = 625)	P value
Giorni dall'esordio dei sintomi all'ospedalizzazione (mediana giorni, IQR)	6 (4 – 8)	5 (3 – 8)	0.054
Giorni dall'ingresso all'inizio della ventilazione (mediana giorni, IQR)	1 (0 – 3)	1 (0 – 3)	0.408
Giorni di ventilazione (mediana giorni, IQR)	15 (9 – 22)	7 (4 – 11)	<u>< 0.001</u>
Giorni di degenza (mediana giorni, IQR)	24 (16 – 32)	14 (8 – 21)	<u>< 0.001</u>
Degenza in terapia intensiva (n°, %)	34 (28.6%)	38 (6.1%)	<u>< 0.001</u>
Mortalità intraospedaliera (n°, %)	44 (37%)	225 (36%)	0.839

Comparazioni tramite test Chi quadrato ed il test Wilcoxon rank-sum

Fattori associati a mortalità intraospedaliera (Modello di Cox univariata e multivariata)



	Mortalità intraospedaliera (n° = 269/744)					
	Univariata			Multivariata		
	HR	95% IC	P value	aHR	95% IC	P value
Superinfezione	1.567	1.104 – 2.223	<u>0.012</u>	1.570	1.096 – 2.248	<u>0.014</u>
Età (incremento ogni 10 anni)	2.057	1.826 – 2.316	<u>< 0.001</u>	2.110	1.849 – 2.409	<u>< 0.001</u>
Sesso maschile	0.968	0.755 – 1.243	0.801	1.121	0.871 – 1.467	0.356
Indice di Charlson	1.193	1.147 – 1.243	<u>< 0.001</u>	1.130	1.075 – 1.187	<u>< 0.001</u>
Degenza in terapia intensiva	1.143	0.766 – 1.705	0.512	1.950	1.255 – 3.031	<u>0.003</u>
Steroidi prima dell'infezione	0.313	0.223 – 0.440	<u>< 0.001</u>	0.436	0.305 – 0.622	<u>< 0.001</u>
Biologici prima dell'infezione	0.859	0.550 – 1.342	0.505	0.820	0.518 - 1.298	0.397
Primo quadrimestre 2021 vs. ultimo quadrimestre 2020	0.904	0.696 – 1.174	0.450	0.906	0.692 – 1.186	0.473
Secondo quadrimestre 2021 vs. ultimo quadrimestre 2020	0.432	0.244 - 0.763	<u>0.004</u>	0.590	0.331 – 1.053	<u>0.074</u>
Terzo quadrimestre 2021 vs. ultimo quadrimestre 2020	0.615	0.404 – 0.937	<u>0.024</u>	0.559	0.365 – 0.857	<u>0.008</u>





Limiti

- Studio retrospettivo monocentrico
- Pazienti trasferiti presso altri presidi Ospedalieri e persi al follow-up (18 pazienti)
- Possibile sovrastima delle polmoniti in Rianimazione per un maggior numero di test microbiologici eseguiti e sottostima nei reparti di degenza ordinaria
- Possibili superinfezioni nel periodo antecedente la ventilazione
- Non valutabile il ruolo degli steroidi in quanto somministrati come da linee guida in oltre il 90% dei pazienti (studio Recovery)

Conclusioni



- Le superinfezioni in corso di ventilazione nei pazienti con COVID-19
 1. Sono **eventi frequenti** (22,6 superinfezioni/1000 giorni di ventilazione-paziente), soprattutto in chi è ricoverato in terapia intensiva (69,5 superinfezioni/1000 giorni di ventilazione-paziente)
 2. Il principale **fattore di rischio** per le superinfezioni in corso di ventilazione è la degenza in rianimazione (aHR 5,791)
 3. Le superinfezioni sono associate ad un **incremento della mortalità intraospedaliera** (aHR 1,570)
- In considerazione dell'elevato consumo di antibiotici nei pazienti senza isolamenti microbiologici **la stewardship antibiotica deve essere incrementata** nei ventilati per COVID-19