

LINEE GUIDA



SIARTI

PRO VITA CONTRA DOLOREM SEMPER

Linee guida sul management della sepsi e dello shock settico nel paziente adulto

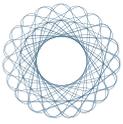
V. 1.1 del 17.07.2024

Società scientifiche coinvolte





**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida
Roma, 18 luglio 2024**



INDICE

03	Premessa e obiettivi
04	Panel di esperti
06	Metodologia
06	Composizione del panel
07	Popolazione target della linea guida
07	Utilizzatore target della linea guida
07	Interazione del panel e processi decisionali
08	Revisione sistematica
08	Revisione esterna
09	Tabella raccomandazioni
10	TAT diagnostico attraverso test rapidi
19	Aggiornamento, diffusione e implementazione
19	Conflitti d'interesse e finanziamenti
20	Bibliografia
23	Allegato 1 - Search strategy e Prisma flow
25	Allegato 2 - Votazioni raccomandazioni
26	Allegato 3 - EtD framework

PREMESSA E OBIETTIVI

Le linee guida internazionali presenti in letteratura lasciano margini di interpretazione e applicazione a livello delle varie nazioni.

Il panel di esperti non ha ritenuto necessario procedere con un adolopment delle linee guida internazionali della *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021*¹ ha ritenuto altresì indispensabile implementarne esclusivamente alcuni aspetti non trattati nella stessa ma che tengano conto di un'uniformità applicativa a livello nazionale e che si fondi sui criteri dell'Evidence Based Medicine secondo una metodologia GRADE, così come richiesto dal SNLG.

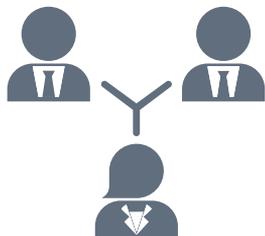
Pertanto, dopo un primo incontro di scoping workshop, anche alla luce delle evidenze prodotte in letteratura, il panel di esperti, in accordo con la metodologa e all'unanimità, ha ritenuto opportuno esprimersi sull'utilizzo dei test rapidi (fenotipici e/o molecolari) per la determinazione della precisa identificazione microbica, della sensibilità e della resistenza batterica agli antibiotici.

L'obiettivo della presente linea guida è quello di approfondire e implementare un aspetto poco preso in esame dalle linee guida internazionali ovvero il ruolo della diagnostica microbiologica rapida nella riduzione del Turn Around Time (TAT) nella diagnosi di sepsi. In un'ottica di appropriatezza terapeutica, si è ritenuto necessario approfondire, mediante un'analisi delle evidenze disponibili, come l'adeguamento della terapia empirica e il tempestivo avvio di una terapia mirata al microrganismo, grazie alla riduzione dei tempi di diagnosi, possa impattare in modo significativo sull'outcome del paziente critico e, di conseguenza, possa contribuire ad una corretta razionalizzazione dell'utilizzo degli antibiotici, ottimizzazione dell'assistenza e riduzione della durata della degenza in caso di paziente settico.

1 Evans, Laura¹; Rhodes, Andrew²; Alhazzani, Waleed³; Antonelli, Massimo⁴; Coopersmith, Craig M.⁵; French, Craig⁶; Machado, Flávia R.⁷; Mcintyre, Lauralyn⁸; Ostermann, Marlies⁹; Prescott, Hallie C.¹⁰; Schorr, Christa¹¹; Simpson, Steven¹²; Wiersinga, W. Joost¹³; Alshamsi, Fayez¹⁴; Angus, Derek C.¹⁵; Arabi, Yaseen¹⁶; Azevedo, Luciano¹⁷; Beale, Richard¹⁸; Beilman, Gregory¹⁹; Bellecote, Emilie²⁰; Burry, Lisa²¹; Cecconi, Maurizio²²; Centofanti, John²³; Coz Yataco, Angel²⁴; De Waele, Jan²⁵; Dellinger, R. Phillip²⁶; Doi, Kent²⁷; Du, Bin²⁸; Estenssoro, Elisa²⁹; Ferrer, Ricard³⁰; Gomersall, Charles³¹; Hodgson, Carol³²; Hylander Møller, Morten³³; Iwashyna, Theodore³⁴; Jacob, Shevin³⁵; Kleinpell, Ruth³⁶; Klompas, Michael³⁷; Koh, Younsuck³⁸; Kumar, Anand³⁹; Kwizera, Arthur⁴⁰; Lobo, Suzana⁴¹; Masur, Henry⁴²; McGloughlin, Steven⁴³; Mehta, Sangeeta⁴⁴; Mehta, Yatin⁴⁵; Mer, Mervyn⁴⁶; Nunnally, Mark⁴⁷; Oczkowski, Simon⁴⁸; Osborn, Tiffany⁴⁹; Papathanassoglou, Elizabeth⁵⁰; Perner, Anders⁵¹; Puskarich, Michael⁵²; Roberts, Jason⁵³; Schweickert, William⁵⁴; Seckel, Maureen⁵⁵; Sevransky, Jonathan⁵⁶; Sprung, Charles L.⁵⁷; Welte, Tobias⁵⁸; Zimmerman, Janice⁵⁹; Levy, Mitchell⁶⁰. *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021*. *Critical Care Medicine* 49(11):p e1063-e1143, November 2021. | DOI: 10.1097/CCM.0000000000005337



PANEL DI ESPERTI



Coordinatore del panel

Antonino Giarratano

Comitato Tecnico Scientifico

Antonino Giarratano, Andrea Cortegiani, Chiara Cadeddu, Cosimo Savoia, Mariachiara Ippolito

Panel di esperti

Matteo Bassetti, Mario Calci, Fabio Causin, Antonella Cotoia, Abele Donati, Marco Falcone, Carla Fontana, Francesco Forfori, Massimo Girardis, Paolo Groff, Francesco Luzzaro, Marianna Meschiari, Gianpaola Monti, Daniela Pasero, Federico Pea, Francesco Rocco Pugliese, Gian Maria Rossolini, Maurizio Sanguinetti, Francesco Scaglione, Stefania Stefani, Marcello Tavio, Pierluigi Viale

Responsabile metodologia e Evidence

Review Team

Chiara Cadeddu

Evidence Review Team

Cosimo Savoia, Mariachiara Ippolito

Revisori esterni

Massimo Antonelli
Simone Piva

Segreteria tecnico-scientifica

Cristina Cacciagrano, Ufficio Ricerca Clinica SIAARTI

Segreteria organizzativa

Mandragora Srl

Massimo Antonelli ✦, Dipartimento Scienze dell'emergenza, anestesilogiche e della rianimazione, Unità Operativa Complessa Anestesia, Rianimazione, Terapia Intensiva e Tossicologia Clinica, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma;

Matteo Bassetti ✦, Dipartimento di scienze della salute – DISSAL, Università di Genova, Genova;

Chiara Cadeddu §, Erasmus School of Health Policy and Management, Erasmus University Rotterdam (Paesi Bassi);

Mario Calci ✦, Dipartimento di Emergenza, Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine;

Fabio Causin ✦, UOC Pronto soccorso, AULSS2 Veneto;

Andrea Cortegiani ✦, Dipartimento di Discipline di Medicina di Precisione in Area Medica Chirurgica e Critica. Università degli Studi di Palermo. UOC Anestesia Rianimazione e Terapia Intensiva. AOU Policlinico Paolo Giaccone, Palermo;

Antonella Cotoia ✦ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, UOC Anestesia e Rianimazione, Azienda Universitario Ospedaliera di Foggia, Foggia;

Abele Donati ✦, Università Politecnica delle Marche - Dip. Scienze Biomediche e Sanità Pubblica; AOU delle Marche - Clinica di Anestesia e Rianimazione Generale Respiratoria e del Trauma Maggiore, Ancona;

Marco Falcone ✦, U.O. di Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa;

Carla Fontana ✦, UOC Microbiologia e Banca Biologica Istituto Nazionale per le Malattie infettive "L. Spallanzani" IRCCS Roma;

Francesco Forfori ✦, Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare ed Area Critica, Università di Pisa;

Antonino Giarratano ✦, Dipartimento di Discipline di Medicina di Precisione in Area Medica Chirurgica e Critica. Università degli Studi di Palermo. UOC Anestesia Rianimazione e Terapia Intensiva. AOU Policlinico Paolo Giaccone, Palermo;

Massimo Girardis ✦, Dipartimento di Anestesia e Terapia Intensiva, Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena e Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia;

Paolo Groff ✦, Pronto soccorso, Ospedale S. Maria della Misericordia, Azienda Ospedaliera di Perugia, Perugia;

Mariachiara Ippolito ✦, Azienda Ospedaliera Policlinico Paolo Giaccone Palermo;

Francesco Luzzaro[♦], Microbiologia medica, Ospedale A. Manzoni, Azienda Socio Sanitaria Territoriale, Lecco;

Marianna Meschiari[■], Clinica di Malattie infettive e Tropicali, AOU di Modena, Università di Modena e Reggio Emilia;

Gianpaola Monti⁺, S.C. Anestesia e Rianimazione dei Trapianti Dipartimento Chirurgico Polispecialistico, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano;

Daniela Pasero⁺, Dipartimento di Emergenza, SCU Anestesia, Terapia Intensiva Multidisciplinare, Rianimazione e Terapia Antalgica, PO Alghero, ASL1 Sassari / Università degli Studi di Sassari, Sassari;

Simone Piva⁺, Dipartimento di Specialità Mediche e Chirurgiche, Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica, Università degli studi di Brescia, Brescia; Dipartimento di Emergenza, Ospedale Universitario Spedali Civili, Brescia, Italia;

Federico Pea⁺, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna, Bologna; Unità di Farmacologia Clinica, IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna, Bologna;

Francesco Rocco Pugliese[⌘], S.C. Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza Ospedale Sandro Pertini, Roma;

Gian Maria Rossolini^{†;♦}, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Firenze; SOD Microbiologia e Virologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze;

Maurizio Sanguinetti^{*}, Dipartimento di Scienze di Laboratorio ed Ematologiche, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli;

Cosimo Savoia[§], Dipartimento di Scienze della vita e sanità pubblica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;

Francesco Scaglione[♦], SC Analisi Chimico-Cliniche e microbiologia ASST GOM Niguarda, Scuola di Specializzazione in Farmacologia e tossicologia clinica, Università degli studi di Milano;

Stefania Stefani^{*}, Dipartimentodi Scienze Biomediche e Biotecnologiche e Policlinico Universitario Rodolico-San Marco; Università di Catania, Catania;

Marcello Tavio[■], Dipartimento Gastroenterologico e dei trapianti - Azienda Ospedaliero Universitaria della Marche – Ancona;

Pierluigi Viale⁺, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna; Unità Operativa di Malattie Infettive , IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna;

✦ Rappresentante Società Italiana Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva – SIAARTI; Laurea in Medicina e Chirurgia, Specializzazione Anestesia, Rianimazione e Terapia intensiva del dolore

⌘ Società Italiana di Medicina di Emergenza Urgenza SIMEU, Laurea in Medicina e Chirurgia

✦ Società Italiana di Terapia Antinfettiva SITA, Laurea in Medicina e Chirurgia, Specializzazione in Malattie Infettive e Tropicali

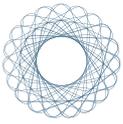
■ Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali SIMIT, Laurea in Medicina e Chirurgia, Specializzazione in Malattie Infettive e Tropicali

◆ Associazione Microbiologi Clinici Italiani ETS; Laurea In Medicina e Chirurgia

✦ Società Italiana di Microbiologia (SIM); Laurea In Medicina e Chirurgia

◆ Società Italiana Farmacologia; Laurea in Farmacologia

§ Laurea in Medicina e Chirurgia, Specializzazione Scienze biomediche e Sanità Pubblica



METODOLOGIA

Le linee guida di seguito presentate sono state elaborate secondo il metodo GRADE[1] (Grading of Recommendations of Assessment Development and Evaluations) in osservanza di quanto previsto dal Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica pubblicato dal Centro nazionale per l'eccellenza clinica, la qualità e la sicurezza delle cure, al fine di valutare:

- a) se esistono evidenze per rispondere a ogni quesito;
- b) l'efficacia dell'intervento;
- c) la certezza delle prove a supporto;
- d) l'applicabilità dell'intervento.

La qualità delle prove è espressa come grado di fiducia nella stima dell'effetto. Dalla fiducia nelle prove deriva la fiducia che gli effetti attesi sul paziente possano esser prodotti dall'applicazione della raccomandazione.

Composizione del panel

Il gruppo di lavoro è composto da persone con competenze in anestesia e rianimazione, emergenza-urgenza, microbiologi, infettivologi e farmacologi.

Gli esperti nominati dalla Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI) sono stati selezionati sulla base della comprovata esperienza clinica, professionale e/o scientifica.

Le altre figure professionali sono state coinvolte attraverso le società scientifiche nazionali di riferimento accreditate presso il Ministero della Salute ai sensi della Legge 8 marzo 2017, n. 24, Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie.

Nello specifico, in data 08.03.2021 SIAARTI ha inoltrato formale richiesta di partecipazione ai lavori di stesura, chiedendo la nomina di fino a 4 esperti, ai presidenti delle seguenti società scientifiche:

- AMCLI ETS, Associazione Microbiologi Clinici Italiani ETS
- SIM, Società Italiana di Microbiologia
- SIMEU, Società Italiana di Medicina di Emergenza Urgenza
- SIMIT, Società Italiana di Malattie Infettive e tropicali
- SITA, Società Italiana di Terapia Antinfettiva
- SIF, Società Italiana Farmacologia

Tutte le società invitate hanno aderito al progetto, nominando dei delegati con comprovata esperienza clinica, professionale e/o scientifica.

Inoltre, SIAARTI ha individuato delle figure tecnico-scientifiche a supporto del processo e degli esperti. Nello specifico:

- la metodologa, incaricata di seguire e garantire l'iter metodologico del presente documento è stata selezionata sulla base delle specifiche competenze, meglio specificate nel curriculum vitae;
- gli esperti coinvolti nell'Evidence Review Team (ERT) previa valutazione dei titoli e delle competenze. Tutti gli esperti del ERT hanno comprovata esperienza come literature search specialist, nella ricerca e valutazione delle evidenze.
- revisori esterni con comprovata esperienza nella tematica e nell'applicazione della metodologia clinica.

Infine, al fine di garantire il corretto svolgimento dell'intera linea guida è stato nominato un Comitato Tecnico- Scientifico composto dai coordinatori del panel, un esperto del panel (con consolidata esperienza nelle revisioni sistematiche della letteratura e della tematica trattata nella presente linea guida), la metodologa, uno literature search specialist e il presidente SIAARTI.

Popolazione target della linea guida

Paziente critico adulto (età >18 anni). Sono state escluse la popolazione pediatrica, neonatale.

Utilizzatore target della linea guida

Gli utilizzatori target della presente linea guida sono specialisti in anestesia-rianimazione, specialisti in medicina d'emergenza e urgenza, microbiologi, infettivologi e farmacologi.

Interazione del panel e processi decisionali

In occasione del primo incontro collegiale del panel, svoltosi il 12.03.2021 agli esperti è stato presentato l'iter metodologico secondo quanto previsto dal Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG) e si è svolto uno scoping workshop sulla base degli obiettivi del seguente documento. L'incontro e la discussione sono stati coordinati dal Prof. Antonino Giarratano.

Al termine dell'incontro gli esperti hanno espresso all'unanimità l'accordo per la formulazione della PICO question 1.

Il quesito è stato formulato secondo il modello PICO (Population, Intervention, Comparators, Outcome):

- **Population:** popolazione di pazienti adulti (≥ 18 aa) con sepsi/emocoltura positiva;
- **Intervention:** applicazione di test rapidi (fenotipici e/o molecolari) di emocoltura;
- **Comparator:** confronto con test microbiologici gold standard di emocoltura;
- **Outcome:** esiti riguardanti la corretta identificazione microbica, determinazione della sensibilità e resistenza batterica agli antibiotici (per adeguamento della terapia empirica e inizio di terapia mirata) dei microrganismi patogeni responsabili della condizione di sepsi.

Per la PICO è stata effettuata una ricerca sistematica della letteratura. Dopo una prima fase di screening per titoli/abstract e full text della letteratura emersa (*Allegato 1*) è stata predisposta la fase di revisione e grading della letteratura.

Il panel di esperti, previa presa visione dei risultati del GRADE ha strutturato la raccomandazione e relativo razionale.

Dal 16/05/2024 al 06/06/2024 il panel di esperti ha espresso, mediante form online (<https://it.eu.surveymonkey.com/r/LJZGVBH>), il proprio grado di accordo rispetto alla raccomandazione.

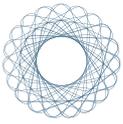
L'opinione è stata espressa usando una scala Likert, ordinale, secondo il metodo UCLA-RAND. Esso consiste in una votazione anonima su piattaforma online nella quale ogni componente del panel, dopo aver valutato singolarmente e collegialmente la letteratura disponibile, è chiamato ad esprimere un giudizio di appropriatezza (appropriato, non appropriato, incerto), tramite un punteggio da 1 a 9, per ogni questione clinica posta, dove i voti compresi nell'intervallo 1-3 indicano inappropriata, tra 4-6 incertezza e 7-9 giudicano appropriato l'intervento in causa.

La scala Likert è stata suddivisa in 3 sezioni: 1-3 implicava rifiuto/disaccordo ("non appropriato"); 4-6 implicava "incertezza"; 7-9 implicava condivisione/supporto ("appropriatezza")³. Al primo round di votazione, vi era la possibilità di inserire commenti o annotazioni come testo libero.

I criteri per il consenso utilizzati e stabiliti a priori consistevano:

- 1) almeno il 75% dei rispondenti assegnavano uno score nei punteggi 1-3, 4-6, o 7-9, che significava rifiuto o condivisione dello statement, rispettivamente;
- 2) la mediana del punteggio si trovava all'interno dello stesso range.

Il tipo di consenso è stato determinato dal posizionamento della mediana.



Gli esiti dei risultati della votazione sono riportati nell'*Allegato 2*.

La raccomandazione ha raggiunto il 100% di accordo del panel nel range IQR 7-9 (Agreement circa la formulazione della raccomandazione).

Revisione sistematica

Maggiori dettagli circa la revisione sistematica e la formulazione della PICO, data la specificità, sono riportati nell'introduzione della sintesi delle evidenze. Le search strategy è riportata nell'*Allegato 1*.

Revisione esterna

Una versione draft della linea guida è stata inviata a due revisori esterni per una revisione del contenuto e, in particolare, dell'interpretazione delle prove a supporto delle raccomandazioni nonché per revisionarne l'approccio metodologico.

L'obiettivo della revisione è quello di migliorare la qualità delle linee guida, di raccogliere feedback sulla versione preliminare delle raccomandazioni e di valutare applicabilità e fattibilità delle evidenze.

Il CTS ha chiesto ai revisori esterni di indicare, mediante un form, le osservazioni e/o commenti circa la presente bozza di documento.

Le osservazioni pervenute dal primo revisore, circa richiesta di maggiore chiarezza su obiettivi della linea guida, la formulazione delle raccomandazioni/statement di buona pratica clinica e la sintesi delle evidenze, sono state tutte recepite dal panel che ha provveduto a integrare/modificare quanto richiesto.

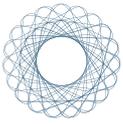
TABELLA RACCOMANDAZIONI

PICO 1 - È utile ridurre il TAT diagnostico attraverso test rapidi (fenotipici e/o molecolari) per la determinazione della precisa identificazione microbica, della sensibilità e della resistenza batterica agli antibiotici, al fine di adeguare la terapia empirica e iniziare una terapia mirata al microrganismo?

1.1

Nell'ottica di determinare la precisa identificazione microbica, della sensibilità e della resistenza batterica agli antibiotici, e al fine di adeguare la terapia empirica e iniziare una terapia mirata al microrganismo, il panel di esperti suggerisce l'utilizzo dei test laboratoristici rapidi per ridurre il turnaround time (TAT) di identificazione dei patogeni e di antibiotico-suscettibilità rispetto alle metodiche convenzionali.

Raccomandazione debole a favore. Certezza delle prove: molto bassa.



TAT DIAGNOSTICO ATTRAVERSO TEST RAPIDI

I quesiti fondamentali sono stati formulati secondo il sistema PICO (Population, Intervention, Comparators, Outcome):

Population: popolazione di pazienti adulti (≥ 18 aa) con sepsi/emocoltura positiva;

Intervention: applicazione di test rapidi (fenotipici e/o molecolari) di emocoltura;

Comparator: confronto con test microbiologici gold standard di emocoltura;

Outcome: esiti riguardanti la corretta identificazione microbica, determinazione della sensibilità e resistenza batterica agli antibiotici (per adeguamento della terapia empirica e inizio di terapia mirata) dei microrganismi patogeni responsabili della condizione di sepsi.

Ogni outcome è stato classificato come non importante, importante o chiave. Gli outcomes importanti e chiave sono quelli più importanti al fine di definire la qualità complessiva delle evidenze e l'equilibrio tra i benefici e i rischi (ad es. mortalità e morbilità).

Revisione sistematica

Le linee guida e le revisioni sistematiche sono state individuate consultando i principali database di ricerca (Pubmed, SCOPUS) (Allegato 1). I componenti del gruppo di sviluppo (CC, CS, MI) hanno ampliato la strategia di ricerca a studi sistematici aggiornati. La strategia di ricerca è stata aggiornata al 01/07/2023. Gli studi includibili sono: gli studi primari di tipo sperimentale o analitico (trials randomizzati controllati, studi osservazionali analitici), revisioni sistematiche e meta-analisi. Gli studi di tipo primario di tipo analitico e/o sperimentale sono stati presi in considerazione in quanto riportanti i risultati in termini quantitativi (al fine della valutazione degli outcome) e che, grazie al loro disegno di studio, consentono il confronto tra intervento e confronto. Le revisioni sistematiche e le meta-analisi sono stati incluse eventualmente andando ad estrarre gli studi primari inclusi. I relativi studi sono stati analizzati nel testo integrale per valutare qualità e inclusione in base ai quesiti fondamentali. La valutazione del Risk of Bias è stata effettuata mediante lo strumento RoB 2.0 [1] per gli RCT e ROBINS-E [2] per gli studi osservazionali.

Criteri di inclusione:

- Tipo di Pazienti. Sono stati considerati pazienti adulti (età pari o superiore a 18 anni) affetti da sepsi o con sospetta sepsi e correlata emocoltura positiva.
- Tipo di intervento. Sono stati esaminati i test rapidi di tipo fenotipico (analisi delle caratteristiche morfologiche, fenotipiche e metaboliche, analisi sierologica, analisi chemiotassonomica, fingerprinting fisiologici e proteici) e/o molecolare (come test rapidi Lateral Flow e i test per il sequenziamento di RNA, genomi o metagenomi basati su PCR, qPCR o altri metodi a risposta rapida).
- Tipo di confronto. Sono stati presi in considerazione i test microbiologici gold standard (tecniche manuali, con piastre Petri, a microscopi e contacolonie automatici).
- Tipo di outcomes. Sono stati selezionati gli esiti riguardanti la corretta identificazione microbica, determinazione della sensibilità e resistenza batterica agli antibiotici (per adeguamento della terapia empirica e inizio di terapia mirata) dei microrganismi patogeni responsabili della condizione di sepsi.
- Tipi di studi. Gli studi di tipo primario di tipo analitico e/o sperimentale sono stati presi in considerazione in quanto riportanti i risultati in termini quantitativi (al fine della valutazione degli outcome) e che,

grazie al loro disegno di studio, consentono il confronto tra due o più interventi (ad es. test rapido vs test gold standard). Le revisioni sistematiche e le metanalisi sono stati incluse andando ad estrarre gli studi primari inclusi. Non sono state imposte restrizioni relative a lingua, data di pubblicazione o stato.

Criteri di esclusione:

- Studi che coinvolgono popolazioni pediatriche e/o pazienti misti (pediatrici e adulti), pazienti non affetti da sepsi o con emocoltura negativa alla presenza di microrganismi.
- Studi che non prevedono l'utilizzo di test rapidi di tipo fenotipico e/o molecolare volti ad identificare microrganismi nel plasma ematico e la sensibilità a specifici antibiotici.
- Studi che non prevedono il confronto tra l'utilizzo di test rapidi di tipo fenotipico e/o molecolare e l'utilizzo di test gold standard per l'identificazione di eventuali specie microbiologiche nel plasma ematico.

Dalla revisione della letteratura sono emerse 115 evidenze dal database PubMed e 160 evidenze da una ricerca sul database Scopus che sono state sottoposte al vaglio degli esaminatori. Di queste, sono state inclusi 31 articoli, successivamente analizzati. (Allegato 1- Prisma Flow)

La precisione degli studi risulta elevata grazie al numero elevato di pazienti complessivamente presi in esame (n=1090), nonostante l'elevata eterogeneità di tipologie di intervento considerate; la consistenza risulta non elevata, in quanto non è possibile dedurre dall'utilizzo di una misura di outcome di tipo descrittiva (quale mediana e range interquartile) un valore quantitativo riassuntivo di un insieme di evidenze: in numerosi studi i risultati sono riportati sottoforma di mediana e range interquartile, misure che, pur essendo statistiche descrittive importanti, potrebbero non essere direttamente utilizzabili in una metanalisi, poiché non forniscono informazioni sulle distribuzioni dei dati né sulla variabilità dei dati nei diversi studi; il livello di generalizzabilità risulta molto basso, dato che in numerosi studi non sono riportati i dati demografici dei pazienti presi in esame.

Come mostrato successivamente, tutti gli studi riportano le misure di outcome non come misure di associazione, ma principalmente come mediana e range interquartile associati individualmente a intervention e comparison. Per tale motivo, quindi, in molti casi la mancanza di associati dati grezzi che consentano il calcolo della misura di associazione non ha consentito la conduzione della meta-analisi e la ricerca dei publication bias per specifici interventi.

Di conseguenza si procede a riportare i risultati delle evidenze in modo narrativo, in aggiunta alla valutazione in base al metodo GRADE.

Tra gli studi riguardanti i test rapidi basati sulla metodica MALDI-TOF/MS confrontati con le metodiche standard, lo studio di Angeletti [3], in cui sono considerati pazienti adulti affetti da sepsi, confronta i TAT per l'identificazione dei patogeni e per suscettibilità agli antibiotici, riportando:

- Per i patogeni Gram-positivi: TAT-ID pre-MALDI-TOF 53.0 ± 30.9 ore e TAT-ID post-MALDI-TOF 3.7 ± 2.8 ore; TAT-AST pre-MALDI-TOF 53.0 ± 30.9 ore e TAT-AST post-MALDI-TOF 51.2 ± 20.5 ore
- Per i patogeni Gram-negativi: TAT-ID pre-MALDI-TOF 27.2 ± 6.3 ore e TAT-ID post-MALDI-TOF 3.8 ± 1.9 ore; TAT-AST pre-MALDI-TOF 50.6 ± 19.9 ore e TAT-AST post-MALDI-TOF 50.1 ± 22.9 ore
- Per i patogeni anaerobi: TAT-ID pre-MALDI-TOF 71.5 ± 146.6 ore e TAT-ID post-MALDI-TOF 3.4 ± 1.9 ore

Lo studio di Roncarati et al. [4] (in cui non è conosciuta l'età della popolazione) confronta i TAT ottenuti dalla metodica MALDI-TOF/MS per l'identificazione microbica in combinazione con il saggio di idrolisi antimicrobica a base di ceftriaxone (CTX) e ertapenem (ERT) e i TAT derivati dai metodi di routine, ovvero coltura ematica con l'utilizzo del test VITEK2 per valutare la suscettibilità antimicrobica. La combinazione MALDI-TOF + saggio di idrolisi rendeva un TAT per la suscettibilità agli antibiotici di 140 minuti, con SD pari a 10.3 minuti, mentre i metodi di routine rendevano 33h, con una SD di 0.27h; la differenza tra i due TAT riguardanti la suscettibilità agli antibiotici è risultata statisticamente significativa ($p < 0.0001$).

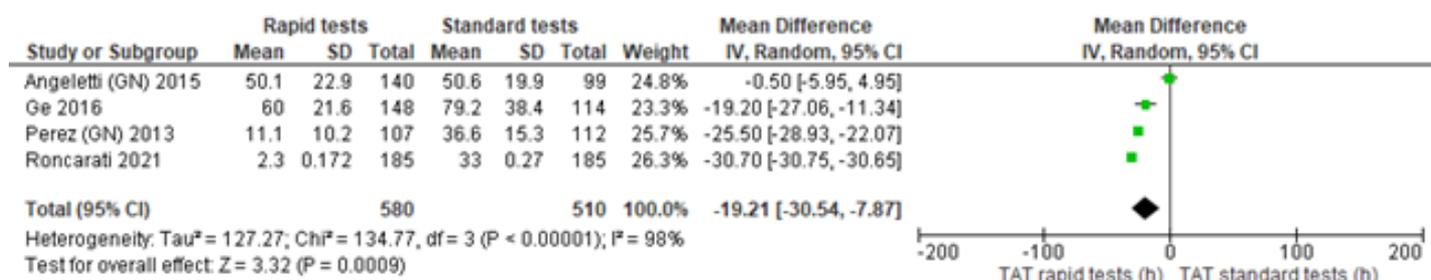


Nello studio di Perez et al. [5] il tempo medio compreso tra la coltura ematica all'identificazione della specie e suscettibilità antimicrobica è stato di $47,1 \pm 13,7$ ore per il gruppo di studio pre-intervento rispetto a $24,4 \pm 11,4$ ore per il gruppo di studio con intervento ($p < 0,001$). Il tempo medio per l'identificazione degli organismi Gram-negativi è risultato significativamente più lungo nel gruppo pre-intervento rispetto al braccio di intervento ($36,6 \pm 15,3$ ore rispetto a $11,1 \pm 10,2$ ore, rispettivamente; $p < 0,001$).

Per quanto riguarda lo studio di Ge et al. [6] (in cui il campione considerato nel gruppo di applicazione della metodica MALDI-TOF/MS aveva un'età di 66.7 ± 14.5 anni, mentre il campione del gruppo delle metodiche routinarie aveva un'età di 64.9 ± 17.3 anni) il TAT riportato nel gruppo di applicazione della metodica MALDI-TOF/MS era di 2.5 ± 0.9 giorni (60 ± 21.6 ore) e il TAT riportato nel gruppo delle metodiche routinarie era di 3.3 ± 1.6 giorni (79.2 ± 38.4 ore), con differenza statisticamente significativa tra i 2 gruppi ($p < 0.05$).

Poiché la tipologia di dati sopra-riportati riguardanti il TAT per l'antibiotico-suscettibilità consente la conduzione di una meta-analisi che assuma come misura dell'effetto la differenza delle medie (mean difference, MD) ottenute dal gruppo di intervento e quello di controllo (dove non disponibili dei TAT per tutte le tipologie di patogeni di natura batterica o disponibili più versioni di TAT, sono stati considerati i TAT per i Gram-negativi, in quanto più lunghi rispetto ai quelli dei Gram-positivi per motivi tecnici).

Study or subgroup	Rapid tests			Standard tests			Main difference	
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV, Random, 95%CI
Angeletti [3]	50.1	22.9	140	50.6	19.9	99	24.8%	-0.50[-5.95, 4.95]
Ge et al. [6]	60	21.6	148	79.2	38.4	114	23.3%	-19.20 [-27.06, -11.34]
Perez et al. [5]	11.1	10.2	107	36.6	15.3	112	25.7%	-25.50 [-28.93, -22.07]
Roncarati et al. [4]	2.3	0.172	185	33	0.27	185	26.3%	-30.70 [-30.75, -30.65]
T o t a l [95%CI]			580			510	100%	-19.21 [-30.54, -7.87]



Si può osservare dal Forest plot che vi è una differenza a favore dei test rapidi (-19.21 ore, con 95%CI $[-30.54, -7.87]$) e una eterogeneità "between studies" misurata mediante l'indice I² del 98%.

Di seguito verranno riportati in forma narrativa gli studi che hanno considerato come intervento la metodica MALDI-TOF/MS e come comparatore le metodiche routinarie.

Nello studio di Tsai et al. [7] prevedeva l'utilizzo della metodica MALDI-TOF confrontata con metodiche di routine laboratoristiche per l'identificazione dei patogeni e dalla analisi effettuate è scaturito che la differenza di turnaround time (TAT) può superare le 20.5-21 ore.

Lo studio di Sakarikou et al. [8] ha considerato come intervento l'utilizzo del MALDI-TOF/MS per l'identificazione dei patogeni e l'aggiunta dell'utilizzo di AST N-202 cards nello strumento Vitek 2. La popolazione considerata presenta un'età ignota. Il TAT differenziale di antibiotico-suscettibilità riportato in questo studio tra i test rapidi di AST e i test routinari di AST variano tra 5 a 11 h (Δ TAT = 8 h, $p < 0.00001$). Nello studio di Mauri et al. [9] la durata media complessiva del TAT è diminuita significativamente (da 83,1 ore a 61,4 ore), specialmente nel caso dei batteri Gram-negativi (da 80,4 ore a 56,7 ore) e per i batteri Gram-positivi (da 85,6 ore a 65,9 ore). Anche in questo caso l'intervento contro il comparatore è dato dalla metodica MALDI-TOF/MS vs metodi di routine e la popolazione in studio presenta un'età ignota.

Ha et al. [10] ha previsto l'utilizzo della metodica MALDI-TOF/MS per l'identificazione dei patogeni in associazione con la metodica Vitek per la valutazione dell'antibiotico-suscettibilità comparata con le pratiche routinarie di laboratorio. Il tempo medio di completamento per il metodo convenzionale nel periodo di cinque mesi è stato di 5.691 minuti (3,95 giorni), mentre l'approccio rapido all'identificazione utilizzando il nuovo metodo di incubazione a breve termine ha prodotto risultati in 3.722 minuti (2,58 giorni), rappresentando una differenza media di 1.366 minuti (1,37 giorni).

Nello studio di Lin et al. [11], che prevedeva il confronto MALDI-TOF/MS vs metodi di routine in una popolazione con età ignota, al momento dello sviluppo di MALDI-TOF MS il tempo di esecuzione per l'identificazione microbiologica si è ridotto a circa 25 ore.

Anche Jamal et al. [12] ha considerato il confronto MALDI-TOF/MS vs metodi di routine in una popolazione con età ignota e ha dimostrato che il sistema MALDI-TOF ha ottenuto buoni risultati fornendo una diagnosi precoce che si è tradotta in un notevole abbreviamento del tempo di completamento, inferiore a 35 minuti rispetto a almeno 36 ore nei metodi di routine.

Schneiderhan et al. [13] (anch'esso MALDI-TOF/MS vs metodi di routine e popolazione con età ignota) hanno osservato che l'introduzione dell'incubazione continua di coltura batterica e dell'analisi MALDI-TOF a lotti ha portato a una riduzione del tempo di attesa di 53,8 ore.

L'articolo di Lagacé-Wiens et al. [14] ha riportato che il tempo medio di completamento per l'identificazione convenzionale è stato di 40,9 ore (intervallo di confidenza al 95% [CI], da 34,8 a 46,9 ore), mentre quello per l'identificazione tramite MALDI-TOF è stato di 14,4 ore (CI al 95%, da 9,0 a 19,7 ore), $P < 0,0001$ nella situazione più pratica in cui gli organismi con punteggi di identificazione insufficienti, le culture polimicrobiche e i membri del gruppo *S. mitis* continuavano a richiedere un'identificazione convenzionale o un'identificazione da subculture. L'intervento contro il comparatore è sempre dato dalla metodica MALDI-TOF/MS vs metodi di routine e la popolazione in studio presenta ancora un'età ignota.

Lo studio di Gonzales et al. [15] prende in considerazione un gruppo di pazienti affetti da sepsi di età ignota e confronta i TAT per l'identificazione dei patogeni, riportando:

- Per i batteri anaerobi: TAT-ID pre-MALDI-TOF 66.1 h (IQR: 45.1-87.1) e TAT-ID post-MALDI-TOF 42.8 h (24.3-61.3). La differenza tra i due gruppi risulta statisticamente significativa ($p < 0.0003$)
- Per i miceti: TAT-ID pre-MALDI-TOF 55.7 h (26.2-85.2) e TAT-ID post-MALDI-TOF 29.6 h (17.8-41.4). La differenza tra i due gruppi risulta statisticamente significativa ($p < 0.0003$)
- Per i patogeni appartenenti alla famiglia delle Enterobacteriaceae: TAT-ID pre-MALDI-TOF 51.0 h (38.2-63.8) e TAT-ID post-MALDI-TOF 28.3 (19.3-37.3). La differenza tra i due gruppi risulta statisticamente significativa ($p < 0.0003$)
- Per i Gram-negativi non fermentanti: TAT-ID pre-MALDI-TOF 53.6 h (28.1-79.1) e TAT-ID post-MALDI-TOF 28.6 h (16.3-40.9). La differenza tra i due gruppi risulta statisticamente significativa ($p < 0.0003$)

Lo studio di Boattini et al. [16] (sempre valutando MALDI-TOF/MS vs metodi di routine e popolazione con età ignota) riporta il "Time to Results" (TtR), definito come il tempo tra l'inizio del processamento di colture ematiche positive e la disponibilità di risultati dal flusso di lavoro convenzionale o quello rapido.



Studio	Intervento	Comparatore	Differenza di Turnaround Time (TAT)
Tsai et al. [7]	MALDI-TOF/MS	Metodi di routine	Differenza TAT può superare le 20.5-21 ore
Sakarikou et al. [8]	MALDI-TOF/MS + AST N-202 cards	Metodi di routine	Δ TAT = 8 h, $p < 0.00001$ (5-11 ore)
Mauri et al. [9]	MALDI-TOF/MS	Metodi di routine	TAT medio diminuito da 83,1 ore a 61,4 ore (Gram-negativi: da 80,4 a 56,7 ore, Gram-positivi: da 85,6 a 65,9 ore)
Ha et al. [10]	MALDI-TOF/MS + Vitek	Metodi di routine	Differenza media di 1.366 minuti (1,37 giorni) (da 5.691 minuti a 3.722 minuti)
Lin et al. [11]	MALDI-TOF/MS	Metodi di routine	Tempo di esecuzione ridotto a circa 25 ore

In conclusione, le evidenze riscontrate riguardanti il MALDI-TOF/MS sono in numero esiguo, con un outcome riportato non in maniera omogenea. Per quanto concerne i disegni di studio, tutti gli studi considerati sono di tipo osservazionale; quindi, partono con un basso livello di qualità a priori. Il rischio di bias complessivo delle evidenze valutate è in generale moderato/alto, come si può dedurre dalla tabella a destra.

Per quanto riguarda gli interventi rappresentati da test rapidi basati su tecniche di rilevamento di DNA dei patogeni confrontati con le metodiche standard, questi sono inclusi in diversi studi: Lin et al. [17] considera pazienti adulti e riporta il Δ TAT di identificazione dei patogeni tra il gruppo sottoposto a metodiche basate sulla tecnologia digital droplet PCR (ddPCR) e quello sottoposto a metodiche routinarie: la differenza dei due valori mediani di TAT è di 4 giorni, con un $p < 0,0001$.

Nello studio di Tissari et al. [18] sono riportati i dati riguardanti il TAT-ID in popolazione dall'età sconosciuta e in cui è stata messa a confronto la metodica PCR con le pratiche routinarie per l'identificazione di patogeni. In particolare, il valore mediano della differenza di TAT nei due gruppi è stato di 18 ore e 19 minuti, con un range che variava da 17 ore e 29 minuti fino a 43 ore e 8 minuti.

L'articolo di Zheng et al. [19] considera, in un gruppo di soggetti adulti, l'applicazione di una metodica di ddPCR confrontata con le tecniche routinarie laboratoristiche per l'identificazione dei patogeni. Il tempo

Study	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Angeletti 2015	+	+	+	X	-	+	+	+
Roncarati 2021	X	-	?	X	-	+	-	-
Perez 2013	+	+	+	X	-	+	-	-
Ge 2016	-	-	X	X	-	-	-	-
Tsai 2021	-	+	?	+	!	X	X	-
Sakarikou 2018	X	+	?	X	-	X	?	X
Mauri 2017	-	X	?	-	!	X	?	X
Ha 2018	-	+	?	X	!	X	?	X
Lin 2018	X	!	?	X	-	X	?	X
Jamal 2013	-	-	?	-	-	X	?	X
Schneiderhan 2013	!	!	?	X	X	X	?	!
Lagacé-Wiens 2012	!	X	?	X	X	X	?	X
Gonzales 2016	!	X	?	X	-	X	?	X
Boattini 2021	-	-	?	X	-	X	?	-

Domains:
D1: Bias due to confounding.
D2: Bias arising from measurement of the exposure.
D3: Bias in selection of participants into the study (or into the analysis).
D4: Bias due to post-exposure interventions.
D5: Bias due to missing data.
D6: Bias arising from measurement of the outcome.
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement
! Very high
! Some concerns
+ Low
? No information

medio di completamento per il test ddPCR è stato di $4,2 \pm 0,51$ ore, il quale è stato notevolmente più breve rispetto a quello del metodo di coltura del sangue ($90,6 \pm 10,9$ ore, $p < 0,01$).

Lo studio di Quiles et al. [20] si è incentrato su una popolazione di pazienti con sepsi avente età 32.2 ± 24.9 anni. Anche in questo caso l'intervento è rappresentato dall'utilizzo della rt-PCR per l'identificazione dei patogeni responsabili dello stato di sepsi e il comparatore dall'utilizzo di metodi di routine. Sono stati considerati 3 diversi tipi di TAT:

- "Time to Positivity" (TTP): corrisponde al tempo di incubazione necessario per la crescita microbica nel sistema BACTEC per determinare la positività; per il gruppo di controllo è pari a 14.53 ± 0.4 ore (media \pm DS), mentre per il gruppo di intervento è di 13.38 ± 0.427 ore.
- TAT1: tempo tra la determinazione della positività della coltura e la segnalazione dei risultati di identificazione del patogeno isolato e resistenza agli antibiotici utilizzando il test molecolare; per il gruppo di controllo è pari a 10.08 ± 0.16 ore (media \pm DS), mentre per il gruppo di intervento è di 19.34 ± 0.192 ore.
- TAT2: tempo tra la determinazione della positività della coltura e la segnalazione dei risultati di identificazione del patogeno isolato e resistenza agli antibiotici utilizzando metodi microbiologici convenzionali; per il gruppo di controllo è pari a 48.22 ± 0.921 ore (media \pm DS), mentre per il gruppo di intervento è di 48.16 ± 1.079 ore.

Anche lo studio di Gupta et al. [21] considera, in un gruppo di soggetti adulti, l'applicazione di una metodica di PCR confrontata con le tecniche routinarie laboratoristiche per l'identificazione dei patogeni. La media del tempo di positività per la coltura automatizzata del sangue è stata di 12-48 ore, mentre quella per la PCR è stata di circa 4 ore.

Nello studio di Farina et al. (Farina_b) [22] (in cui la popolazione valutata presenta età ignota) la metodica PCR è stata utilizzata la tecnica della PCR per valutare l'identificazione dei funghi e confrontare il tempo di risposta (TAT) con quello ottenuto mediante metodi convenzionali di identificazione micotica. In questo studio, il tempo impiegato per passare dal recupero dei campioni di sangue all'identificazione tramite il MycArray Yeast ID è stato di sole 6 ore, notevolmente più rapido rispetto ai tempi richiesti dai metodi convenzionali di isolamento (18-72 ore) e identificazione (8-48 ore).

L'articolo di S. H. MacVane and F. S. Nolte et al. [23], che invece investiga una popolazione di adulti, prevede il confronto tra l'applicazione della combinazione data dal pannello di identificazione rapida delle colture ematiche mediante PCR multiplex (BCID) + intervento di gestione degli antimicrobici (ASP) e le metodiche convenzionali laboratoristiche. Il TAT-ID mediano nel gruppo di intervento è di 17.2 ore (con un range interquartile di 13.3–24.8) contro quello del gruppo del comparatore pari a 57.4 ore (42.5–68.5 ore), con una differenza tra i due gruppi statisticamente significativa ($p < 0.001$); il TAT-AST mediano nel gruppo di intervento è di 64.4 ore (58.6–78.1 ore) contro quello del gruppo del comparatore pari a 64.4 ore (57.4–70.6 ore), con una differenza tra i due gruppi statisticamente significativa ($p = 0.03$).

Lo studio di Sparks et al. [24] valuta l'applicazione della PCR multiplex BCID2 panel ad una popolazione dall'età ignota confrontata con le metodiche convenzionali. Sono stati calcolati diversi TAT:

- TAT di analisi del campione (calcolato tra la raccolta del campione e positività dell'emocoltura): sia per il gruppo valutato mediante le metodiche convenzionali sia per il gruppo sottoposto a BCID2 è pari a 23.12 ore (con IQR: 10.02–112.71).
- TAT-ID batterico (calcolato tra la raccolta del campione e l'identificazione della specie patogena batterica): per il gruppo valutato mediante le metodiche convenzionali è pari a 38.23 ore (17.13–135.57), mentre per quello sottoposto a BCID2 è pari a 24.60 ore (11.1–113.79)
- TAT-ID (calcolato tra la raccolta del campione e l'identificazione della specie patogena generica): per il gruppo valutato mediante le metodiche convenzionali è pari a 15.10 ore (5.33–43.78), mentre per quello sottoposto a BCID2 è pari a 1.08 ore



L'articolo di Banerjee et al. [25] è rappresentato da un RCT che investiga in una popolazione di adulti il confronto tra l'applicazione della combinazione data dal pannello di identificazione rapida delle colture ematiche mediante PCR multiplex (BCID) + intervento di gestione degli antimicrobici (ASP) e le metodiche convenzionali laboratoristiche.

In conclusione, le evidenze riscontrate riguardanti le tecniche basate sulla rilevazione dei nucleotidi di origine patogena sono in numero esiguo, con un outcome riportato non in maniera omogenea. Per quanto concerne i disegni di studio, gli studi considerati sono di tipo osservazionale e un RCT: quelli osservazionali, valutati mediante lo strumento ROBINS-E, partono con un basso livello di qualità a priori (per la valutazione degli RCT vedi dopo). Il rischio di bias complessivo delle evidenze valutate (quelle osservazionali) è in generale moderato, come si può dedurre dalla tabella a destra.

Per quanto riguarda gli studi consideranti come intervento l'applicazione di test fenotipici, l'articolo di Sze et al. [26] considera l'applicazione di un test fenotipico per la valutazione dell'antibiotico-suscettibilità. Anche in questo caso la comparazione è con le metodiche standard e l'età della popolazione è sconosciuta. Il tempo di risposta per il test fenotipico era di circa 7 ore (90 minuti per l'identificazione e 7 ore per i test di sensibilità antibiotica), con un tempo di operatività di 2 minuti; mentre per BCID/BCID2 con AST diretta, il tempo di risposta totale era compreso tra le 9 e le 20 ore (1 ora per l'identificazione e 9-19 ore per i test di sensibilità antibiotica), con un tempo di operatività di 15 minuti.

Nello studio di Cambau et al. [27], un RCT, sono considerati individui adulti affetti da sepsi, per i quali l'identificazione dei patogeni è avvenuta mediante l'utilizzo di un test basato sulla tecnologia PCR multiplex nel gruppo di intervento e mediante le metodiche routinarie nel gruppo di controllo. Il "Time to Result transmission" (TtR) corrispondeva a 48 ore (95% CI: 26.3–102) per il gruppo di controllo e 23.1 ore (95% CI: 13.2–36.2) per il gruppo di intervento.

Anche nello studio di Avolio et al. [28] sono considerati individui adulti affetti da sepsi, per i quali l'identificazione dei patogeni è avvenuta mediante l'utilizzo di un test basato sulla tecnologia SF PCR multiplex nel gruppo di intervento e mediante le metodiche routinarie nel gruppo di controllo. Il "Time to Results" (TtR) medio per il gruppo di controllo è pari a 84.2 h (95% CI: 82-86.4), per il gruppo di intervento è 16.6 h (95% CI: 14.9-18.2).

Altri tipi di interventi sono stati considerati in altri studi, sempre in comparazione con le metodiche routinarie standard.

Nello studio di Burrack-Lange et al. [29] sono stati inclusi i campioni ematici provenienti da pazienti con sepsi dall'età ignota. L'intervento considerato da questo articolo consiste nell'identificazione dei patogeni mediante metodica molecolare, in confronto con la metodica convenzionale. In generale, il tempo medio per la rilevazione o "Time to Detection" (TTD) dei coltelli di sangue positivi con i metodi di coltura convenzionali è stato di 24:38 ore per l'identificazione del patogeno e di 47:54 ore per ottenere risultati completi di identificazione del patogeno e test di sensibilità agli antibiotici (dati disponibili da 158 campioni). In confronto, il TTD medio con Unyvero BCU è stato di 13:24 ore, anche se il tempo di test dal campione al risultato è stato di circa 4,5 ore.

Nel lavoro di Farina et al. (Farina_a) [30] prevede l'utilizzo di una tecnica basata su un test fenotipico (ibridazione con fluorescenza in situ, o FISH) volta a valutare l'identificazione delle specie del genere Candida responsabili di casi di sepsi in pazienti dall'età non meglio specificata. Il tempo di risposta per inviare ai medici un risultato preliminare che specifica l'identificazione dei lieviti a livello di "gruppo" direttamente da campioni di sangue con il metodo PNA-FISH è stato solo di 90 minuti, molto più rapido e

Study	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Lin 2023	+	+	+	+	-	-	-	-
Tissari 2010	-	+	?	X	X	X	X	X
Zheng 2021	+	+	+	+	-	+	+	+
Quiiles 2019	-	X	!	-	X	+	+	-
Gupta 2016	X	+	+	+	-	-	-	-
Farina_b 2012	!	!	?	X	X	X	X	!
MacVane 2016	+	+	+	+	-	+	-	+
Sparks 2021	-	+	X	X	-	-	-	-

Domains:
D1: Bias due to confounding.
D2: Bias arising from measurement of the exposure.
D3: Bias in selection of participants into the study (or into the analysis).
D4: Bias due to post-exposure interventions.
D5: Bias due to missing data.
D6: Bias arising from measurement of the outcome.
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgment
! Very high
- Some concerns
+ Low
? No information

meno costoso rispetto ai metodi molecolari (minimo 6 ore) o ai metodi tradizionali (coltura su piastre di Petri più identificazione: 20-72 ore).

L'articolo di Gill et al. [31] riguarda sempre la possibilità di riconoscere un'infezione da parte dei miceti del genere *Candida* in pazienti adulti nel gruppo di intervento mediante il (T2 Magnetic Resonance *Candida* Panel [T2MR]) e nel gruppo di controllo mediante le procedure standard. Il tempo di positività ("Time to positive", TtP) mediano è pari a 8 giorni per il gruppo di controllo (con un range di 3-23 gg) e per il gruppo di intervento 21 giorni (con range 9-30 gg).

Il lavoro di Kittel et al. [32] ha previsto l'utilizzo di un terreno di crescita liquido ricco di glucosio integrato con gli antibiotici ceftazidime (CAZ), piperacillina (PIP), imipenem (IPM) e ciprofloxacina (CIP) per L-AST (test di suscettibilità agli antibiotici in mezzo liquido), messo a confronto con le tecniche di coltura e di antibiotico-suscettibilità standard, in una popolazione dall'età sconosciuta. Il TAT mediano per i test di suscettibilità agli antibiotici nell'ambito della routine descritta qui è stata ridotta di circa 34 ore (95% CI = 27.81-40.07 ore), con un tasso del 2.00% di errori molto gravi (VME) e del 2.54% di errori gravi (ME) nei risultati della L-AST.

Nell'articolo di Walker et al. [33] è stata considerata una popolazione adulta in cui i test laboratoristici assegnati come intervento sono stati rappresentati dal test molecolare rapido VERIGENE Gram-Negative (VERIGENE Blood Culture Nucleic Acid tests), confrontato con le metodiche convenzionali. L'identificazione dei microrganismi Gram-negativi è stata completata più rapidamente dopo l'implementazione di BC-GN (in media 10,9 ore contro 37,9 ore, $p < 0,001$).

In conclusione, le evidenze riscontrate riguardanti altre tecniche rapide sono sempre in numero esiguo, con un outcome riportato non in maniera omogenea. Per quanto concerne i disegni di studio, gli studi considerati sono di tipo osservazionale e un RCT: quelli osservazionali, valutati mediante lo strumento ROBINS-E, partono con un basso livello di qualità a priori (per la valutazione degli RCT vedi dopo). Il rischio di bias complessivo delle evidenze valutate (quelle osservazionali) è in generale moderato, come si può dedurre dalla tabella precedente.

La valutazione di qualità riguardante gli RCT parte già da un alto livello a priori: in questo caso non sono stati rilevati eventuali bias che possono portare ad una riduzione dell'elevata qualità di partenza (si osservi la figura a destra). Sono in numero molto esiguo (solo 2) e non possono essere riassunte in un'unica misura d'effetto mediante meta-analisi in quanto riguardanti interventi diversi.

In ultima analisi, per i motivi soprariportati, la valutazione GRADE complessiva risulta in una raccomandazione debole a favore dell'intervento rappresentato dall'utilizzo dei test laboratoristici rapidi per il turnaround time (TAT) di identificazione dei patogeni e di antibiotico-suscettibilità rispetto alle metodiche convenzionali.

Study	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Sze 2021	⊖	⊕	?	⊖	⊕	⊗	⊖	⊖
Avolio 2014	⊕	⊕	⊕	⊖	⊕	⊕	⊖	⊕
Burrack-Lange 2018	⊕	⊕	?	⊖	⊕	⊗	⊕	⊕
Farina_a 2012	⊗	⊗	?	⊗	⊗	⊖	⊗	⊗
Gill 2019	⊕	⊗	⊖	⊕	⊖	⊕	⊗	⊖
Kittel 2018	⊖	⊗	⊗	⊕	⊖	⊕	⊖	⊖
Walker 2016	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕

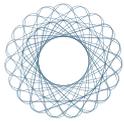
Domains:
 D1: Bias due to confounding.
 D2: Bias arising from measurement of the exposure.
 D3: Bias in selection of participants into the study (or into the analysis).
 D4: Bias due to post-exposure interventions.
 D5: Bias due to missing data.
 D6: Bias arising from measurement of the outcome.
 D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 ⊗ Very high
 ⊖ Some concerns
 ⊕ Low
 ? No information

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Banerjee 2015	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕
Cambau 2017	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕

Domains:
 D1: Bias arising from the randomization process.
 D2: Bias due to deviations from intended intervention.
 D3: Bias due to missing outcome data.
 D4: Bias in measurement of the outcome.
 D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 ⊕ Low



Una tabella riassuntiva (prodotta grazie al software GRADE-Pro) è mostrata in basso.

Certainty assessment							Sintesi dei risultati				Importanza	
N° degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	N° di pazienti		Effetto			Certo
							Un test rapido	Test gold standard	Relativo (95% CI)	Absolute (95% CI)		
29	studi osservazionali	serio ^a	molto serio ^{b,c}	non importante ^b	molto serio ^c		9337	9288	-	mean 19.21 hours inferiore	-	CRITICO

RACCOMANDAZIONE

Nell’ottica di determinare la precisa identificazione microbica, della sensibilità e della resistenza batterica agli antibiotici, e al fine di adeguare la terapia empirica e iniziare una terapia mirata al microrganismo, il panel di esperti suggerisce l’utilizzo dei test laboratoristici rapidi per ridurre il turnaround time (TAT) di identificazione dei patogeni e di antibiotico-suscettibilità rispetto alle metodiche convenzionali.

Raccomandazione debole a favore. Certezza delle prove: molto bassa.

AGGIORNAMENTO, DIFFUSIONE E IMPLEMENTAZIONE

La parte 2 delle presenti linee guida saranno aggiornate nel 2027. In caso di nuove evidenze scientifiche rilevanti e alle prassi applicative nella pratica clinica, sarà presa in considerazione una revisione parziale o completa di queste linee guida. Nell'eventualità sarà effettuata una nuova revisione sistematica delle evidenze presenti in letteratura seguendo la metodologia GRADE e sarà inoltre previsto il coinvolgimento dei vari stakeholders (per es. pazienti, manager ospedalieri, altri medici quali chirurghi e cardiologi).

Applicabilità della linea guida

I fattori facilitanti e ostacoli per l'applicazione sono così riassumibili:

Fattori facilitanti	Esistenza di modelli regionali consolidati
	Esigenza di adattare i modelli alle risultanze cliniche
Fattori ostacolanti	Carenza di formazione nei sanitari
	Resistenze culturali di tipo organizzativo
	Assenza di standardizzazione del servizio a livello nazionale
	Carenza di dotazioni strumentali, di dispositivi e di presidi

Impatto economico

L'utilizzo dei test laboratoristici rapidi per ridurre il turnaround time (TAT) di identificazione dei patogeni e di antibiotico-suscettibilità rispetto alle metodiche convenzionali, permette di ridurre i tempi di diagnosi della sepsi, riducendo i costi di gestione del paziente critico e, quindi, di ottimizzare l'assistenza e ridurre la durata della degenza in caso di paziente settico.

CONFLITTI D'INTERESSE E FINANZIAMENTI

Il contenuto delle presenti linee guida non è stato finanziato da alcun ente, né è stato influenzato da alcun ente.

Nessun membro del panel ha dichiarato la presenza di conflitti d'interesse.

I potenziali conflitti di interesse sono stati analizzati e dichiarati da tutti i componenti del gruppo di sviluppo secondo quanto riportato dal Centro Nazionale per l'Eccellenza clinica, la qualità e la sicurezza delle cure nel manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica.

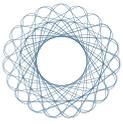
La segreteria organizzativa Mandragora Srl ha ricevuto, per la stampa e diffusione delle presenti linee guida, un supporto non condizionante da BD e Biomerieux. I fondi sono stati utilizzati esclusivamente per la diffusione del presente documento. Gli enti finanziatori non hanno influenzato in nessuna fase il processo di produzione delle presenti linee guida, nessuno dei membri del panel ha ricevuto fee o incentivi da parte dei finanziatori per la realizzazione del documento.



BIBLIOGRAFIA

- [1] J. A. C. Sterne et al., "RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials," *The BMJ*, vol. 366, 2019, doi: 10.1136/bmj.l4898.
- [2] L. Bero et al., "The risk of bias in observational studies of exposures (ROBINS-E) tool: Concerns arising from application to observational studies of exposures," *Syst Rev*, vol. 7, no. 1, Dec. 2018, doi: 10.1186/s13643-018-0915-2.
- [3] S. Angeletti et al., "Turnaround time of positive blood cultures after the introduction of matrix-assisted laser desorption-ionization time-of-flight mass spectrometry," 2015.
- [4] G. Roncarati, C. Foschi, S. Ambretti, and M. C. Re, "Rapid identification and detection of β -lactamase-producing Enterobacteriaceae from positive blood cultures by MALDI-TOF/MS," *J Glob Antimicrob Resist*, vol. 24, pp. 270–274, Mar. 2021, doi: 10.1016/j.jgar.2020.12.015.
- [5] K. K. Perez et al., "Integrating rapid pathogen identification and antimicrobial stewardship significantly decreases hospital costs.," *Arch Pathol Lab Med*, vol. 137, no. 9, pp. 1247–1254, 2013, doi: 10.5858/arpa.2012-0651-OA.
- [6] M. C. Ge et al., "Routine identification of microorganisms by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry: Success rate, economic analysis, and clinical outcome," *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, vol. 50, no. 5, pp. 662–668, Oct. 2017, doi: 10.1016/j.jmii.2016.06.002.
- [7] Y. W. Tsai et al., "Shortening the time of the identification and antimicrobial susceptibility testing on positive blood cultures with maldi-tof ms," *Diagnostics*, vol. 11, no. 8, Aug. 2021, doi: 10.3390/diagnostics11081514.
- [8] C. Sakarikou et al., "Rapid and cost-effective identification and antimicrobial susceptibility testing in patients with Gram-negative bacteremia directly from blood-culture fluid," *J Microbiol Methods*, vol. 146, pp. 7–12, Mar. 2018, doi: 10.1016/j.mimet.2018.01.012.
- [9] C. Mauri et al., "Identification by mass spectrometry and automated susceptibility testing from positive bottles: A simple, rapid, and standardized approach to reduce the turnaround time in the management of blood cultures," *BMC Infect Dis*, vol. 17, no. 1, Dec. 2017, doi: 10.1186/s12879-017-2851-5.
- [10] J. Ha, S. K. Hong, G. H. Han, M. Kim, D. Yong, and K. Lee, "Same-day identification and antimicrobial susceptibility testing of bacteria in positive blood culture broths using short-term incubation on solid medium with the MicroFlex LT, Vitek-MS, and Vitek2 systems," *Ann Lab Med*, vol. 38, no. 3, pp. 235–241, 2018, doi: 10.3343/alm.2018.38.3.235.
- [11] J. F. Lin, M. C. Ge, T. P. Liu, S. C. Chang, and J. J. Lu, "A simple method for rapid microbial identification from positive monomicrobial blood culture bottles through matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry," *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, vol. 51, no. 5, pp. 659–665, Oct. 2018, doi: 10.1016/j.jmii.2017.03.005.
- [12] W. Jamal, R. Saleem, and V. O. Rotimi, "Rapid identification of pathogens directly from blood culture bottles by Bruker matrix-assisted laser desorption laser ionization-time of flight mass spectrometry versus routine methods," *Diagn Microbiol Infect Dis*, vol. 76, no. 4, pp. 404–408, Aug. 2013, doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.04.013.
- [13] W. Schneiderhan, A. Grundt, S. Wörner, P. Findeisen, and M. Neumaier, "Work flow analysis of around-the-clock processing of blood culture samples and integrated MALDI-TOF mass spectrometry analysis for the diagnosis of bloodstream infections," *Clin Chem*, vol. 59, no. 11, pp. 1649–1656, Nov. 2013, doi: 10.1373/clinchem.2012.198218.

- [14] P. R. S. Lagacé-Wiens et al., "Identification of blood culture isolates directly from positive blood cultures by use of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry and a commercial extraction system: Analysis of performance, cost, and turnaround time," *J Clin Microbiol*, vol. 50, no. 10, pp. 3324–3328, Oct. 2012, doi: 10.1128/JCM.01479-12.
- [15] M. D. Gonzalez, C. J. Weber, and C. A. D. Burnham, "Rapid identification of microorganisms from positive blood cultures by testing early growth on solid media using matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry," *Diagn Microbiol Infect Dis*, vol. 85, no. 2, pp. 133–135, Jun. 2016, doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.02.018.
- [16] M. Boattini et al., "Fast-track identification of CTX-M-extended-spectrum- β -lactamase- and carbapenemase-producing Enterobacterales in bloodstream infections: implications on the likelihood of deduction of antibiotic susceptibility in emergency and internal medicine departments", doi: 10.1007/s10096-021-04192-8/Published.
- [17] K. Lin et al., "Clinical Diagnostic Performance of Droplet Digital PCR for Suspected Bloodstream Infections," *Microbiol Spectr*, vol. 11, no. 1, Feb. 2023, doi: 10.1128/spectrum.01378-22.
- [18] P. Tissari et al., "Articles Accurate and rapid identification of bacterial species from positive blood cultures with a DNA-based microarray platform: an observational study," *www.thelancet.com*, vol. 375, 2010, doi: 10.1016/S0140.
- [19] Y. Zheng et al., "Development and clinical validation of a droplet digital PCR assay for detecting *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* in patients with suspected bloodstream infections," *Microbiologyopen*, vol. 10, no. 6, Nov. 2021, doi: 10.1002/mbo3.1247.
- [20] M. G. Quiles et al., "Direct matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry and real-time PCR in a combined protocol for diagnosis of bloodstream infections: a turnaround time approach," *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, vol. 23, no. 3, pp. 164–172, May 2019, doi: 10.1016/j.bjid.2019.05.005.
- [21] M. Das Gupta, H. Kaur, P. Ray, V. Gautam, and G. D. Puri, "Ribosomal RNA-based panbacterial polymerase chain reaction for rapid diagnosis of septicaemia in Intensive Care Unit patients," *Indian J Med Microbiol*, vol. 34, no. 2, pp. 219–221, Apr. 2016, doi: 10.4103/0255-0857.180351.
- [22] C. Farina et al., "Microarray technology for yeast identification directly from positive blood cultures. A multicenter Italian experience," *Med Mycol*, vol. 50, no. 5, pp. 549–555, Jul. 2012, doi: 10.3109/13693786.2011.648216.
- [23] S. H. MacVane and F. S. Nolte, "Benefits of adding a rapid PCR-based blood culture identification panel to an established antimicrobial stewardship program," *J Clin Microbiol*, vol. 54, no. 10, pp. 2455–2463, Oct. 2016, doi: 10.1128/JCM.00996-16.
- [24] R. Sparks, R. Balgahom, C. Janto, A. Polkinghorne, and J. Branley, "Evaluation of the BioFire Blood Culture Identification 2 panel and impact on patient management and antimicrobial stewardship," *Pathology*, vol. 53, no. 7, pp. 889–895, Dec. 2021, doi: 10.1016/j.pathol.2021.02.016.
- [25] R. Banerjee et al., "Randomized Trial of Rapid Multiplex Polymerase Chain Reaction-Based Blood Culture Identification and Susceptibility Testing," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 61, no. 7, pp. 1071–1080, Oct. 2015, doi: 10.1093/cid/civ447.
- [26] D. T. T. Sze, C. C. Y. Lau, T. M. Chan, E. S. K. Ma, and B. S. F. Tang, "Comparison of novel rapid diagnostic of blood culture identification and antimicrobial susceptibility testing by Accelerate Pheno system and BioFire FilmArray Blood Culture Identification and BioFire FilmArray Blood Culture Identification 2 panels," *BMC Microbiol*, vol. 21, no. 1, Dec. 2021, doi: 10.1186/s12866-021-02403-y.
- [27] E. Cambau et al., "Performance and economic evaluation of the molecular detection of pathogens for patients with severe infections: the EVAMICA open-label, cluster-randomised, interventional crossover trial," *Intensive Care Med*, vol. 43, no. 11, pp. 1613–1625, Nov. 2017, doi: 10.1007/s00134-017-4766-4.



- [28] M. Avolio, P. Diamante, M. L. Modolo, R. De Rosa, P. Stano, and A. Camporese, "Direct molecular detection of pathogens in blood as specific rule-In diagnostic biomarker in patients with presumed sepsis: Our experience on a heterogeneous cohort of patients with signs of infective systemic inflammatory response syndrome," *Shock*, vol. 42, no. 2, pp. 86–92, 2014, doi: 10.1097/SHK.000000000000191.
- [29] S. C. Burrack-Lange et al., "Multicenter assessment of the rapid unyvero blood culture molecular assay," *J Med Microbiol*, vol. 67, no. 9, pp. 1294–1301, Sep. 2018, doi: 10.1099/jmm.0.000804.
- [30] C. Farina et al., "Evaluation of the peptide nucleic acid fluorescence in situ hybridisation technology for yeast identification directly from positive blood cultures: An Italian experience," *Mycoses*, vol. 55, no. 5, pp. 388–392, Sep. 2012, doi: 10.1111/j.1439-0507.2011.02166.x.
- [31] C. M. Gill et al., "T2 Candida versus beta-D-glucan to facilitate antifungal discontinuation in the intensive care unit," *Diagn Microbiol Infect Dis*, vol. 95, no. 2, pp. 162–165, Oct. 2019, doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2019.04.016.
- [32] M. Kittel et al., "Rapid susceptibility testing of multi-drug resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella* by glucose metabolism monitoring," *Clin Chem Lab Med*, 2019, doi: 10.1515/cclm-2018-1178.
- [33] T. Walker et al., "Clinical impact of laboratory implementation of verigene BC-GN microarray-based assay for detection of gram-negative bacteria in positive blood cultures," *J Clin Microbiol*, vol. 54, no. 7, pp. 1789–1796, Jul. 2016, doi: 10.1128/JCM.00376-16.

ALLEGATO 1 - SEARCH STRATEGY E PRISMA FLOW

(sepsis OR "septic shock" OR bacteremia OR "bloodstream infection*")

AND

((("rapid molecular test*" OR "rapid diagnostic test*" OR "rapid susceptibility test*" OR "rapid antimicrobial susceptibility test*" OR "rapid antimicrobial test*") OR "matrix-assisted laser desorption/ionisation time-of-flight mass spectrometry" OR "matrix assisted laser desorption/ionisation time-of-flight mass spectrometry" OR "matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry" OR "matrix assisted laser desorption/ionisation time of flight mass spectrometry" OR "MALDI-TOF mass spectrometry" OR MALDI-TOF OR "polymerase chain reaction" OR PCR OR "peptide nucleic acid fluorescent in situ hybridization" OR PNA-FISH OR microarray OR "molecular test")

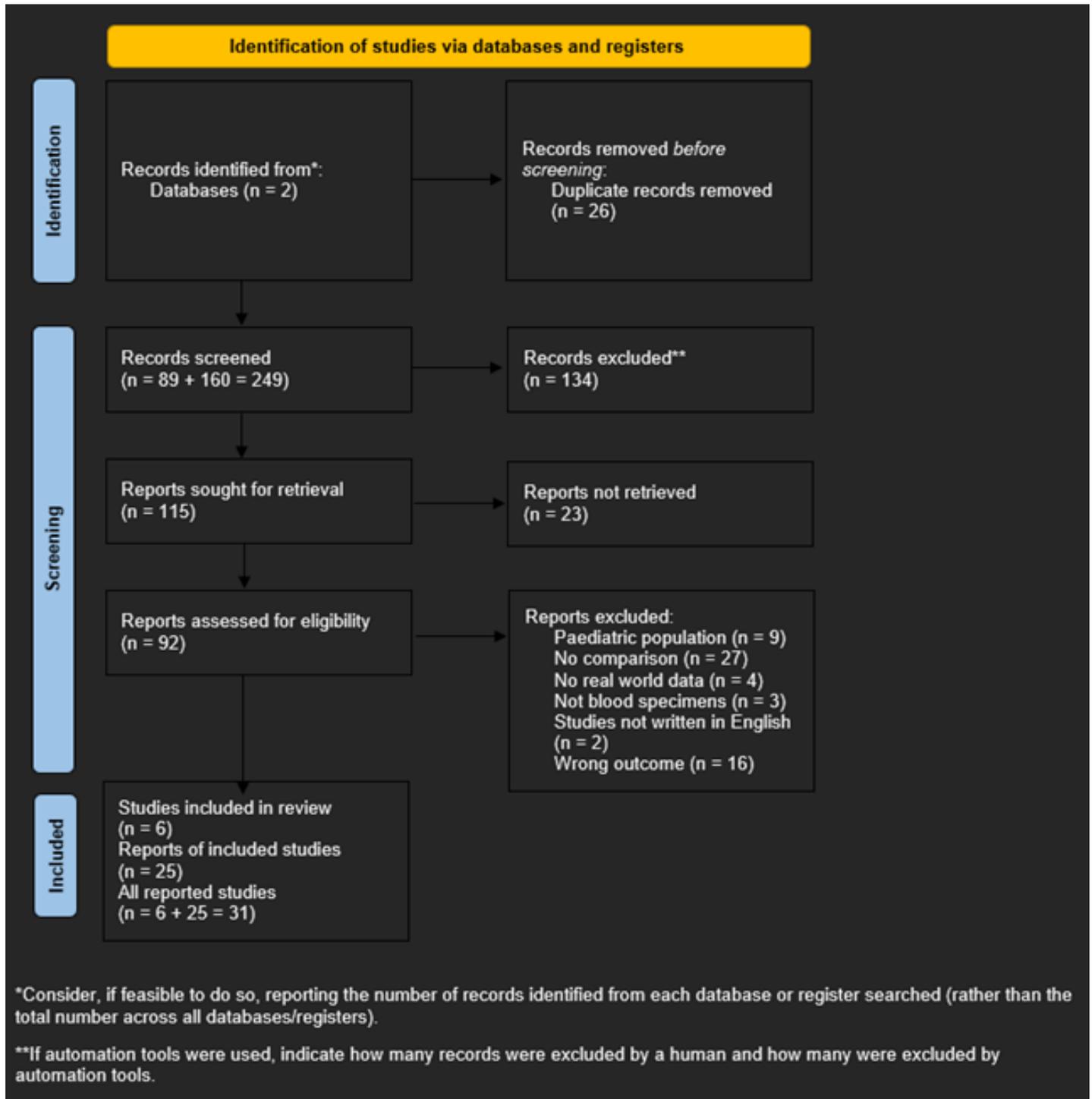
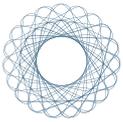
AND

((("conventional molecular test*" OR "conventional diagnostic test*" OR "conventional susceptibility test*" OR "conventional antimicrobial susceptibility test*" OR "conventional antimicrobial test*") OR ("standard molecular test*" OR "standard diagnostic test*" OR "standard susceptibility test*" OR "standard antimicrobial susceptibility test*" OR "standard antimicrobial test*") OR antibiogram* OR "blood culture*")

AND

("turnaround time" OR "turn-around time" OR TAT)

Search startegy dal 1/1/2000 al 13/02/2024



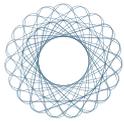
ALLEGATO 2 – VOTAZIONE RACCOMANDAZIONE

PICO Nei pazienti con sepsi è utile diminuire il TAT diagnostico al fine di adeguare la terapia empirica e iniziare una terapia mirata al microrganismo?

RACCOMANDAZIONE - Nell'ottica di determinare la precisa identificazione microbica, della sensibilità e della resistenza batterica agli antibiotici, e al fine di adeguare la terapia empirica e iniziare una terapia mirata al microrganismo, il panel di esperti raccomanda l'utilizzo dei test laboratoristici rapidi per il turnaround time (TAT) di identificazione dei patogeni e di antibiotico-suscettibilità rispetto alle metodiche convenzionali.

Raccomandazione debole a favore. Qualità dell'evidenza: bassa.

Rispondente	Response	Commenti
#1	8	è importantissima perchè l'early targeting della terapia empirica è quanto mai necessario nell'era dei MDRO
#2	8	
#3	8	Sono in accordo con la valutazione positiva ma il livello "debole" mi pare troppo basso
#9	8	
#11	8	Sebbene pensi che debba essere applicata ad ogni paziente con sepsi, ritengo che al momento, per una questione di costi, andrebbero selezionati i pazienti a cui rivolgere l'indicazione (critici o ad elevata complessità)
#4	9	
#5	9	
#6	9	
#7	9	
#8	9	
#10	9	
#12	9	
#13	9	
#14	9	
#15	9	
#16	9	
#17	9	
#18	9	
#19	9	
#20	9	
#21	9	
#22	9	
#23	9	
#24	9	
Percentuale agreement	100% (IQR 7-9)	
Minimo	8	
Quartile 1	9	
Mediana	9	
Quartile 3	9	
Massimo	9	



ALLEGATO 3 - EVIDENCE TO DECISION FRAMEWORK

DOMANDA

Dovrebbe Test rapidi (fenotipici e/o molecolari) vs Test microbiologici gold standard di emocoltura essere utilizzato per Ridurre il TAT diagnostico in pazienti con Sepsì	
POPOLAZIONE:	Ridurre il TAT diagnostico in pazienti con Sepsì
INTERVENTO:	Test rapidi (fenotipici e/o molecolari)
CONFRONTO:	Test microbiologici gold standard di emocoltura
ESITI PRINCIPALI:	TATdiagnostico
CONTESTO:	
PROSPETTIVA:	
BACKGROUND:	
CONFLITTI D'INTERESSE:	Il contenuto delle presenti linee guida non è stato finanziato da alcun ente, né è stato influenzato da alcun ente. Nessun membro del panel ha dichiarato la presenza di conflitti d'interesse.

VALUTAZIONE

PROBLEMA Il problema è da considerare una priorità?																																																														
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE																																																												
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Non so <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non so 	<p>Nell'ottica di determinare la precisa identificazione microbica, della sensibilità e della resistenza batterica agli antibiotici, e al fine di adeguare la terapia empirica e iniziare una terapia mirata al microrganismo, il panel di esperti suggerisce l'utilizzo dei test laboratoristici rapidi per ridurre il turnaround time (TAT) di identificazione dei patogeni e di antibiotico-suscettibilità rispetto alle metodiche convenzionali.</p> <p>Raccomandazione debole a favore. Qualità dell'evidenza: bassa.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="3">Rapid tests</th> <th colspan="3">Standard tests</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th rowspan="2">Mean Difference IV, Random, 95% CI</th> </tr> <tr> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> <th>Mean</th> <th>SD</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Angelotti (GN) 2015</td> <td>50.1</td> <td>22.9</td> <td>140</td> <td>50.6</td> <td>19.9</td> <td>99</td> <td>24.8%</td> <td>-0.50 [-5.95, 4.95]</td> </tr> <tr> <td>Ge 2016</td> <td>60</td> <td>21.6</td> <td>148</td> <td>79.2</td> <td>38.4</td> <td>114</td> <td>23.3%</td> <td>-19.20 [-27.06, -11.34]</td> </tr> <tr> <td>Perez (GN) 2013</td> <td>11.1</td> <td>10.2</td> <td>107</td> <td>36.6</td> <td>15.3</td> <td>112</td> <td>25.7%</td> <td>-25.50 [-28.93, -22.07]</td> </tr> <tr> <td>Roncarati 2021</td> <td>2.3</td> <td>0.172</td> <td>185</td> <td>33</td> <td>0.27</td> <td>185</td> <td>26.3%</td> <td>-30.70 [-30.75, -30.65]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td></td> <td>580</td> <td></td> <td></td> <td>510</td> <td>100.0%</td> <td>-19.21 [-30.54, -7.87]</td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Tau² = 127.27; Chi² = 134.77, df = 3 (P < 0.00001); I² = 98% Test for overall effect: Z = 3.32 (P = 0.0009)</p>	Study or Subgroup	Rapid tests			Standard tests			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Angelotti (GN) 2015	50.1	22.9	140	50.6	19.9	99	24.8%	-0.50 [-5.95, 4.95]	Ge 2016	60	21.6	148	79.2	38.4	114	23.3%	-19.20 [-27.06, -11.34]	Perez (GN) 2013	11.1	10.2	107	36.6	15.3	112	25.7%	-25.50 [-28.93, -22.07]	Roncarati 2021	2.3	0.172	185	33	0.27	185	26.3%	-30.70 [-30.75, -30.65]	Total (95% CI)			580			510	100.0%	-19.21 [-30.54, -7.87]	
Study or Subgroup	Rapid tests			Standard tests			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI																																																						
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total																																																								
Angelotti (GN) 2015	50.1	22.9	140	50.6	19.9	99	24.8%	-0.50 [-5.95, 4.95]																																																						
Ge 2016	60	21.6	148	79.2	38.4	114	23.3%	-19.20 [-27.06, -11.34]																																																						
Perez (GN) 2013	11.1	10.2	107	36.6	15.3	112	25.7%	-25.50 [-28.93, -22.07]																																																						
Roncarati 2021	2.3	0.172	185	33	0.27	185	26.3%	-30.70 [-30.75, -30.65]																																																						
Total (95% CI)			580			510	100.0%	-19.21 [-30.54, -7.87]																																																						
Effetti benefici																																																														

Quanto sono sostanziali gli effetti benefici attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Insignificanti <input type="radio"/> Modesti <input checked="" type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non so 	L'utilizzo dei test laboratoristici rapidi per ridurre il turnaround time (TAT) di identificazione dei patogeni e di antibiotico-suscettibilità rispetto alle metodiche convenzionali.	
EFFETTI INDESIDERATI Quanto sono sostanziali gli effetti indesiderati previsti?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Insignificanti <input type="radio"/> Modesti <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variabile <input type="radio"/> Non so 	Gli studi analizzati non riportano effetti indesiderati. Il panel ritiene che gli effetti indesiderati siano trascurabili	

Certezza nelle prove
Qual è la certezza complessiva nelle prove sugli effetti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ● Molto bassa ○ Basso ○ Moderata ○ Elevato ○ Nessuno studio incluso 	<p>La valutazione di qualità riguardante gli RCT parte già da un alto livello a priori: in questo caso non sono stati rilevati eventuali bias che possono portare ad una riduzione dell'elevata qualità di partenza (si osservi la figura a destra). Sono in numero molto esiguo (solo 2) e non possono essere riassunte in un'unica misura d'effetto mediante meta-analisi in quanto riguardanti interventi diversi.</p> <p>In ultima analisi, per i motivi soprariportati, la valutazione GRADE complessiva risulta in una raccomandazione debole a favore dell'intervento rappresentato dall'utilizzo dei test laboratoristici rapidi per il turnaround time (TAT) di identificazione dei patogeni e di antibiotico-suscettibilità rispetto alle metodiche convenzionali.</p>	

Valori
Esiste un'incertezza importante, o variabilità, rispetto al valore che le persone attribuiscono agli esiti principali?

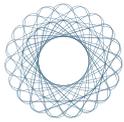
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Incertezza o variabilità importante ○ Possibile incertezza o variabilità importante ● Probabilmente nessuna incertezza ○ Variabilità importante ○ Nessuna incertezza o variabilità importante 	<p>Il panel non ritiene che ci siano incertezze o variabilità sulla valutazione</p>	

Equilibrio negli effetti dei trattamenti
L'equilibrio tra gli effetti benefici e quelli indesiderati favorisce l'opzione o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Favorisce il confronto ○ Probabilmente favorisce il confronto ○ Non favorisce né l'intervento né il confronto ● Probabilmente favorisce l'opzione ○ Favorisce l'opzione ○ Variabile ○ Non so 	<p>Dai risultati della metanalisi risulta una diminuzione del TAT nonostante l'incertezza delle evidenze. Pertanto, il panel ritiene che probabilmente l'intervento favorisce l'opzione.</p>	

Risorse necessarie
Quanto sono grandi le risorse necessarie (costi)?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Grandi costi ● Costi moderati ○ Costi trascurabili o risparmi ○ Moderati risparmi ○ Grandi risparmi ○ Variabile ○ Non so 	<p>L'implementazione di queste metodiche pone un costo che va visto nell'ottica della riduzione del TAT stesso anche in termini di costi legati alla terapia empirica antibiotica. Nessuno degli studi valuta i costi.</p>	



Certeza nelle prove delle risorse necessarie		
Qual è la certezza nelle prove relative alle risorse necessarie (costi)?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Molto bassa<input type="radio"/> Bassa<input type="radio"/> Moderata<input type="radio"/> Alta<input checked="" type="radio"/> Nessun studio incluso	Non ci sono studi inclusi	
Costo-efficacia		
L'analisi costo-efficacia favorisce l'opzione o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Favorisce il confronto<input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto<input type="radio"/> Non favorisce né l'opzione né il confronto<input type="radio"/> Probabilmente favorisce l'opzione<input type="radio"/> Favorisce l'opzione<input type="radio"/> Variabile<input checked="" type="radio"/> Nessun studio incluso	Non ci sono studi inclusi che valutino il costo-efficacia.	
Equità		
Quale sarebbe l'impatto sull'equità in sanità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Ridotta<input checked="" type="radio"/> Probabilmente ridotta<input type="radio"/> Probabilmente nessun impatto<input type="radio"/> Probabilmente aumentata<input type="radio"/> Aumentata<input type="radio"/> Variabile<input type="radio"/> Non so	Nonostante non ci siano studi che valutano i costi, i costi potenzialmente legati all'implementazione della metodica possono portare ad una ridotta equità.	
Accettabilità		
L'intervento/opzione è accettabile per i principali portatori di interessi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> No<input type="radio"/> Probabilmente no<input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì<input type="radio"/> Sì<input type="radio"/> Variabile<input type="radio"/> Non so	Alla luce dei potenziali effetti sul TAT, l'intervento è "probabilmente accettabile"	
Fattibilità		
L'opzione è possibile da implementare?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> No<input type="radio"/> Probabilmente no<input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì<input type="radio"/> Sì<input type="radio"/> Variabile<input type="radio"/> Non so	Alla luce degli studi analizzati il panel ritiene che è probabilmente fattibile a fronte di disponibilità di risorse e competenze.	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	GIUDIZI						
PROBLEMI	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Variabile	Non so
EFFETTI DESIDERATI	Insignificanti	Modesti	Moderati	Grandi		Variabile	Non so
EFFETTI INDESIDERATI	Insignificanti	Modesti	Moderati	Grandi		Variabile	Non so
CERTEZZA NELLE PROVE	Molto bassa	Basso	Moderati	Elevato			Studi non inclusi
VALORI	Incertezza o variabilità importante	Possibile incertezza o variabilità importante	Probabilmente nessuna incertezza variabilità importante	Nessuna incertezza o variabilità importante			
EQUILIBRIO NEGLI EFFETTI DEI TRATTAMENTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce nè il confronto nè l'opzione	Probabilmente Favorisce l'opzione	Favorisce il confronto	Variabile	Non so
RISORSE RICHIESTE	Grandi costs	Costi moderati	costi	Moderati risparmi	Grandi risparmi	Variabile	Non so
CERTEZZA DELLE EVIDENZE DELLE RISORSE RICHIESTE	Molto bassa	Basso	Moderati	Elevato			Studi non inclusi
COSTO EFFICACIA	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce nè il confronto nè l'opzione	Probabilmente Favorisce l'opzione	Probabilmente Favorisce l'opzione	Variabile	Studi non inclusi
EQUITÀ	Ridotta	Probabilmente ridotta	Probabilmente nessun impatto	Probabilmente aumentato	Aumentato	Variabile	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Variabile	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Variabile	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ●	Strong recommendation for the intervention ○
---	--	---	--	---



SIAARTI

PRO VITA CONTRA DOLOREM SEMPER

SIAARTI

Via del Viminale 43 - 00184 - Roma

info@siaarti.it | 06-4452816

Con il contributo non condizionante di:

