



**DPF DIPARTIMENTO SANITA' PESCARA  
DPF020 SERVIZIO PROGRAMMAZIONE SOCIO-SANITARIA  
DPF020001 UFFICIO PROGRAMMAZIONE OSPEDALIERA**

**DGR n. 111 del 03/03/2023**

**OGGETTO:** PROGRAMMA OPERATIVO 2022-2024 SANITA' – RETE MEDICINE SPECIALISTICHE: RETE INFETTIVOLOGICA. PRESA D'ATTO ED APPROVAZIONE DEL DOCUMENTO TECNICO "PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER LA GESTIONE OSPEDALIERA DELLA SEPSI E DELLO SHOCK SETTICO DELL'ADULTO"



Direzione Generale della Regione

*DRG009 Servizio Assistenza Atti del Presidente e della Giunta Regionale*

**Riunione di Giunta del:** 03/03/2023

**Presidente:** MARCO MARSILIO

|                                 |                     |          |
|---------------------------------|---------------------|----------|
| <b>Componenti della Giunta:</b> | DANIELE D'AMARIO    | PRESENTE |
|                                 | EMANUELE IMPRUDENTE | PRESENTE |
|                                 | MARCO MARSILIO      | PRESENTE |
|                                 | MARIO QUAGLIERI     | PRESENTE |
|                                 | NICOLA CAMPITELLI   | PRESENTE |
|                                 | NICOLETTA VERI      | PRESENTE |
|                                 | PIETRO QUARESIMALE  | PRESENTE |



**DPF DIPARTIMENTO SANITA' PESCARA**  
**DPF020 SERVIZIO PROGRAMMAZIONE SOCIO-SANITARIA**  
**DPF020001 UFFICIO PROGRAMMAZIONE OSPEDALIERA**

PROGRAMMA OPERATIVO 2022-2024 SANITA' – RETE MEDICINE  
SPECIALISTICHE: RETE INFETTIVOLOGICA. PRESA D'ATTO ED

**OGGETTO:** APPROVAZIONE DEL DOCUMENTO TECNICO “PERCORSO DIAGNOSTICO  
TERAPEUTICO ASSISTENZIALE PER LA GESTIONE OSPEDALIERA DELLA  
SEPSI E DELLO SHOCK SETTICO DELL'ADULTO”

**LA GIUNTA REGIONALE**

**VISTO** l'art. 4, comma 1, lett. g) dell'Intesa Stato - Regioni 23 marzo 2005, che impone alle Regioni lo sviluppo e l'implementazione di percorsi diagnostici e terapeutici, sia per il livello di cura ospedaliero che per quello territoriale, allo scopo di assicurare l'uso appropriato delle risorse sanitarie e garantire l'equilibrio della gestione;

**VISTO** il D.P.C.M. 12 gennaio 2017 recante “*Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502*”, pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 65 del 18 marzo 2017 - Suppl. Ordinario n. 15 ed entrato in vigore il 19 marzo 2017;

**DATO ATTO** che con il citato D.P.C.M. 12 gennaio 2017 sono stati approvati i nuovi Livelli Essenziali di Assistenza (L.E.A.), ovvero il complesso delle prestazioni che il Servizio Sanitario Nazionale assicura attraverso le risorse finanziarie pubbliche e l'eventuale compartecipazione alla spesa da parte dell'assistito;

**VISTA** la Deliberazione di Giunta Regionale 26 settembre 2017 n. 521 di recepimento del D.P.C.M. 12 gennaio 2017;

**RICHIAMATA** la DGR n. 14 del 17 gennaio 2023 recante “*Presenza d'atto e approvazione del “Programma Operativo 2022-2024 Regione Abruzzo”*”;

**EVIDENZIATO** che tra le azioni del predetto Programma operativo del SSR abruzzese è prevista, l'elaborazione di documenti tecnici di definizione di linee guida e/o di percorsi clinici in materia infettivologica, con il monitoraggio della relativa attuazione, a supporto della implementazione e del rafforzamento della rete clinico – assistenziale di riferimento;

**VISTO** il Documento tecnico “**Percorso diagnostico terapeutico assistenziale per la gestione ospedaliera della sepsi e dello shock settico dell'adulto**”, (di seguito PDTA) che si allega al presente provvedimento quale parte costitutiva ed integrante, trasmesso dall'A.S.R. Abruzzo con nota prot.1030 del 29 settembre

2022, assunta al prot. RA/366690/22 del Dipartimento Sanità;

**RILEVATO** che il Documento tecnico allegato, in attuazione della vigente normativa sanitaria, ha per obiettivo la definizione di un modello organizzativo di presa in carico e di gestione del paziente adulto con sepsi o shock settico, quale strumento organizzativo clinico ed assistenziale che permetta il riconoscimento e la corretta gestione delle sepsi, sia quando un caso sospetto giunge in Pronto soccorso, sia quando il sospetto emerge nei vari ambiti di degenza;

**EVIDENZIATO** che il Documento tecnico si pone inoltre nell'ottica di:

- stabilire una univoca e standardizzata definizione, non operatore-dipendente, del livello di gravità clinica del singolo paziente con sospetto di sepsi;
- stabilire un uniforme approccio diagnostico e terapeutico a livello regionale;
- individuare i setting assistenziali più adeguati in relazione al grado di instabilità clinica del paziente in tutti gli ambiti di cura;
- definire le linee attuative ed i percorsi formativi necessari per il raggiungimento degli obiettivi sia nei presidi ospedalieri DEA I livello che nei Presidi di base sede di Pronto soccorso;

**RILEVATO** inoltre che, ai sensi del PDTA allegato, le Aziende UUSSLL sono tenute tra l'altro alla adozione del protocollo clinico organizzativo aziendale di contestualizzazione del medesimo Documento regionale;

**EVIDENZIATO** che l'adozione del suddetto protocollo clinico organizzativo aziendale costituisce uno degli indicatori di monitoraggio dell'attuazione del PDTA da parte delle Aziende UU.SS.LL. regionali, la cui verifica è demandata all'ASR Abruzzo;

**DATO ATTO** che quanto previsto nel Documento tecnico si pone in funzione degli adempimenti richiamati nel sopracitato Programma operativo 2022-2024, ad implementazione e rafforzamento della rete clinica di riferimento;

**RITENUTO**, per tutto quanto sopra detto, di approvare il Documento Tecnico Regionale "*Percorso diagnostico terapeutico assistenziale per la gestione ospedaliera della sepsi e dello shock settico dell'adulto*", parte integrante e sostanziale del presente atto, a garanzia dei livelli essenziali di assistenza e dell'uso corretto ed efficace delle risorse dedicate;

**DATO ATTO** che, ai fini della pubblicazione del presente provvedimento in applicazione degli adempimenti a garanzia della trasparenza di cui al D lgs 33/2013 e ss.mm.ii. non ci sono parti da omettere, e che pertanto la pubblicazione può essere effettuata in forma integrale;

**DATO ATTO** che con la sottoscrizione del presente provvedimento il Direttore regionale del Dipartimento Sanità attesta che la presente deliberazione non comporta oneri a carico del bilancio regionale;

**DATO ATTO** che il Direttore regionale esprime il proprio parere favorevole in ordine alla legittimità e alla regolarità tecnico - amministrativa del presente provvedimento, e ne attesta la conformità agli indirizzi, funzioni ed obiettivi assegnati al Dipartimento Sanità;

**A VOTI ESPRESSI NELLE FORME DI LEGGE**

## DELIBERA

per le motivazioni specificate in premessa, che qui si intendono integralmente trascritte e approvate

- **DI PRENDERE ATTO E DI APPROVARE** il Documento Tecnico “*Percorso diagnostico terapeutico assistenziale per la gestione ospedaliera della sepsi e dello shock settico dell’adulto*”, parte integrante e sostanziale al presente provvedimento;
- **DI STABILIRE** che le Aziende UU.SS.LL. provvedano alla attuazione formale e sostanziale del Documento tecnico in parola secondo le indicazioni contenute nel medesimo, nell’ambito della vigente programmazione socio-sanitaria e senza nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica;
- **DI PRECISARE** in particolare che le AASSLL regionali sono tenute a declinare con proprio atto deliberativo il protocollo clinico organizzativo aziendale quale atto di esplicitazione e di contestualizzazione del medesimo PDTA regionale;
- **DI RINVIARE** espressamente al Documento tecnico in ordine a quant’altro nello stesso stabilito;
- **DI AFFIDARE** il monitoraggio dell’attuazione del PDTA per la gestione ospedaliera della sepsi e dello shock settico dell’adulto all’Agenzia Sanitaria Regionale A.S.R. Abruzzo, secondo gli indicatori ivi stabiliti, tra i quali è ricompresa anche l’adozione del suddetto protocollo clinico organizzativo aziendale;
- **DI DARE ATTO** che con la sottoscrizione del presente provvedimento il Direttore del Dipartimento Sanità attesta che il medesimo atto non comporta oneri a carico del bilancio regionale;
- **DI TRASMETTERE** il presente provvedimento al Servizio “*Programmazione Socio-Sanitaria*” del Dipartimento Sanità, il quale è tenuto, a sua volta, a notificarlo all’Agenzia Sanitaria Regionale e alle Aziende UU.SS.LL. della Regione Abruzzo per quanto di rispettiva competenza;
- **DI TRASMETTERE** il presente provvedimento ai Ministeri della Salute e dell’Economia e Finanze, ai fini del monitoraggio del Piano di Rientro e dei Livelli Essenziali di Assistenza.



**DPF DIPARTIMENTO SANITA' PESCARA  
DPF020 SERVIZIO PROGRAMMAZIONE SOCIO-SANITARIA  
DPF020001 UFFICIO PROGRAMMAZIONE OSPEDALIERA**

**RIEPILOGO FIRME PROPOSTA DI DELIBERA**

ESTENSORE  
Virginia Vitullo  
*(Firmato elettronicamente)*

---

RESPONSABILE UFFICIO  
Virginia Vitullo  
*(Firmato elettronicamente)*

---

DIRETTORE  
DPF DIPARTIMENTO SANITA' PESCARA  
Claudio D'Amario  
*(Firmato digitalmente)*

---

ASSESSORE  
A05 Segreteria Assessore Salute, Famiglia e Pari Opportunita'  
Nicoletta Veri  
*(Firmato digitalmente)*

---



**RIEPILOGO ALLEGATI PARTE INTEGRANTE OMISSIS**

**Nome allegato:** PDTA Sepsi.pdf

**Impronta** 3003458FDB9CD78BC0E7BCBB95F4567E5CD3DD4A6E2C97CAF49CE24E16B10609



## **RIEPILOGO FIRME DELIBERA**

**DPF DIPARTIMENTO SANITA' PESCARA  
DPF020 SERVIZIO PROGRAMMAZIONE SOCIO-SANITARIA  
DPF020001 UFFICIO PROGRAMMAZIONE OSPEDALIERA**

*(Firmato digitalmente da)*  
**MARCO MARSILIO  
PRESIDENTE**

Data: 06/03/2023 13:14:51  
Nr. di serie certificato: 5268348803568529325

*(Firmato digitalmente da)*  
**DANIELA VALENZA  
SEGRETARIO**

Data: 06/03/2023 13:33:57  
Nr. di serie certificato: 7714802313482283681



**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO  
ASSISTENZIALE  
PER LA GESTIONE OSPEDALIERA  
DELLA  
SEPSI E DELLO SHOCK SETTICO DELL'ADULTO**

**REGIONE ABRUZZO**



**Direttore ASR Abruzzo**  
Dott. Pierluigi Cosenza

**ASR Abruzzo**

Dott.ssa Anita Saponari

Dott.ssa Giorgia Fragassi

Dott. Vito Di Candia

**Gruppo Tecnico di Lavoro**

Dott. Alessandro Grimaldi - ASL 201

Dott. Antonello Ciccone – ASL 201

Prof. Salvatore Maggiore - ASL 202

Prof. Jacopo Vecchiet – ASL 202

Dott. Giustino Parruti - ASL 203

Dott.ssa Antonella Frattari – ASL 203

Dott.ssa Antonella D’Alonzo – ASL 204

Dott.ssa Federica Venturoni – ASL 204

# INDICE

|  |    |
|--|----|
| INTRODUZIONE .....   | 3  |
| 1. EPIDEMIOLOGIA .....   | 3  |
| 2. NUOVE DEFINIZIONI DI SEPSI E SHOCK SETTICO .....  | 4  |
| 3. FASI DEL PERCORSO SEPSI .....   | 5  |
| 4. IDENTIFICAZIONE DEI PAZIENTI A RISCHIO SEPSI/SHOCK SETTICO .....                                | 6  |
| 5. DIAGNOSI E INQUADRAMENTO.....   | 9  |
| 5.1 Diagnosi biochimica .....  | 9  |
| 5.2 Esami microbiologici .....   | 11 |
| 6. RICERCA DELLA FONTE SEPSIGENA.....  | 13 |
| 7. MONITORAGGIO DEL PAZIENTE CON SEPSI/SHOCK SETTICO .....   | 18 |
| 8. TRATTAMENTO.....  | 19 |
| 8.1 La terapia empirica della sepsi .....  | 19 |
| 8.2 Definizioni e fattori di rischio delle Resistenze antimicrobiche .....                         | 21 |
| 8.3 Durata della terapia antibiotica e monitoraggio dei livelli plasmatici degli antibiotici ..... | 22 |
| 8.4 La terapia di supporto del paziente settico.....   | 23 |
| 9. IL SETTING ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE CON SEPSI/SHOCK SETTICO.....                              | 25 |
| 10. LINEE DI INDIRIZZO ATTUATIVE DEL PDTA REGIONALE .....  | 27 |
| 11. INDICATORI.....  | 28 |

**ALLEGATO A – Percorsi standardizzati per fonte sepsigena**

**ALLEGATO B – Tabelle di antibioticoterapia empirica**



## INTRODUZIONE

---

La sepsi e lo shock settico sono patologie ad alta prevalenza e ad alto impatto assistenziale, il cui esito in termini di sopravvivenza è in larga misura dipendente dal sospetto tempestivo, dalla rapida diagnosi, dal rapido avvio della terapia antibiotica e di supporto, nonché dalla caratterizzazione e dal controllo efficace della fonte infettiva. Si tratta, in altri termini, di una patologia tempo-dipendente la cui gestione va collocata in appropriati setting assistenziali.

Gli interventi per ridurre la mortalità e la morbilità secondarie alla sepsi ed allo shock settico hanno raggiunto un importante livello di evidenza ed una sufficiente standardizzazione, tali da poter essere raccomandati sottoforma di "bundles", ovvero raggruppamenti di azioni da assumere tempestivamente in caso di sospetto di sepsi.

La tempestiva identificazione della sepsi e dello shock settico, con particolare attenzione allo shock settico con segni di ipoperfusione con parametri vitali normali (shock criptico), e la conseguenziale terapia possono ridurre significativamente la mortalità intraospedaliera, in una modalità strettamente tempo-dipendente.

Lo scopo del presente documento è quello di fornire un modello organizzativo adeguato alla presa in carico e alla gestione del paziente adulto con sepsi o shock settico, mediante la condivisione di uno strumento omogeneo, organizzativo, clinico ed assistenziale che permetta il riconoscimento e la corretta gestione della sepsi, sia quando un caso sospetto giunge in Pronto soccorso sia quando un caso sospetto si manifesti nei vari ambiti di degenza.

Inoltre, il PDTA regionale intende perseguire i seguenti obiettivi:

- 1) univoca e standardizzata definizione, non operatore-dipendente, del livello di gravità clinica del singolo paziente con sospetto di sepsi;
- 2) uniforme approccio diagnostico e terapeutico su tutto il territorio regionale;
- 3) individuazione del setting assistenziale più adeguato al grado di instabilità clinica del paziente in tutti gli ambiti di cura;
- 4) definizione delle linee attuative e dei percorsi formativi necessari per il raggiungimento degli obiettivi sia nei Presidi Ospedalieri sede di DEA di I livello che nei Presidi Ospedalieri di Base sede di Pronto Soccorso.

Per la realizzazione del PDTA sono state prese a riferimento le più recenti evidenze scientifiche, le linee guida nazionali ed internazionali e le revisioni sistematiche.

## 1. EPIDEMIOLOGIA

---

La sepsi rappresenta la più comune causa di morte per infezione ed ogni anno reclama quasi sei milioni di vite in tutto il mondo, una stima destinata a crescere nei prossimi anni, anche in relazione al miglioramento della diagnosi e della codifica. Nei paesi a basso e medio reddito molti decessi avvengono nei bambini, mentre nei paesi ad alto reddito la mortalità è molto maggiore negli anziani e nei pazienti con ridotta riserva immune. In Europa si stimano 1,4 milioni di casi di sepsi all'anno con una mortalità variabile fra il 28% e il 50%. La

mortalità è molto elevata se si accompagna a insufficienza d'organo (20-25%) o a uno stato di shock (shock settico, 40-70%). Le stime Italiane sono sostanzialmente in linea con quelle Europee.

In Abruzzo, sulla base delle stime di incidenza disponibili in letteratura, pari a circa 300-400 casi per 100.000 abitanti, si stimano circa 5.000 casi attesi di sepsi o shock settico.

Dall'analisi del database regionale delle SDO, per l'annualità 2021, le dimissioni dei pazienti adulti residenti in Abruzzo in regime di ricovero ordinario per setticemia con e senza ventilazione meccanica (DRG 575 e 576) sono pari a 2.794. Di questi oltre il 92% è stato ricoverato in urgenza, con una degenza media di circa 14 giorni, ed un'età media di 77 anni. La percentuale di dimessi deceduti (mortalità intra-ospedaliera) è pari al 38,9% a livello regionale.

## 2. NUOVE DEFINIZIONI DI SEPSI E SHOCK SETTICO

Nel 2016 la terza "International Consensus Definitions for Sepsis and Septic shock" (Tabella 1) ha elaborato nuove definizioni e criteri per l'identificazione di sepsi e shock settico dal momento che i criteri precedenti avevano scarsa specificità e sensibilità.

Tabella 1. Definizione di Sepsis, Sepsis III 2016

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| <p><b>SEPSI</b></p>         | <p><b>Disfunzione d'organo con pericolo per la vita causata da una inappropriata risposta dell'ospite all'infezione.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La disfunzione d'organo può essere identificata come cambiamento acuto nel punteggio totale del SOFA score di 2 punti conseguente all'infezione.</li> <li>- Lo score basale del SOFA può essere ipotizzato pari a 0 nei pazienti per i quali non era nota una preesistente disfunzione d'organo.</li> <li>- Un SOFA score di 2 si associa ad un rischio di mortalità di circa il 10% nella popolazione generale ospedalizzata con sospetta infezione. Anche pazienti che si presentano con modesti segni di disfunzione possono deteriorarsi successivamente, enfatizzando la gravità della loro condizione e la necessità di un intervento rapido ed appropriato, se ancora non intrapreso.</li> <li>- Il quick SOFA (qSOFA) permette di riconoscere prontamente i pazienti con sospetta infezione per i quali è possibile prevedere un prolungato periodo di permanenza in TI o la morte.</li> </ul> |
| <p><b>SHOCK SETTICO</b></p> | <p><b>Un sottogruppo dei pazienti con sepsi nel quale le alterazioni circolatorie e cellulari/metaboliche sono sufficientemente importanti da determinare un sostanziale aumento della mortalità.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- I pazienti con shock settico possono essere identificati mediante l'associazione del quadro clinico di sepsi con ipotensione persistente che necessita di vasopressori per mantenere una Pressione arteriosa Media (PAM) di 65 mmHg e che presentano livelli di lattato sierico &gt;18 mg/dl nonostante adeguata rianimazione volêmica.</li> <li>- La mortalità in ospedale di questi pazienti supera il 40%.</li> </ul>  |

Nella nuova definizione, la sepsi è una disfunzione d'organo potenzialmente mortale causata da una risposta non adeguatamente regolata dell'ospite ad un'infezione.

La disfunzione d'organo viene definita alla presentazione da un punteggio del SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) score superiore a 2 (Tabella 2), che si associa, in base ad evidenze consolidate, ad una mortalità

ospedaliera >10%. Il SOFA score è utilizzato nelle Terapie Intensive (TI) per quantificare il grado di disfunzione d'organo di 6 apparati (SNC, apparato respiratorio, apparato cardiovascolare, coagulazione, funzione epatica e funzione renale). Il SOFA score si basa su parametri clinici e/o esami di laboratorio che definiscono, sulla base della variazione dai valori normali o basali del paziente, il grado di disfunzione d'organo con un punteggio da 0 (normale) a 4 (disfunzione grave). Più alto è il valore ottenuto, maggiore sarà il rischio di morte per il paziente. All'interno delle Terapie Intensive questo score ha dimostrato una predittività superiore ai criteri SIRS ed è pertanto raccomandato.

La nuova definizione di shock settico sottolinea sia l'importanza della disfunzione circolatoria che delle alterazioni metaboliche cellulari, definendo lo shock settico come una sepsi aggravata da anomalie circolatorie, cellulari e metaboliche, con un rischio di morte più elevato. I criteri per la diagnosi sono: 1) necessità di utilizzare vasopressori per mantenere una PAM  $\geq$  65mmHg; 2) livelli sierici di lattato  $>2$  mmol/l persistenti nonostante un'adeguata rianimazione fluidica.

**Tabella 2. SOFA Score**

| Variables   | SOFA Score     |                                  |                                 |   |                                    |
|---|----------------|----------------------------------|---------------------------------|---|------------------------------------|
|   | 0              | 1                                | 2                               | 3   | 4                                  |
| Respiratory<br>Pao <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub> , mm Hg | >400           | $\leq$ 400                       | $\leq$ 300                      | $\leq$ 200†                                   | $\leq$ 100†                        |
| Coagulation<br>Platelets $\times 10^3/\mu\text{L}$ ‡      | >150           | $\leq$ 150                       | $\leq$ 100                      | $\leq$ 50                                     | $\leq$ 20                          |
| Liver<br>Bilirubin, mg/dL‡                                | <1.2           | 1.2-1.9                          | 2.0-5.9                         | 6.0-11.9                                      | >12.0                              |
| Cardiovascular<br>Hypotension                             | No hypotension | Mean arterial pressure <70 mm Hg | Dop $\leq$ 5 or dob (any dose)§ | Dop >5, epi $\leq$ 0.1, or norepi $\leq$ 0.1§ | Dop >15, epi >0.1, or norepi >0.1§ |
| Central nervous system<br>Glasgow Coma Score Scale        | 15             | 13-14                            | 10-12                           | 6-9   | <6                                 |
| Renal<br>Creatinine, mg/dL or urine output, mL/dl         | <1.2           | 1.2-1.9                          | 2.0-3.4                         | 3.5-4.9 or <500                               | >5.0 or <200                       |

\*Norepi indicates norepinephrine; Dob, dobutamine; Dop, dopamine; Epi, epinephrine; and Fio<sub>2</sub>, fraction of inspired oxygen.  
†Values are with respiratory support.  
‡To convert bilirubin from mg/dL to  $\mu\text{mol/L}$ , multiply by 17.1.  
§Adrenergic agents administered for at least 1 hour (doses given are in  $\mu\text{g/kg}$  per minute).  
||To convert creatinine from mg/dL to  $\mu\text{mol/L}$ , multiply by 88.4.

### 3. FASI DEL PERCORSO SEPSI

Il presente percorso è applicabile ogni qualvolta si sospetti un caso di sepsi o shock settico in ospedale, ad eccezione del paziente pediatrico e delle donne in gravidanza.

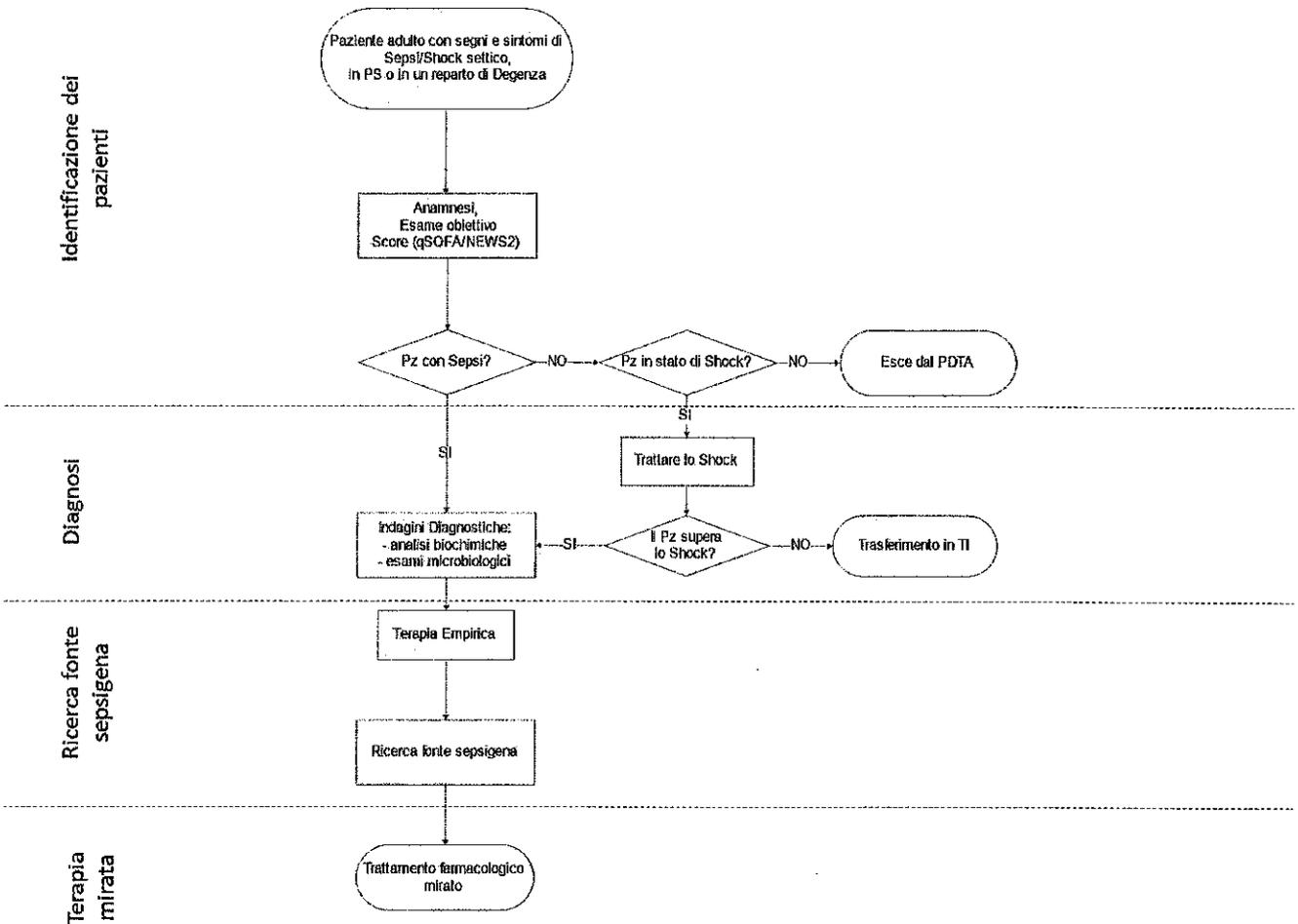
La gestione del paziente adulto con sepsi o shock settico è caratterizzata dalle seguenti fasi:

- Identificazione dei pazienti a rischio sepsi/shock settico;
- Diagnosi ed inquadramento;
- Ricerca della fonte sepsigena;
- Monitoraggio del paziente con sepsi;
- Trattamento.



La flow chart che segue riporta graficamente il percorso del paziente, che viene sviluppato in dettaglio nei capitoli successivi.

**Flow chart.** Percorso del paziente con sepsi/shock settico.



#### 4. IDENTIFICAZIONE DEI PAZIENTI A RISCHIO SEPSI/SHOCK SETTICO

Di fondamentale importanza è la capacità di diagnosticare precocemente una condizione di sepsi in quanto permette di anticiparne il trattamento e di migliorarne la sopravvivenza.

Il personale sanitario di tutte le unità di ricovero e di Pronto Soccorso deve essere in grado di conoscere le principali caratteristiche cliniche della sepsi, riconoscendone ed identificandone le manifestazioni iniziali (Tabella 3).



**Tabella 3.** Criteri per l'individuazione dei pazienti con Sepsì.

- Iperperfusion indotta dalla Sepsì
- Aumento dei lattati oltre i limiti normali di laboratorio
- Diuresi < 0.5 mL/kg/ora per piú di 2 ore nonostante adeguata rianimazione con fluidi
- Danno polmonare acuto  $Pao_2/FiO_2 < 250$  in assenza di polmonite
- Danno polmonare acuto  $Pao_2/FiO_2 < 200$  in presenza di polmonite
- Creatinina > 2.0 mg/dL (176.8  $\mu\text{mol/L}$ )
- Bilirubina > 2mg/dL (34.2  $\mu\text{mol/L}$ )
- Conta piastrinica < 100.000/  $\mu\text{L}$
- Coagulopatia (INR > 1.5)

**E' importante ricordare che per fare diagnosi di Sepsì il danno d'organo:**

- a.** Non deve essere sede del focolaio infettivo (unica eccezione il polmonare)
- b.** Né essere imputabile ad altre condizioni cliniche (es. Patologie croniche) ma "presumibilmente correlabile" all'evento settico

Per l'identificazione dello shock settico, gli attuali criteri sono l'ipotensione refrattaria ai fluidi con necessit  di somministrare vasopressori per mantenere una pressione media  $\geq 65\text{mmHg}$  e il riscontro di livelli di lattato sierici > 2 mmol/l. Questo cut-off rappresenta il piú basso livello di lattato a risultare associato, nei pazienti con sepsi o shock settico, ad un aumentato rischio di morte.

Allo scopo di una rapida identificazione dei pazienti a rischio   essenziale che i vari ambiti di assistenza coinvolti nella sepsi e nello shock settico "parlino" con un alfabeto univoco, usino cio  dei punteggi oggettivi e condivisi, le cui risultanze meritino un'attenzione operatore-indipendente in termini di conseguenze operative.

Per tali ragioni   indicato l'utilizzo di uno **score** strutturato per l'identificazione tempestiva della progressione della gravit  clinica e del danno d'organo, con necessit  di valutazione rianimatoria, presa in carico rianimatoria e/o ricovero in Terapia Intensiva. Il riconoscimento precoce richiede un impegno organizzativo e strumentale che pu  essere rilevante anche sotto il profilo logistico e gestionale, ma gioca un ruolo chiave ineludibile nel consentire un trattamento tempestivo che, come dimostrato dai dati di letteratura, pu  ridurre la mortalit .

Nei pazienti valutati in PS o altri ambiti del Dipartimento di Emergenza Urgenza (DEU) potrebbe essere utilizzato il quick SOFA (qSOFA) in prima battuta. Tuttavia, diversi studi ne hanno sottolineato di recente l'alta specificit  a fronte di una relativamente bassa sensibilit .

Il qSOFA   basato sulla valutazione di sole 3 variabili cliniche: stato mentale; pressione arteriosa sistolica; frequenza respiratoria (Tabella 4).

**Tabella 4.** Punteggio qSOFA.

| Parametro                   | Punteggio |
|-----------------------------|-----------|
| Alterazione della coscienza | 1         |
| PAS $\leq 100$ mmHg         | 1         |
| FR $\geq 22$                | 1         |

Un paziente con una sospetta o certa infezione, che presenti un qSOFA  $\geq 2$  (almeno 2 variabili tra stato mentale alterato, PAS  $\leq 100\text{mmHg}$  e frequenza respiratoria  $\geq 22$  atti/min) dovrebbe essere sottoposto ad ulteriori indagini per valutare la presenza di disfunzione d'organo e quindi di sepsi.

Il qSOFA è di facile esecuzione al letto del paziente anche in aree a risorse limitate e, a differenza del SOFA score, non richiede esami di laboratorio. I dati di letteratura sembrano dimostrare che il qSOFA abbia un potere predittivo per la mortalità ospedaliera e per la necessità di ricovero in TI superiore sia ai criteri di SIRS sia al SOFA score.

Allo scopo di identificare precocemente e facilmente pazienti a rischio di sviluppare una sepsi nelle aree di degenza diverse dal DEU, ovvero nei reparti di degenza di Medicina, Geriatria, Malattie Infettive, Chirurgia e altre branche specialistiche, lo score meglio validato ed accessibile è il NEWS2 (Tabella 5).

**Tabella 5. NEWS2 Score.**

| PARAMETRI                    | Puntaggio |          |           |                  |                             |                             |                            |
|------------------------------|-----------|----------|-----------|------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
|                              | 3         | 2        | 1         | 0                | 1                           | 2                           | 3                          |
| Frequenza Respiratoria / min | ≤ 0       |          | 9-11      | 12-20            |                             | 21-24                       | ≥ 25                       |
| SpO <sub>2</sub> scala 1 (%) | ≤ 91      | 92-93    | 94-95     | ≥ 96             |                             |                             |                            |
| SpO <sub>2</sub> scala 2 (%) | ≤ 03      | 04-05    | 06-07     | 00-92<br>≥ 93 33 | 93-94<br>con O <sub>2</sub> | 95-96<br>con O <sub>2</sub> | ≥ 97<br>con O <sub>2</sub> |
| Ossigeno                     |           | Ossigeno |           | Aria             |                             |                             |                            |
| PA sistolica                 | ≤ 90      | 91-100   | 101-110   | 11-219           |                             |                             | ≥ 220                      |
| FC                           | ≤ 40      |          | 41-50     | 51-90            | 91-110                      | 11-130                      | ≥ 131                      |
| Coscienza                    |           |          |           | Allert           |                             |                             | CVPU                       |
| Temperatura                  | ≤ 35.0    |          | 35.1-36.0 | 36.1-30.0        | 30.1-39.0                   | ≥ 39.1                      |                            |

Lo score NEWS2 prevede la misurazione di un numero maggiore di parametri rispetto al qSOFA: frequenza respiratoria, saturazione dell'ossigeno, supplementazione di ossigeno al paziente, temperatura corporea, pressione arteriosa sistolica, frequenza cardiaca e livello di coscienza. A ciascuno di tali parametri vengono assegnati punteggi compresi tra 0 e 3, in misura della deviazione per parametro dalla sua normale fisiologia. All'alterato stato mentale è assegnato comunque uno score di 3 se il paziente non è lucido e collaborante; all'utilizzo di una supplementazione d'ossigeno di qualsiasi entità è assegnato un punteggio di 2.

Lo score NEWS2 è stato validato su casistiche molto ampie ed un suo aumento è predittivo di eventi avversi quali la necessità di ricovero in TI e la morte. Il suo uso è supportato da una modulistica e da applicazioni facilmente ed universalmente disponibili che lo rende praticabile e valutabile in modo semplice da parte dell'infermiere responsabile dell'assistenza ad un gruppo di pazienti.

Inoltre, l'utilizzo sistematico dello score NEWS2 in reparto di degenza, ma anche all'ingresso in PS permette di stratificare il rischio nei pazienti (Tabella 6).



**Tabella 6.** Stratificazione del rischio dei pazienti sulla base del punteggio NEWS2.

| Punteggio NEWS2                                | Rischio clinico | Risposta                                      |
|--|-----------------|---|
| Punteggio aggregato 0 - 4                      | Basso           | Normale gestione                              |
| Punteggio di 3 in un singolo parametro (rosso) | Medio - basso   | Gestione dell'urgenza con risorse del reparto |
| Punteggio aggregato 5 - 6                      | Medio           | Risposta dell'urgenza con risorse aggiuntive* |
| Punteggio aggregato $\geq 7$                   | Alto            | Attivazione team avanzato**                   |

\* Risposta da parte di un clinico o un team con competenza nella valutazione e trattamento del paziente acuto e riconoscimento della necessità di un innalzamento del livello di cura se appropriato  
\*\* Attivazione di Team in grado di gestire il paziente critico, inclusa gestione delle vie aeree

Tutti i pazienti con un punteggio NEWS2  $\geq 7$  dovrebbero essere valutati dall'Anestesista Rianimatore per definire collegialmente i provvedimenti opportuni, il setting assistenziale appropriato e la frequenza di rivalutazione del paziente stesso.

Lo score NEWS2 detta anche la frequenza di monitoraggio: in coloro che hanno uno score  $<2$  ci può essere una rivalutazione a 12-24 ore; quando lo score sale, la frequenza di rivalutazione diviene maggiore e quindi più impegnativa. Un punteggio NEWS2  $\geq 5$  detta il coinvolgimento diretto del medico di reparto o di guardia, ed uno score di 7 o maggiore identifica chiaramente il paziente quale eleggibile per un setting assistenziale a più elevata intensità assistenziale.

## 5. DIAGNOSI E INQUADRAMENTO

In tutti i casi di sepsi/shock settico è indicato iniziare le indagini diagnostiche volte ad identificare rapidamente la fonte settica, per permetterne il controllo e/o l'eradicazione il più precocemente possibile.

L'identificazione precoce della fonte settica e l'eventuale suo controllo/bonifica è indispensabile per il successo del trattamento della sepsi e dello shock settico. L'avvio della ricerca della fonte sepsigena deve essere effettuato entro 6-12 ore dalla diagnosi, in modo da poter renderne prioritario il controllo.

### 5.1 Diagnosi biochimica

I segni clinici devono essere integrati da esami di laboratorio utili anche a definire il quadro (sepsi/shock settico) e indirizzare il trattamento.

Pertanto, si raccomanda che ogni ASL garantisca l'esecuzione in urgenza, 7 giorni su 7, degli esami del Pannello Sepsis, in ogni Presidio Ospedaliero di base e sede di DEA di I livello.

**Tabella 7.** Pannello Sepsi.

|   |
|---|
| Emogas con lattati                            |
| Emocromo con formula                          |
| Coagulazione (pT, pTT, fibrinogeno, d-dimero) |
| Creatinina                                    |
| Urea  |
| Glicemia                                      |
| Elettroliti sierici                           |
| Bilirubina totale e diretta                   |
| Protidemia totale                             |
| AST   |
| ALT   |
| LDH   |
| PCR   |
| Procalcitonina                                |
| Endotossinemia (laddove possibile)            |

### **Biomarcatori**

I biomarcatori, come la procalcitonina, presepsina, proadrenomedullina ed il b-Dglucano possono essere utilizzati nel processo valutativo iniziale dei pazienti con sepsi e shock settico da sospetta infezione batterica o fungina.

#### ***Procalcitonina***

La procalcitonina è un biomarcatore di infezione batterica largamente utilizzato nella pratica clinica come strumento di diagnosi differenziale nell'ambito delle patologie infiammatorie acute. Una recente meta-analisi Cochrane, condotta su 14 trial randomizzati controllati ove si applicavano algoritmi di gestione della terapia antibiotica basati sulla procalcitonina, ha dimostrato che l'utilizzo di questo biomarcatore, utilizzando un valore soglia di 0.25-0.5 ng/ml, può essere associato ad una significativa riduzione della durata di terapia antibiotica in pazienti con infezioni respiratorie gravi. In pazienti con grave insufficienza respiratoria, una terapia antibiotica guidata dai valori di procalcitonina è risultata efficace nel differenziare i processi infettivi da quadri di scompenso cardiaco senza coinvolgimento batterico.

Inoltre, una meta-analisi di 56 studi ha dimostrato come un valore soglia di procalcitonina di 0.5 ng/ml abbia una sensibilità del 76% and una specificità del 69% nell'individuare i pazienti con emocolture positive. Tuttavia, è noto allo stesso modo che l'accuratezza diagnostica di tale marcatore sia inferiore nei pazienti immunosoppressi e neutropenici. È stato, infine, osservato che i valori di procalcitonina possano essere utili nello stratificare il rischio di fallimento terapeutico in pazienti settici con insufficienza respiratoria, mentre tale predizione è meno rilevante nei malati in Terapia Intensiva. Vi è inoltre una crescente evidenza in letteratura che gli algoritmi basati sull'utilizzo della procalcitonina possano essere molto utili nel ridurre la durata della terapia antibiotica. Tali approcci, su larga scala, sono risultati sicuri, efficaci e significativamente associati a riduzione dell'utilizzo degli antimicrobici. Lo studio PRORATA rappresenta un riferimento nella letteratura scientifica a tale riguardo. In questo studio i pazienti assegnati al trattamento guidato dalla procalcitonina hanno presentato una marcata riduzione dei giorni di terapia antibiotica rispetto all'approccio tradizionale. Questi risultati sono stati replicati dallo studio SAPS in una popolazione ancora più vasta. Le evidenze sui benefici di tali algoritmi nella prevenzione dell'emergenza di infezioni da germi multiresistenti e/o da Clostridium difficile sono ancora preliminari.

### **MDW (monocyte distribution width)**

L'MDW è una misura dello stato di attivazione monocitaria derivato dalla lettura dell'emocromo senza costi aggiuntivi, per la predizione ed il monitoraggio della sepsi. Recenti studi hanno dimostrato che un valore di MDW >22 è fortemente predittivo di uno stato settico nei pazienti che non abbiano uno stato di attivazione sistemica (leucemica) o virale. In particolare, appare molto interessante il valore predittivo negativo dell'MDW. Quando questo parametro presenta un valore <18 la probabilità di una batteriemia è praticamente trascurabile. In combinazione con la procalcitonina l'uso dell'MDW è uno strumento molto promettente per l'individuazione di una sepsi all'esordio. Inoltre, la riduzione del valore dell'MDW predice in modo molto sensibile la risposta alla terapia antibatterica.

### **Beta-D-Glucano**

L'(1-3)-b-D-Glucano è un componente della parete di *Candida* spp. e di altre specie fungine. Sebbene alcuni elementi di confondimento possano ridurre la sua accuratezza diagnostica, la sua utilità come strumento diagnostico precoce è stata ampiamente dimostrata in numerosi studi, in particolare nel paziente ematologico. Comunque, vi è crescente evidenza che tale biomarcatore sia affidabile anche nei pazienti ricoverati in Terapia Intensiva. In uno studio osservazionale condotto su 377 pazienti settici ricoverati in Terapia Intensiva, la determinazione puntuale del Beta -D- Glucano ha mostrato sia valore predittivo positivo che negativo (72.2% e 98.7% rispettivamente), maggiore del Candida Score e degli indici di colonizzazione. Allo stesso modo, in una popolazione selezionata di pazienti chirurgici, tale test è risultato molto accurato nell'anticipare la diagnosi delle candidiasi intra-addominale e in alcuni casi la cinetica del Beta -D- Glucano è risultata utile nel predire la risposta al trattamento, riflettendo la gravità dell'infezione. Infine, alla luce del suo elevato valore predittivo negativo tale test è stato proposto come strumento di interruzione precoce della terapia antifungina empirica.

## **5.2 Esami microbiologici**

In caso di sospetta sepsi/shock settico è indicata l'esecuzione di colture microbiologiche il più precocemente possibile e non oltre la 1° ora dall'inizio della valutazione, comunque prima di iniziare la terapia antimicrobica. Effettuare il prelievo di campioni biologici prima della somministrazione di antibiotici aumenta significativamente la possibilità di identificare l'agente patogeno e di ottimizzare la terapia antibiotica da empirica a mirata con successiva de-escalation (passaggio da terapia antibiotica a largo spettro ad una a spettro più ristretto e/o riduzione del numero di antibiotici). La de-escalation è, infatti, associata alla riduzione delle resistenze batteriche e ad un miglioramento della sopravvivenza.

È indicata l'esecuzione di almeno 2-3 coppie di emocolture (ovvero 4-6 flaconi). Una coppia di flaconi dovrebbe essere prelevata da un sito periferico, un'altra da dispositivi intravascolari eventualmente presenti. Non ci sono però indicazioni di letteratura strettamente vincolanti in senso di variazione della probabilità di corretta diagnosi.

In letteratura non ci sono studi definitivi riguardanti il tempo entro cui è raccomandato effettuare le emocolture, ma le linee guida più recenti consigliano un tempo massimo di 45 min. Prelievi sequenziali dell'emocoltura o effettuati durante i picchi di temperatura non hanno dimostrato di migliorare la diagnosi.



Nei pazienti in terapia antimicrobica, si suggerisce di raccogliere le emocolture immediatamente prima della somministrazione della dose successiva.

In caso di certa sepsi/shock settico è ritenuta costo-efficace, ove possibile, l'identificazione dell'agente patogeno mediante l'utilizzo delle moderne tecniche microbiologiche rapide per l'identificazione del germe e del suo antibiogramma. I più recenti metodi di identificazione rapida dei microrganismi e le più moderne tecniche molecolari o fenotipiche di diagnosi dell'agente patogeno permettono di ottenere i risultati entro 5-24 ore, a differenza dei tradizionali test colturali. La spettrometria MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight) e multiplex Real-time PCR (RT-PCR) hanno accelerato l'identificazione del patogeno per cui se ne consiglia l'utilizzo in associazione ai convenzionali sistemi, laddove possibile. Altrettanto importante è mantenere la precoce comunicazione diretta del germe isolato al clinico che ha in carico il paziente.

I siti da campionare e da gestire eventualmente con tecniche molecolari avanzate per la precoce definizione diagnostica oltre al sangue sono: fluido cerebrospinale (se appropriato); urina; ferite/lesioni da decubito; secrezioni tracheobronchiali ed altri fluidi corporei.

**Nei pazienti con sospetta meningite batterica, in assenza di controindicazioni, sono indicati il prelievo di campioni di liquor e di emocolture il più precocemente possibile, e prima dell'inizio della terapia antimicrobica.** Il prelievo di liquor non deve comunque ritardare l'inizio della terapia antibiotica. Le Linee Guida dell'European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) raccomandano di effettuare il prelievo di liquor cefalorachidiano (CSF) e di emocolture il più precocemente possibile per gestire al meglio il trattamento antibiotico. Nei casi di meningite un ritardo nel trattamento antibiotico è fortemente associato ad una bassa sopravvivenza. La coltura del liquor è il gold standard per la diagnosi delle meningiti batteriche; è suggerita l'esecuzione dei test rapidi di diagnostica molecolare dotati di un'alta sensibilità e specificità e capaci di precedere di molti giorni l'esito definitivo delle valutazioni colturali. La puntura lombare con il prelievo di liquor è fondamentale nella diagnosi di una meningite batterica per identificare il patogeno e determinare eventuali resistenze. È indicato eseguire una TAC cranio prima della puntura lombare nei seguenti casi: deficit neurologici focali, escluse le paralisi dei nervi cranici; crisi epilettiche di recente insorgenza; stato mentale severamente alterato (GCS score <10); stato di severa immunocompromissione. La puntura lombare, infatti, può essere rischiosa nei casi di shift cerebrale da lesioni intracraniche occupanti spazio. In assenza dei segni clinici sopra menzionati non è opportuna una TAC prima della puntura lombare nei pazienti con sospetta meningite batterica. Altre controindicazioni alla puntura lombare sono i disordini della coagulazione, le infezioni locali della pelle e l'instabilità emodinamica. Qualora non fosse possibile il prelievo del CSF, i marker sierici di infezione (PCR e PCT) possono aiutare nella diagnosi differenziale tra meningite batterica e di altre eziologie. Il trattamento empirico con desametasone è indicato nei pazienti con sospetta meningite batterica e deve essere iniziato il prima possibile, contestualmente alla terapia antibiotica.



## 6. RICERCA DELLA FONTE SEPSIGENA

---

E' essenziale che tutte le figure professionali che si trovino a gestire pazienti con sepsi seguano percorsi diagnostico terapeutici omogenei di controllo/eradicazione per le principali fonti settiche, volti ad ottimizzare nei tempi e nei modi il percorso di cura del paziente settico.

Per favorire la standardizzazione di tali procedure e l'eventuale oggettiva necessità di centralizzazione dei pazienti per la ricerca della fonte sepsigena vengono di seguito esplicitati specifici percorsi. Tali percorsi vengono, inoltre, riassunti nella tabella riepilogativa **Allegato A** al presente documento.

### **Sepsi a sospetta partenza polmonare**

Nei pazienti con sindrome settica contestuale a polmonite è indicato effettuare i test di ricerca degli antigeni urinari per lo pneumococco e la legionella. Le linee guida della British Thoracic Society sul management delle polmoniti acquisite in comunità (CAP) del 2009 e quelle del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del 2014 raccomandano, infatti, la ricerca dell'antigene dello *Streptococcus pneumoniae* nelle urine nei pazienti con polmonite moderata e severa secondo gli score CURB-6 (confusione, uremia, frequenza respiratoria, ipotensione, età  $\geq 65$ ) e PSI (Pneumonia Severity Index).

Il test per la ricerca dell'antigene dello *Streptococcus pneumoniae* è infatti rapido (15 min) ed ha un'alta specificità e sensibilità. Nei pazienti con sepsi e shock settico, i test di ricerca degli antigeni urinari per lo pneumococco hanno una sensibilità del 50-70% ed una specificità dell'85-90%. Il test per la ricerca dell'antigene della legionella è analogamente rapido ed è ha un'alta sensibilità e specificità per la diagnosi della *L. Pneumophila* sierogruppo 1.

In caso di empiema pleurico post-pneumonectomia, si raccomanda la valutazione della presenza di una fistola broncopleurica e il drenaggio del materiale purulento. In caso di presenza di fistola broncopleurica in paziente con empiema pleurico post-pneumonectomia è indicato un approccio chirurgico.

### **Sepsi a sospetta partenza addominale**

La ricerca della fonte infetta addominale può essere effettuata con un'ecografia o TAC con mezzo di contrasto, ove necessario. Tuttavia, se la diagnosi è incerta, nonostante gli esami strumentali, è indicata la misura di controllo chirurgica. Questa può essere indicata anche quando altri approcci interventistici siano risultati insufficienti o non possano essere effettuati in modo tempestivo o quando la probabilità di successo di una procedura percutanea sia incerta o ad alto rischio di mortalità. Si suggerisce di controllare prima possibile la fonte infetta nei pazienti emodinamicamente instabili in shock settico e di continuare il trattamento rianimatorio durante la procedura chirurgica. I pazienti settici/shock settico con peritonite diffusa dovrebbero essere repentinamente sottoposti a procedure di controllo della fonte infettiva; queste possono essere ritardate in pazienti meno gravi. In casi strettamente selezionati, i pazienti affetti da diverticolite perforata (inclusi quelli con ascessi <4cm di diametro), da massa peri-appendicolare o da ulcera peptica perforata possono essere gestiti senza un controllo della fonte di infezione, nel caso rispondano in maniera soddisfacente alla terapia antibiotica o ad altre misure di supporto terapeutico.



Si raccomanda di ottenere campioni intra-peritoneali (fluido/tessuto) ad ogni eventuale re-intervento, per effettuare indagini microbiologiche seriate e mirate nei pazienti settici per infezione intra-addominale.

### **La colangite acuta**

La colangite acuta è una condizione clinica causata da infezione secondaria ad un'ostruzione della via biliare. Il quadro clinico varia da forme lievi a forme gravi con associato stato settico e per tale motivo la mortalità può raggiungere il 10%. Le cause di colangite sono molteplici ma, tuttavia, nei paesi occidentali la causa principale è la coledocolitiasi. La colangite può anche essere secondaria ad un'ostruzione neoplastica della via biliare (colangiocarcinoma, ampulloma o tumori pancreatici), a manipolazione delle vie biliari in corso di colangiopacreatografia retrograda endoscopica (ERCP) o secondaria a stenosi benigne o ad agenti infettivi.

Il trattamento della colangite deve essere necessariamente multidisciplinare e prevede la stabilizzazione emodinamica del paziente, la somministrazione di antibiotici e il drenaggio della via biliare.

La fase operativa prevede una fase diagnostica basata su esami di laboratorio e radiologici in modo da confermare la diagnosi e stadiare la gravità del quadro clinico e quindi indirizzare la fase terapeutica con il relativo timing.

#### Fase Diagnostica

Valutazione clinica: dolore addominale, febbre e anamnesi positiva per patologia biliare (calcolosi biliare, precedenti procedure biliari, per es. pregresso posizionamento di stent biliare).

Esami di laboratorio: emocromo, bilirubina totale e frazionata. AST, ALT, fosfatasi alcalina, gammaGT, lipasi, amilasi, PCR, PT, PTT, INR, elettroforesi, albumina, colinesterasi, azotemia, creatinina.

Esami radiologici: ecografia e TC addome con e senza m.d.c.

L'ecografia addominale rappresenta l'indagine di prima scelta considerando la minima invasività, l'ampia disponibilità ed il rapporto costo-efficacia. La specificità dell'esame ecografico è elevata, tuttavia la sua sensibilità è bassa soprattutto per evidenziare la causa predisponente.

La TC addominale con e senza m.d.c. in aggiunta all'esame ecografico può identificare la dilatazione della via biliare e contribuisce ad una miglior diagnosi della causa della stenosi biliare (colangiocarcinoma, tumore pancreatico o una colangite sclerosante) ed inoltre è utile nella diagnosi di complicanze locali (ascessi epatici, trombosi portale).

La colangio-RMN e l'ecoendoscopia rappresentano indagini di secondo livello, poiché seppur dotate di elevata sensibilità e specificità, non sono sempre disponibili, soprattutto nella fase di urgenza/emergenza.

#### Criteri diagnostici

##### a) INFIAMMAZIONE SISTEMICA

- febbre (TC>38°) e/o brividi
- dati di laboratorio - GB < 4000 o >10000 x1000/ $\mu$ l - PCR > 1 mg/dl

##### b) COLESTASI



- ittero (bilirubina totale > 2mg/dl)
- dati laboratorio - fosfatasi alcalina, gammaGT, AST; ALT >1,5 v.n.

c) IMAGING (ecografia / TC addome)

- dilatazione biliare
- evidenza causa predisponente

**DIAGNOSI SOSPETTA: UN CRITERIO A + UN CRITERIO B o C**

**DIAGNOSI CERTA: UN CRITERIO A + UN CRITERIO B + UN CRITERIO C**

Classificazione

**GRADO III (severa)**

Colangite associata all'insorgenza di disfunzione di almeno uno di seguenti organi:

- Insufficienza cardiovascolare
- Obnubilamento del sensorio
- Insufficienza respiratoria (PaO<sub>2</sub> /FiO<sub>2</sub> ratio < 300)
- Insufficienza renale (oliguria, creatinina sierica > 2 mg/dl)
- Insufficienza epatica (INR > 1,5)
- Disfunzione ematologica (piastrine <100.000/mm<sup>3</sup>)

**GRADO II (moderata)**

colangite associata ad almeno due delle seguenti condizioni:

- GB < 4000 o >10000 x1000/μl
- TC > 39°C
- GB < 4000 o >10000 x1000/μl
- Età > 75 anni
- bilirubina totale > 5 mg/dl
- albumina < 0,7 limite valore inferiore norma

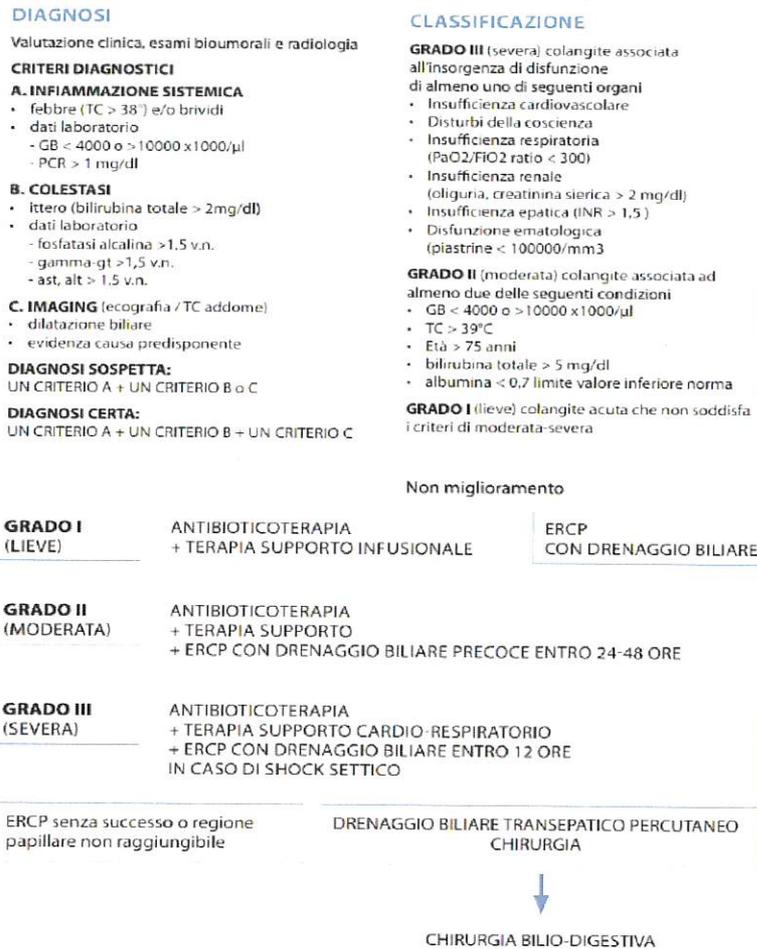
**GRADO I (lieve) colangite acuta che non soddisfa i criteri di moderata-severa**

Fase terapeutica

La fase terapeutica è indirizzata e regolata dalla gravità del quadro clinico, e l'indicazione, nonché il timing dell'ERCP, dipendono proprio da questo. Nella maggior parte dei casi di colangite di grado lieve, il trattamento iniziale con antibiotici è sufficiente e la maggior parte dei pazienti non richiede il drenaggio biliare. Tuttavia, il drenaggio biliare deve essere considerato se il paziente non risponde al trattamento iniziale antibiotico. **La colangite di grado moderato è una colangite non grave, ma che richiede, oltre alla terapia di supporto ed antibiotica, comunque un drenaggio biliare precoce, da effettuare preferibilmente entro le 48 ore.** La colangite di grado severo è caratterizzata dalla presenza di disfunzione d'organo indotta dalla sepsi, e pertanto in questi casi è necessaria ed indispensabile l'assistenza anestesiologicala con supporto cardiorespiratorio, terapia antibiotica e il drenaggio biliare prima possibile, appena le condizioni cliniche lo



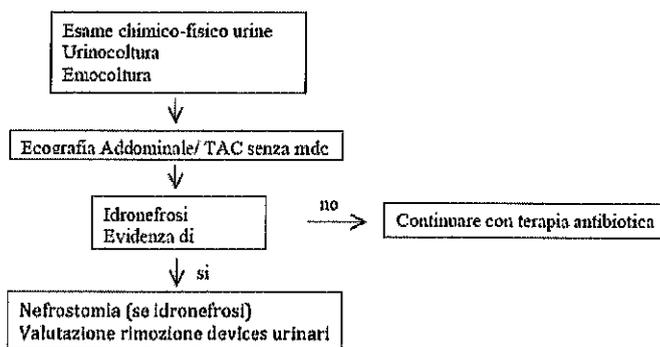
permettono. Nei casi in cui non si riesca a drenare la via biliare con l'ERCP, la procedura di seconda scelta è il drenaggio radiologico percutaneo, o il drenaggio ecoendoscopico, ed eventualmente la chirurgia.



### Sepsi a sospetta partenza urinaria

Se un catetere urinario rappresenta la fonte potenziale di infezione in un paziente con sepsi o shock settico, dovrebbe essere rimosso immediatamente. **La presenza di un'ostruzione del tratto urinario o di un'ostruzione renale in paziente con sepsi urinaria deve essere trattata entro 6 ore.** La procedura meno invasiva, come il posizionamento di stent ureterale, e da ritenere quella di prima scelta, sebbene non ci sia evidenza scientifica che sia superiore alla nefrostomia. Nei pazienti con pielonefrite va considerata anche l'opportunità di una nefrostomia.

#### Algoritmo stato clinico di urosepsi



#### Sepsi contestuale a fascite necrotizzante

In caso di fascite necrotizzante/gangrena gassosa, si raccomanda l'intervento chirurgico urgente. Nel caso di infezioni necrotizzanti o ascessi dei tessuti molli, si raccomanda il drenaggio chirurgico in urgenza. Nei pazienti con l'evidenza od il fondato sospetto di fascite necrotizzante o infezioni ascessuali dei tessuti molli a rapida evoluzione necrotizzante, la pertinenza chirurgica è preminente in termini pratici, operativi e prognostici.

**Il ricovero del paziente in ambito internistico potrebbe avere un ruolo critico nel ritardare il corretto approccio chirurgico tempo dipendente. Il paziente va pertanto ricoverato, anche sulla scorta degli score NEWS e SOFA, nell'area intensiva ed avviato al drenaggio chirurgico, consensualmente alle prime ed indispensabili procedure di stabilizzazione.**

Il consulente infettivologo andrà coinvolto in tutti i casi in urgenza, per stabilire la terapia antibiotica ed antimicotica migliore, anche alla luce della disponibilità delle nuove molecole a profilo di sensibilità migliore per MDRO (ceftazidime/avibactam, ceftolozane/tazobactam, meropenem/vaborbactam, fosfomicina endovena, linezolid ed altre venturo), che possono essere impiegate in prima linea nelle more della caratterizzazione eziologica nei pazienti a più alto rischio di essere affetti da quadri settici da germi MDRO e la cui prescrizione è di pertinenza infettivologica.

#### Sepsi da catetere o dispositivo intravascolare e sepsi endocarditiche

Se un catetere intravascolare rappresenta la fonte potenziale di infezione in un paziente con sepsi o shock settico, dovrebbe essere rimosso prima possibile, previa introduzione di un nuovo dispositivo (BPS). Se si isola lo stesso microrganismo sia dal sangue periferico che da quello prelevato attraverso i lumi dei cateteri vascolari centrali, la probabilità che esso sia la causa della sepsi è significativamente maggiore. Inoltre, se la coltura prelevata attraverso il lume del catetere vascolare si positivizza molto più rapidamente della coltura del sangue periferico (per esempio > 2 ore) è probabile che il catetere sia la sorgente dell'infezione.

In assenza sia di shock settico che di infezione fungina, nei casi in cui la rimozione del catetere impiantato e tunnellizzato non sia praticabile, le infezioni possono essere trattate efficacemente con una prolungata

terapia antimicrobica. Il sospetto di una sepsi endocarditica va sempre valutato, oltre che nei pazienti con infezione di un dispositivo endovascolare, in tutti i pazienti con fonte sepsigena diversa e documentata fase batteriemia, specie con isolamento di germi a forte rischio di coinvolgimento valvolare (MSSA ed MRSA), per patogenicità intrinseca o produzione di slime. La possibile presenza di una endocardite va esclusa sempre prima di de-escalare o sospendere la terapia antibiotica associativa o la monoterapia mirata sulla scorta dell'isolato emoculturale, anche se le emocolture di sorveglianza siano negative.

## **7. MONITORAGGIO DEL PAZIENTE CON SEPSI/SHOCK SETTICO**

---

Alla successiva valutazione del paziente con acclarato rischio di sepsi, così come a quella del paziente già degente in TI, si applica la periodica determinazione del SOFA score.

Il valore del SOFA score nelle prime 24 ore dall'ammissione in TI si è dimostrato un efficace strumento prognostico al pari dell'APACHEII o del SAPSII. Indipendentemente dal punteggio iniziale del SOFA un suo aumento nelle prime 48 ore di ricovero in TI è indicativo di un rischio di mortalità del 50%.

**Nei pazienti con sospetta infezione e screening positivo per alto rischio (qSOFA  $\geq 2$  o NEWS  $\geq 5-7$ ) è indicata la valutazione della concentrazione ematica di lattato anche qualora non sia presente ipotensione refrattaria ai fluidi per identificare una condizione precoce di ipoperfusione periferica.**

La misurazione dei lattati consente infatti di identificare precocemente una condizione di ipoperfusione tissutale caratterizzata dall'attivazione della glicolisi anaerobia, anche in pazienti non ancora ipotesi. Un'elevata lattatemia è un importante e indipendente fattore prognostico negativo per i pazienti, e livelli sierici iniziali di lattato intermedi o elevati sono indipendentemente associati alla mortalità da sepsi.

**Nei pazienti con ipotensione refrattaria ai fluidi è indicata la misura seriata del lattato ematico per identificare una condizione di shock e per valutare la sua evoluzione.** Un aumento della concentrazione di lattato durante il trattamento del paziente con shock indica un elevato rischio di morte e la necessità di una revisione immediata delle strategie terapeutiche in atto.

Vista la correlazione tra livelli di lattato e rischio di morte ospedaliera dei pazienti è raccomandata una misurazione seriata di questo parametro allo scopo di monitorare il paziente, valutare la risposta alla terapia e guidare sue eventuali modificazioni.

Alcuni studi hanno mostrato come un protocollo di trattamento diretto a ridurre i livelli di lattato del 20% entro 2 ore dall'ammissione in TI abbia consentito di ridurre significativamente la mortalità ospedaliera. Una clearance rapida dei lattati appare fortemente associata alla sopravvivenza dei pazienti. Dal momento che la clearance del lattato è strettamente legata alla perfusione capillare può essere ritenuta un biomarker per valutare indirettamente il microcircolo, che risulta compromesso nel paziente con shock settico.



## 8. TRATTAMENTO

---

### 8.1 La terapia empirica della sepsi

L'appropriatezza della terapia antimicrobica, nella sua fase empirica, rappresenta un aspetto cardine nel processo di ottimizzazione della gestione del paziente critico con sospetta infezione.

La definizione di appropriatezza di una terapia si basa, in primo luogo, sulla verifica del profilo di sensibilità dei germi identificati per le molecole antibiotiche in uso. Tuttavia, un interesse sempre maggiore è affidato al rispetto dei principi di farmacodinamica e farmacocinetica, prendendo in considerazione la sede di infezione e le caratteristiche fisiopatologiche del paziente critico.

I dati di letteratura sono concordi nel sostenere la sicurezza delle pratiche di 'de-escalation', ovvero di riduzione dello spettro antimicrobico e del numero di antibiotici utilizzati alla luce delle risultanze colturali. Sono disponibili, invece, evidenze più deboli sulla durata ottimale della terapia antibiotica ed antifungina, che va contestualizzata in base alla tipologia di infezione, alle caratteristiche del paziente ed al suo andamento clinico.

### Timing della terapia antibiotica

**La terapia antimicrobica endovenosa va iniziata con tempestività, preferibilmente entro la prima ora dal riconoscimento dello stato di sepsi o shock settico.** Le Linee Guida 2016 della Surviving Sepsis Campaign raccomandano che il target per l'inizio della terapia antimicrobica sia «*la prima ora dalla diagnosi di sepsi o shock settico*». È stato dimostrato, infatti, che ad ogni ora di ritardo nell'inizio del trattamento corrisponde in maniera quantificabile un incremento di mortalità e complicanze come insufficienza renale ed insufficienza respiratoria acuta ed un prolungamento della degenza in terapia intensiva ed ospedale.

La tempestività risulta di particolare rilevanza nello shock settico e nella meningite batterica, dove qualsiasi ritardo nella terapia antibiotica si associa ad un peggioramento sostanziale degli esiti.

Negli ultimi due anni la complessità del quadro è aumentata notevolmente, perché appare sempre più chiaro il dato che l'avvio della terapia antibiotica oltre che precoce deve di necessità essere appropriato allo scopo di poter migliorare la sopravvivenza dei pazienti. In questo senso, la scelta del corretto antibiotico può incidere sul raggiungimento dell'obiettivo ed è, pertanto, sempre più necessario che l'azienda si doti stabilmente di strumenti per una diagnosi molecolare sindromica del patogeno, specie nel paziente critico, in modo da favorire algoritmi di scelta quasi mirata del trattamento già nelle prime ore dopo l'instaurarsi del processo settico. Inoltre, è auspicabile che le ASL garantiscano una pronta disponibilità h24 di tutti gli antibiotici ed antimicotici.

### Scelta della terapia antibiotica

Poiché la sepsi e lo shock settico sono emergenze mediche tempo-dipendenti, l'impostazione della terapia antimicrobica iniziale non può basarsi su criteri di «certezza», ma sul sospetto clinico. La ricerca metodica del focolaio di origine dell'infezione è essenziale per l'appropriatezza della scelta.

Il ricorso ad una terapia empirica ad ampio spettro, composta da uno o più antimicrobici, deve essere dotata di copertura verso tutti i possibili patogeni (batteri ed eventualmente virus e funghi) sia nella gestione della sepsi che dello shock settico.

La scelta della terapia empirica deve essere guidata da un'attenta ricerca della fonte settica più probabile. In caso di presenza di fattori di rischio per germi MDR o XDR (Extensively Drug-Resistant) è indicato il ricorso alla terapia di combinazione. Questa è una terapia antimicrobica polifarmacologica caratterizzata dall'associazione di due o più molecole, rivolte verso lo stesso microrganismo noto o sospetto, il cui obiettivo è quello di accelerare la clearance del microrganismo piuttosto che di ampliare lo spettro di copertura, come ad esempio ceftazidime/avibactam e fosfomicina per patogeni gram negativi. Generalmente comprende antimicrobici appartenenti a classi farmacologiche differenti e quindi dotati di diverso meccanismo di azione e quindi di blocco complementare (sinergico) della crescita batterica.

Fulcro della terapia empirica è una copertura ad ampio spettro che comprenda tutti i possibili responsabili della sepsi. Oltre a microrganismi di natura batterica, vanno considerati anche germi atipici, virus e funghi se ritenuti implicati nel processo infettivo; la probabilità dipenderà da fattori legati al paziente (assetto immunitario, comorbidità, terapia antibiotica pregressa, insufficienze d'organo preesistenti, fattori di rischio per germi multiresistenti), dal focolaio anatomico di infezione (profilo microbico specifico, grado di penetrazione dei farmaci in quella sede), dall'ambiente (infezione comunitaria o nosocomiale, epidemiologia locale). **Nel sospetto di germi multiresistenti è importante il ricorso alla consulenza infettivologica in urgenza.**

**Nelle forme di sepsi a basso rischio di morte il ricorso alla terapia associativa è legato ad un aumento paradossale di mortalità e non è quindi consigliato.**

È stato dimostrato invece che la terapia di combinazione sia associata ad una maggiore sopravvivenza nel paziente settico con alto rischio ed in particolar modo nello shock settico. Sebbene le evidenze scientifiche siano ancora limitate, ne è giustificato l'uso in quadri clinici complessi, specie se sono presenti fattori di rischio per germi Gram negativi XDR.

### **Principi essenziali di farmacocinetica e farmacodinamica della terapia antibiotica**

La scelta del dosaggio dei farmaci antimicrobici somministrati nel trattamento della sepsi e dello shock settico deve essere basata sui principi di farmacocinetica e farmacodinamica e sulle proprietà specifiche dei singoli farmaci. Nell'impostazione della terapia antimicrobica empirica la scelta della modalità di somministrazione e della posologia/die hanno rilevanza pari rispetto alla scelta dello spettro di copertura antimicrobica. Pertanto, è indicato che vengano tenute in dovuta considerazione le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche (tempo-dipendenza o concentrazione-dipendenza) e le schede tecniche di farmaci antimicrobici usati (stabilità della molecola una volta ricostituita e possibilità di utilizzo in infusione protratta o continua se opportune). Esempi di modalità di somministrazione sono riportati nella tabella di antibioticoterapia empirica, **Allegato B** al documento.

Vanno, inoltre, conosciute e soppesate alcune caratteristiche del paziente settico (variazione dei volumi di distribuzione fluidici intra ed extra vascolari, della funzionalità renale, della funzionalità epatica, sia metabolica che escretoria), che possono predisporre il paziente a tossicità da farmaco o al sotto-dosaggio, con conseguente fallimento terapeutico e selezione di ceppi batterici resistenti.



## De-escalation della terapia antibiotica nella Sepsì

Una de-escalation della terapia antibiotica empirica è raccomandata non appena siano disponibili le risultanze microbiologiche ed il profilo di sensibilità dei germi isolati. Dati di letteratura, tuttavia, non esprimono ancora pieno consenso sulle regole pratiche di tale approccio di riduzione del numero di antibiotici, dello spettro o interruzione precoce della terapia.

Tali strategie di de-escalation sono state implementate anche in pazienti con infezioni intra-addominali complesse ad eziologia batterica e fungina frequentemente polimicrobica. La de-escalation antibiotica è risultata un approccio sicuro anche in questa tipologia di pazienti. In ogni singolo caso, comunque, è necessario tenere in considerazione tutti gli accorgimenti di farmacodinamica e farmacocinetica al fine di ottimizzare la penetrazione degli antibiotici utilizzati nella de-escalation nel sito d'azione.

Anche nella gestione della terapia antifungina è accettata una strategia di de-escalation, avviando nel paziente instabile un trattamento con echinocandine per poi introdurre un azolico quando l'isolamento fungino sia sensibile ed il paziente stabile. Tale approccio è stato recentemente confermato da un grande studio osservazionale condotto in pazienti critici non neutropenici, ove la terapia antibiotica è stata de-escalata entro i primi 5 giorni senza influenzare l'esito clinico finale.

## 8.2 Definizioni e fattori di rischio delle Resistenze antimicrobiche

La letteratura internazionale non è conforme nell'utilizzare un'unica definizione di Multi Drug Resistance, Extensive Drug Resistance e Pandrug Resistance. Allo scopo del presente documento vengono richiamate ed utilizzate le seguenti definizioni:

- Multi Drug Resistance (MDR) = resistenza acquisita a 3 o più classi di antimicrobici (almeno una molecola antimicrobica appartenente ad ognuna delle 3 classi);
- Extensive Drug Resistance (XDR) = resistenza acquisita a tutte le classi di antimicrobici (almeno una molecola antimicrobica appartenente ad ognuna delle classi) eccetto 2 o meno di due classi;
- Pandrug Resistance (PDR) = resistenza acquisita a tutte le classi di antimicrobici.

E' auspicabile che i dati degli isolamenti microbici confluiscono in un unico database aziendale informatizzato, che permetta un monitoraggio della frequenza dei principali microrganismi ALERT e delle resistenze microbiche in generale, al fine di favorire un aggiornamento costante dei criteri di scelta della terapia empirica basati sulla epidemiologia locale.

I fattori di rischio per l'antimicrobico resistenza sono di seguito elencati:

|                         |   |
|-------------------------|---|
| Caratteristiche di base | Età >65 anni  |
|                         | Diabete Mellito                                       |
|                         | BPCO  |
|                         | Uso di corticosteroidi                                |
|                         | Immunosoppressione o patologia ematologica            |
|                         | Neutropenia   |
|                         | Neoplasia   |
|                         | Trapianto d'organo solido                             |
| Storia clinica recente  | Insufficienza renale cronica in trattamento dialitico |
|                         | Recente o prolungata (>2 settimane) ospedalizzazione  |
|                         | Residenza in lungodegenza o Istituto riabilitativo    |
|                         | Recente chirurgia o trauma                            |
|                         | Recente ricovero in ambiente Intensive                |



|  |   |
|--|---|
| Antibioticoterapia <3 mesi precedenti              | Cefalosporine, aminopenicilline, fluorochinoloni, carbapenemici, aminoglicosidi   |
| Pregressa colonizzazione con germi multiresistenti | Colonizzazione intestinale da ESBL o CRE, colonizzazione endotracheale da Pseudomonas Aeruginosa, colonizzazione generica da MRSA o Acinetobacter |
| Ricorrenti infezioni delle vie urinarie            |   |
| Presenza di device a permanenza                    | Catetere vescicale, PEG o digiunostomia, CVC o device intravascolari, SNG   |
| Ventilazione meccanica                             |   |

### 8.3 Durata della terapia antibiotica e monitoraggio dei livelli plasmatici degli antibiotici

**In pazienti critici con sepsi o shock settico si considera adeguata una terapia antibiotica della durata di 7-10 giorni.**

Sebbene non ci sia una chiara associazione con una variazione della mortalità, le terapie antibiotiche vanno contenute in durata ogni volta che questo sia possibile, al fine di evitare eventi avversi farmaco-relati, la selezione di germi multi-resistenti e la comparsa di superinfezioni.

Una durata prolungata della terapia antibiotica va considerata quando:

- il controllo della sorgente di infezione non è completo;
- la terapia antibiotica iniziale non è stata appropriata;
- sono coinvolti germi multi-resistenti;
- la sede di infezione non è facilmente raggiungibile dalle terapie in atto per ragioni di distribuzione tissutale.

Le terapie antibiotiche, inoltre, devono essere sospese non appena sia stata identificata la natura non infettiva di un processo patologico con SIRS (sindrome della risposta infiammatoria sistemica), tenendo conto che il numero dei globuli bianchi e la temperatura corporea possono essere alterati in numerose condizioni patologiche non infettive. Per converso, nelle batteriemie complicate, come le endocarditi, le infezioni di protesi, con persistenza di emocolture positive e/o evidenza di localizzazioni metafofali, in particolare **se è presente una infezione da *Staphylococcus aureus*, è necessario prolungare il trattamento antibiotico anche oltre le 6 settimane.** Lo stesso approccio viene adottato in caso di infezione invasiva da Candida, ove la durata della terapia non può essere inferiore alle 2 settimane dalla negativizzazione delle emocolture.

Inoltre, un determinante fondamentale per contenere la durata di una terapia antibiotica è la presenza di un sistema immunitario ben funzionante. Nei pazienti immunodepressi (neutropenici, sottoposti a terapie immuno-modulatorie con farmaci biologici o steroidee di lungo corso) una precoce interruzione della terapia antibiotica deve essere considerata con accortezza alla luce del rischio di recidive.

Il monitoraggio diretto dei livelli plasmatici di farmaci o Therapeutic Drug monitoring (TDM) è attualmente disponibile per molti degli antimicrobici di uso comune come aminoglicosidi, glicopeptidi, beta-lattamici, linezolid e chinoloni e per le molecole riservate al trattamento dei germi MDRO.

Il monitoraggio diretto dei livelli plasmatici dei farmaci può rappresentare un ausilio importante nelle mani del clinico in casi specifici.



#### **8.4 La terapia di supporto del paziente settico**

La somministrazione di liquidi è una tappa fondamentale nel trattamento della sepsi e dello shock settico e rappresenta una sfida terapeutica particolarmente complessa.

Diversi trials e linee guida raccomandano una rianimazione fluidica precoce nei pazienti con sepsi e shock settico, poiché l'ipovolemia può prolungare la durata dello shock e dell'ischemia organica, entrambi importanti fattori predittivi dell'exitus. Ad oggi non esiste in letteratura un consenso univoco sia per quanto riguarda la quantità che la qualità di fluido, oltre alla tempistica di somministrazione. Inoltre, l'estrema eterogeneità della presentazione clinica dei pazienti settici preclude la possibilità di considerare un approccio univoco per ogni singolo paziente. Una corretta fluido-terapia necessita dunque di essere personalizzata in base alle caratteristiche del paziente e alla continua rivalutazione della risposta alla terapia. Diversi studi, infatti, hanno trovato un'associazione tra eccesso di fluidi somministrati e aumento della mortalità nei pazienti con shock settico, portando a raccomandare un cauto approccio alla rianimazione fluidica. La latenza tra la diagnosi di sepsi e la somministrazione di fluidi è correlata a un peggioramento dell'outcome.

➤ **In caso di ipotensione/ipoperfusione indotta è indicata una terapia fluidica comprendente l'utilizzo di uno o più boli di cristalloidi (250-500 ml per ciascun bolo in massimo 15min), fino a raggiungere un minimo di 30 ml/Kg (peso corporeo ideale) nelle prime 3h.**

Le linee guida delle SSC indicano l'uso di un preciso volume di fluidi (30ml/kg) per pazienti con ipotensione/ipoperfusione. In letteratura vi sono poche evidenze che supportino l'utilizzo di un preciso volume di fluidi. E' preferibile quindi una strategia di infusione a boli ravvicinati con stretto monitoraggio della clinica e della responsività del paziente al trattamento. Recentemente è stato evidenziato come una somministrazione di fluidi superiore a 5 litri nelle prime 24 ore sia associata addirittura ad un aumento della mortalità indipendentemente dalla gravità delle condizioni del paziente. Tale limite non va ecceduto se non solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio.

➤ **La rianimazione emodinamica precoce deve prevedere il monitoraggio frequente di una combinazione di parametri clinici ed emodinamici (pressione arteriosa media, frequenza cardiaca, refill capillare, sensorio e concentrazione plasmatica dei lattati), senza la necessità di sistemi di monitoraggio avanzato.**

La valutazione continua e frequente della risposta al trattamento fluidico è essenziale. Questa deve comprendere un esame clinico generale e la valutazione delle variabili fisiologiche che possono descrivere le condizioni cliniche del paziente (frequenza cardiaca, pressione sanguigna, saturazione arteriosa di ossigeno, frequenza respiratoria, temperatura, diuresi).

In tutti i pazienti settici deve essere posizionato un catetere vescicale per poter valutare l'output urinario, un marker di adeguata perfusione renale e gittata cardiaca. L'output urinario normale in un adulto è 0,5 ml/kg/ora o più, equivalente a circa 30-50 ml/ ora per la maggior parte degli adulti. Oltre all'ipotensione e ai livelli elevati di lattato, l'oliguria sembra essere la causa principale per la somministrazione di fluidi nelle terapie intensive con attenzione al bilancio idrico.

- **La necessità di ripetere boli di cristalloidi deve essere stabilita in base alla valutazione clinica ed emodinamica, tenendo in considerazione l'eventuale ridotta riserva cardiaca-renale.**

Una adeguata valutazione della riserva cardiaca è fondamentale in quanto pazienti cardiopatici possono facilmente risultare non-responder anche a quantità moderate di fluidi.

- **Nei pazienti con sepsi o shock settico è indicato utilizzare soluzioni cristalloidi come fluidi di prima scelta sia durante la rianimazione fluidica iniziale che durante le successive fasi.**

Non è possibile consigliare una specifica tipologia di soluzione cristalloide in quanto i dati presenti in letteratura sono contrastanti. Uno studio before-after eseguito su pazienti ricoverati in Terapia Intensiva ha mostrato un aumentato tasso di insufficienza renale acuta con necessità di terapia renale sostitutiva quando i pazienti non venivano sottoposti ad un trattamento fluidico di tipo cloro-restrittivo. L'ipercloremia, quindi, deve essere evitata, e deve essere eseguito un monitoraggio dei livelli sierici di cloro indipendentemente dalla soluzione utilizzata.

- **L'albumina può essere utilizzata in aggiunta ai cristalloidi durante la fase iniziale di rianimazione ed ottimizzazione emodinamica in pazienti con sepsi o shock settico qualora sia necessario somministrare quantità elevate di cristalloidi.**

- **Le soluzioni colloidi contenenti amido idrossietilico (HES) non devono essere utilizzate per la fase di rimpiazzo volemico intravascolare e nella fase di ottimizzazione emodinamica in pazienti con sepsi o shock settico.**

Le soluzioni a base di amido idrossietilico (HES) sono colloidi che hanno sempre causato diversi dubbi riguardanti la loro sicurezza nei pazienti con sepsi.

- **In tutte le fasi della rianimazione emodinamica si devono prediligere le soluzioni cristalloidi rispetto alle gelatine.**

Mancano in letteratura studi di alta qualità che mettano a confronto l'utilizzo di gelatine con altri fluidi nei pazienti con sepsi o shock settico.

- **La fase di de-escalation che segue la fase di ottimizzazione deve minimizzare l'apporto fluidico e valutare l'eventuale necessità di un bilancio idrico negativo in caso di sovraccarico fluidico.**

- **In caso di refrattarietà alla somministrazione di 2-3 boli di cristalloidi e persistenza di ipotensione/ipoperfusione è indicato l'utilizzo precoce di farmaci vasoattivi che può iniziare parallelamente alla terapia fluidica.**



- **In caso di refrattarietà e persistenza di ipoperfusione dopo 2-3 boli è suggerito il monitoraggio della responsività alla somministrazione di fluidi.**

In assenza di monitoraggi avanzati l'ecocardiografia permette una valutazione sia della funzionalità cardiaca, spesso depressa nella fase di shock settico, sia del profilo emodinamico, così da guidare le strategie terapeutiche e di riempimento volemico. La valutazione ecocardiografica del paziente settico è fondamentale nella fase di inquadramento diagnostico. È noto che nel 35-50% dei pazienti settici è presente una fase ipocinetica caratterizzata da una disfunzione ventricolare sinistra con riduzione degli indici sistolici e dell'indice cardiaco. Anche la funzione del ventricolo destro può deprimersi in corso di sepsi sia per la miocardio-depressione propria di questa patologia sia per un aumento del post-carico. Nel paziente settico, soprattutto se portatore di protesi valvolare o se affetto da disfunzione delle valvole native, non bisogna trascurare la possibilità che il quadro settico sia conseguente a un'endocardite.

- **La noradrenalina deve rappresentare il farmaco vasoattivo di prima scelta qualora persista una condizione di ipoperfusione, nonostante l'inizio della somministrazione di una terapia fluidica.**

- **E' indicato il raggiungimento di un valore di pressione media arteriosa di 65 mmHg, valore target, che potrà essere successivamente personalizzato sulla base delle informazioni clinico-anamnestiche rilevate.**

- **La somministrazione di noradrenalina deve essere preferenzialmente effettuata attraverso un accesso venoso centrale, anche se, qualora non ancora disponibile, può essere iniziata attraverso un accesso venoso periferico.**

L'uso dei farmaci vasoattivi presuppone l'utilizzo di un monitoraggio invasivo della pressione arteriosa appena possibile. E' comunque necessario un monitoraggio della PA più volte in 1h (almeno 3).

- **Se persiste ipotensione o se il dosaggio necessario di noradrenalina risulta elevato, si suggerisce, in aggiunta, la somministrazione di un secondo farmaco vasoattivo, comprendente adrenalina o vasopressina (0,03 U/min). È raccomandato valutare la scelta di tale farmaco sulla base di un monitoraggio emodinamico avanzato.**

## **9. IL SETTING ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE CON SEPSI/SHOCK SETTICO**

---

Come evidenziato dalle nuove definizioni Sepsis-3, la sepsi rappresenta una condizione a rischio di rapida evoluzione, in cui il monitoraggio ed il supporto di una o più funzioni vitali può rendersi fondamentale in un lasso di tempo molto ristretto in qualunque area di degenza ospedaliera. La mortalità sepsi correlata può addirittura essere superiore nei casi di sepsi ad insorgenza ospedaliera. La presenza di comorbidità pre-esistenti rappresenta un fattore aggravante in termini di mortalità anche in risposta ai primi trattamenti, come la rianimazione volemica effettuata in soggetti con insufficienza renale cronica in Pronto Soccorso.

Evidenze scientifiche suggeriscono che la gestione di alcuni pazienti con sepsi e di tutti quelli con shock settico necessiti di un monitoraggio clinico avanzato. Nei casi di sepsi con uno o più danni d'organo di grado moderato-severo (SOFA score 3-4) la gestione del conflitto d'organo (come nel caso della rianimazione volêmica in permeabilizzazione polmonare) richiede un monitoraggio clinico più avanzato anche nelle fasi precoci e richiede la presa in carico delle possibili complicanze come la necessità di Intubazione Oro Tracheale (IOT)/Ventilazione Assistita Meccanica (VAM).

Le alterazioni emodinamiche osservabili in corso di shock settico (ipo/ipervolemia, alterazione della contrattilità cardiaca, ipoperfusione e alterazione del microcircolo) richiedono un monitoraggio cardiovascolare semi-invasivo/invasivo in continuo.

La diagnostica della fonte settica (per es. BAL, sedazione per puntura lombare etc) e/o l'eradicazione della stessa ove necessario (chirurgia, tecniche di drenaggio percutaneo) rappresentano spesso il trigger del deterioramento clinico in un quadro di meccanismi compensatori che caratterizzano le fasi precoci della sepsi anche in pazienti con anamnesi patologica remota (APR) silente. La valutazione dell'anamnesi remota (AR) ha l'obiettivo di: individuare il paziente a rischio evolutivo; stratificare il rischio di evoluzione; definire il percorso di cura/area di ricovero; partecipare all'iter multidisciplinare di cura.

In tutti i casi di sepsi/shock settico ad elevata complessità per incompleto controllo/eradicazione della fonte settica (per necessità di competenze ultra specialistiche e/o trattamenti specifici) è suggerito considerare il trasferimento presso ospedali che possano offrire tali competenze.

Il ricovero in Terapia Intensiva è indicato nelle seguenti situazioni:

- **In tutti i casi di sepsi con necessità di supporto respiratorio invasivo;**
- **In tutti i casi di sepsi con due o più danni d'organo (di cui il danno cardiovascolare e/o respiratorio con SOFA 3-4 o delta SOFA >2);**
- **In tutti i casi di sepsi con necessità di uno stretto monitoraggio (1-2h) e di periodiche rivalutazioni cliniche;**
- **In tutti i casi di shock settico.**

**L'ultima versione delle linee guida della Sepsis Surviving Campaign del 2021 prevede il ricovero in aree di Terapia Intensiva o Subintensiva di tutti i pazienti con necessità di sostegno del circolo con infusione continua di inotropi.**

Ad oggi non sono disponibili evidenze di letteratura sui criteri di ammissione in area di Terapia Subintensiva per i pazienti settici. Questo elemento è complicato dal fatto che esiste un'estrema eterogeneità nei modelli organizzativi e di conseguenza dei livelli di cura delle terapie subintensive.

Tuttavia, il DM 70 del 2 aprile 2015 in materia di "Definizione degli standard strutturali, qualitativi, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera" dispone l'istituzione, in ogni ospedale sede di DEA, di posti letto di terapia subintensiva (TSI) anche a carattere multidisciplinare.

L'attività di TSI, da assicurare regolarmente in ogni presidio sede di DEA in base a quanto disposto da DM 70, è indispensabile per rispondere adeguatamente alla domanda sanitaria di molti pazienti critici, che



necessitano di un livello intermedio di intensità di cure. Le unità di TSI possono essere sia accorpate alle terapie intensive sia integrate in altre unità operative.<sup>1</sup>

Il Consiglio Direttivo Nazionale SIMEU nel report pubblicato nel 2020 evidenzia che, sulla base dei dati di attività delle unità di TSI attive sul territorio nazionale, circa la metà degli accessi risulta a carico dei pazienti con insufficienza circolatoria su base settica o ipovolemica.

In aggiunta, gli elementi descritti e documentati nel corso della pandemia da COVID-19 hanno messo in evidenza un aumentato ricorso alle attività svolte dalle unità di TSI. La regione Abruzzo con DGR n. 334/2020 ha recepito quanto disposto dal DL n. 34/2020, convertito nella Legge n. 77/2020, prevedendo la riconversione di 92 posti letto regionali di TSI, mediante adeguamento e ristrutturazione di unità preesistenti di area medica per acuzie. Con il Piano di preparazione e risposta della regione Abruzzo ad una pandemia influenzale (PanFlu 2021-2023), di cui alla DGR n. 110 del 2022, è previsto un potenziamento strutturale, in caso di necessità causate da un patogeno influenzale pandemico, pari ad un incremento di 0,07 posti letto per 1000 abitanti di terapia semintensiva.

In definitiva, la TSI rappresenta una modalità di risposta clinica e organizzativa ad una domanda sanitaria specifica: quella dei pazienti ad alto rischio evolutivo o clinicamente instabili, ma senza indicazioni a ricovero in terapia intensiva.

## **10. LINEE DI INDIRIZZO ATTUATIVE DEL PDTA REGIONALE**

---

Al fine di standardizzare la gestione della sepsi/shock settico su tutto il territorio regionale, le Direzioni Aziendali si impegnano a contestualizzare il PDTA regionale alle specifiche realtà aziendali, tramite la definizione di un Protocollo Clinico Organizzativo Aziendale. Tale approccio incide significativamente sul decorso clinico in termini di mortalità e morbilità.

A tal fine, è auspicabile che, all'interno delle ASL, si attivino **gruppi di lavoro aziendali** costituiti da: infettivologi, anestesisti-rianimatori, microbiologi, medici dell'emergenza-urgenza, medici di medicina interna, professionisti delle direzioni sanitarie ed infermieristiche, al fine di garantire un approccio multidisciplinare per la presa in carico del paziente settico.

Nello specifico, il gruppo di lavoro aziendale potrebbe perseguire almeno i seguenti obiettivi:

- Predisposizione del Protocollo Clinico Aziendale;
- Realizzazione di un database aziendale informatizzato, che permetta il monitoraggio della frequenza dei principali microrganismi ALERT e delle resistenze microbiche in generale.

Inoltre, considerato che per la realizzazione del percorso sepsi l'attività formativa rappresenta un'asse di attività necessario per l'aggiornamento delle conoscenze degli operatori sanitari, il gruppo tecnico aziendale dovrà provvedere alla realizzazione di un percorso formativo, rivolto agli operatori sanitari, i cui contenuti dovrebbero essere centrati sui "bundle" per la gestione della sepsi.

Di seguito si riportano i main-point del presente documento, che dovrebbero essere presi in considerazione all'interno dei singoli Protocolli Clinici Organizzativi Aziendali.

---

<sup>1</sup> DM 13 settembre 1988 "Determinazione degli standards del personale ospedaliero".



**Tabella 8.** Main-point del documento.

|  |
|--|
| <b>STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO NEI PAZIENTI</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• L'utilizzo sistematico dello score NEWS2 in reparto di degenza, ma anche all'ingresso in PS permette di stratificare il rischio nei pazienti.</li></ul>  |
| <b>SETTING ASSISTENZIALE</b> <p>La sepsi e lo shock settico sono emergenze mediche tempo-dipendenti la cui gestione va collocata in appropriati setting assistenziali.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tutti i pazienti con un punteggio NEWS2 <math>\geq 7</math> dovrebbero essere valutati dall'Anestesista Rianimatore per definire collegialmente i provvedimenti opportuni, il setting assistenziale appropriato e la frequenza di rivalutazione del paziente stesso.</li><li>• Il ricovero in Terapia Intensiva è indicato nelle seguenti situazioni:<ul style="list-style-type: none"><li>- In tutti i casi di sepsi con necessità di supporto respiratorio invasivo</li><li>- In tutti i casi di sepsi con due o più danni d'organo (di cui il danno cardiovascolare e/o respiratorio con SOFA 3-4 o delta SOFA <math>&gt;2</math>)</li><li>- In tutti i casi di sepsi con necessità di uno stretto monitoraggio (1-2h) e di periodiche rivalutazioni cliniche</li><li>- In tutti i casi di shock settico</li><li>- In tutti i casi di necessità di sostegno del circolo con infusione continua di inotropi</li></ul></li></ul> |
| <b>TEMPISTICHE</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• L'avvio della ricerca della fonte sepsigena deve essere effettuato entro 6-12 ore dalla diagnosi.</li><li>• In caso di sospetta sepsi/shock settico è indicata l'esecuzione di colture microbiologiche il più precocemente possibile e non oltre la 1° ora dall'inizio della valutazione, comunque prima di iniziare la terapia antimicrobica. E' indicate, inoltre, l'esecuzione di almeno 2-3 coppie di emocolture (ovvero 4-6 flaconi).</li><li>• La terapia antimicrobica endovenosa va iniziata con tempestività, preferibilmente entro la 1° ora dal riconoscimento dello stato di sepsi o shock settico.</li></ul>   |
| <b>REQUISITI ORGANIZZATIVI</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ogni Presidio Ospedaliero garantisce l'esecuzione in urgenza, 7 giorni su 7, degli esami del Pannello Sepsis.</li><li>• Ogni ASL garantisce una pronta disponibilità h24 degli antibiotici ed antimicotici.</li><li>• Ogni ASL attiva gruppi di lavoro aziendali multidisciplinari.</li></ul>   |

## **11.INDICATORI**

L'applicazione delle indicazioni, raccomandazioni e azioni proposte nel presente Documento Tecnico non può prescindere da un loro monitoraggio da attuarsi mediante la misurazione di un set di indicatori. Valutare un percorso significa capire quali siano gli elementi rilevanti del processo da evidenziare, come questi elementi si possano rilevare e misurare, come vadano interpretati e verso quali obiettivi occorra indirizzare la valutazione.

Per il monitoraggio vengono proposti indicatori di struttura e di esito. Attraverso i primi sarà possibile verificare la contestualizzazione delle linee di indirizzo regionali nelle realtà aziendali, mentre attraverso gli indicatori di esito è possibile evidenziare direttamente i risultati ottenuti, tipicamente rappresentati dalla mortalità conseguente a specifiche procedure.

- Recepimento del PDTA regionale da parte delle ASL, entro 30 giorni dalla trasmissione dell'atto deliberativo di Giunta Regionale;
- Protocollo clinico organizzativo aziendale, entro 60 giorni dal recepimento del PDTA da parte delle ASL;
- Organizzazione di almeno 1 evento formativo l'anno;
- Mortalità intra-ospedaliera per sepsi o shock settico;
- Sopravvivenza ad un anno da episodio di sepsi o shock settico.

Si puntualizza che gli indicatori sopra esposti verranno monitorati dall'ASR Abruzzo e potranno essere modificati a seconda delle criticità rilevate e delle eventuali proposte da parte dei professionisti coinvolti nel percorso.



| <b>Infezioni delle vie urinarie complicate</b>                        |   |   |   |
|---|---|---|---|
| <i>Segni e Sintomi</i>  | <i>Diagnostica Laboratorio</i>  | <i>Diagnostica Strumentale</i>  | <i>Interventi</i>   |
| Febbre, disuria, pollachiuria, stranguria, dolore lombare             | Emocolture, esame chimico-fisico urine, urinocoltura  | Ecografia ± TAC addome pelvi  | Terapia antibiotica<br>Nefrostomia (se idronefrosi)<br>Valutazione rimozione <i>devices</i> urinari   |
| <b>Polmoniti gravi</b>  |   |   |   |
| <i>Segni e Sintomi</i>  | <i>Diagnostica Laboratorio</i>  | <i>Diagnostica Strumentale</i>  | <i>Interventi</i>   |
| Febbre, tosse, dispnea  | Emocolture, campionamento secrezione respiratorie (broncoaspirato/broncolavaggio), antigeni urinari per pneumococco/legionella, tampone per ricerca virus influenzale (periodo epidemico) | Rx torace ± TAC ± Ecografia toracica                                    | Terapia antibiotica ± antivirale<br>Drenaggio eventuale empiema pleurico                              |
| <b>Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli</b>            |   |   |   |
| <i>Segni e Sintomi</i>  | <i>Diagnostica Laboratorio</i>  | <i>Diagnostica Strumentale</i>  | <i>Interventi</i>   |
| Febbre, eritema, dolore, edema, suppurazione/necrosi                  | Emocolture<br>Esame microbiologico campione biotipico   | Eventuali<br>Ecografia/Rx/TAC   | Terapia antibiotica<br>Valutazione chirurgica<br>Valutazione terapia iperbarica                       |
| <b>Infezioni intra-addominali complicate</b>                          |   |   |   |
| <i>Segni e Sintomi</i>  | <i>Diagnostica Laboratorio</i>  | <i>Diagnostica Strumentale</i>  | <i>Interventi</i>   |
| Febbre, dolore addominale, segni di sepsi                             | Emocolture<br>Colture da drenaggi in sede <24 h   | Ecografia/TAC addominale  | Terapia antibiotica ± antifungina<br>Valutazione chirurgica<br>Valutazione radiologia interventistica |
| <b>Infezioni del sistema nervoso centrale</b>                         |   |   |   |
| <i>Segni e Sintomi</i>  | <i>Diagnostica Laboratorio</i>  | <i>Diagnostica Strumentale</i>  | <i>Interventi</i>   |
| Febbre, alterazione stato di coscienza, segni di irritazione meningea | Emocolture<br>Esame chimico e microbiologico del liquor   | TAC cranio  | Terapia antibiotica<br>Drenaggio empiema subdurale<br>Derivazione liquorale (idrocefalo)              |
| <b>Infezioni gravi associate a <i>devices</i> (CVC, protesi, PMK)</b> |   |   |   |
| <i>Segni e Sintomi</i>  | <i>Diagnostica Laboratorio</i>  | <i>Diagnostica Strumentale</i>  | <i>Interventi</i>   |
| Febbre, segni di sepsi/shock settico, flogosi locale                  | Emocolture<br>Esame microbiologico eventuali secrezioni   | TAC/Ecocardiogramma (in relazione al tipo di infezione, sede e gravità) | Terapia antibiotica ± antifungina<br>Valutazione rimozione <i>device</i>                              |

## Tabelle di antibioticoterapia empirica

Si specifica che le tabelle di antibioticoterapia empirica di seguito riportate possono essere soggette a modifiche correlate al continuo aggiornamento delle conoscenze scientifiche.

## VIE AEREE

|  |  |
|--|--|
| <p><b>Polmonite comunitaria</b></p> <p><u>Fattori di rischio per Pseudomonas</u><br/>         -ospedalizzazione recente<br/>         -frequente (&gt;4/anno) o recente terapia antibiotica (ultimi 3 mesi)<br/>         -BPCO severa (FEV1&lt;30%)<br/>         -terapia steroidea (&gt;10 mg/die prednisolone nelle ultime 2 sett)</p> <p><u>Fattori di rischio per MRSA</u><br/>         -insufficienza renale terminale<br/>         -tossicodipendenza ev<br/>         -influenza recente<br/>         -terapia antibiotica recente (specialmente fluorochinoloni)</p> | <p><u>Nessun fattore di rischio</u><br/>         Amoxicillina/ac. clavulanico 2 g/8 h<br/>         +<br/>         Azitromicina 500 mg ogni 24 ore<br/>         oppure<br/>         Levofloxacina 750 mg ogni 24 ore</p> <p><u>Fattori di rischio per Pseudomonas</u><br/>         Ceftazidime 2 g/8h<br/>         oppure<br/>         piperacillina/tazobactam 4.5 g in 30 minuti poi 18 g in infusione continua per 24 ore<br/>         +<br/>         Levofloxacina 750 mg ogni 24 ore</p> <p><u>Fattori di rischio per MRSA</u><br/>         aggiungere<br/>         Linezolid 600 mg/12 h (infusione in 1 ora) o Vancomicina</p> |
| <p><b>BPCO riacutizzata</b></p> <p>Fattori di rischio per Pseudomonas<br/>         -ospedalizzazione recente<br/>         -frequente (&gt;4/anno) o recente terapia antibiotica (ultimi 3 mesi)<br/>         -BPCO severa (FEV1&lt;30%)<br/>         -terapia steroidea (&gt;10 mg/die prednisolone nelle ultime 2 sett)</p>   | <p><u>Nessun fattore di rischio per Pseudomonas</u><br/>         Amoxicillina/ac. clavulanico 2 g/8 h<br/>         oppure<br/>         Levofloxacina 750 mg ogni 24 ore</p> <p><u>Fattori di rischio per Pseudomonas</u><br/>         Ceftazidime 2 g/8 h<br/>         oppure<br/>         Piperacillina/tazobactam 4.5 g in 30 minuti poi 18 g in infusione continua per 24 ore</p>   |
| <p><b>Polmonite ab ingestis</b></p>  | <p>Ceftazidime 2 g/8 h<br/>         +<br/>         Metronidazolo 500 mg/8 h</p>  |
| <p><b>Polmonite nosocomiale</b></p> <p>Fattori di rischio per mortalità aumentata<br/>         -necessità di supporto ventilatorio dovuto alla polmonite<br/>         -shock settico<br/>         Fattori di rischio per MRSA</p>  | <p><u>No rischio mortalità elevata e nessun fattore di rischio per MDR</u><br/>         Ceftazidime/avibactam 2.5 g in 30 minuti poi 7.5 g in infusione continua per 24 ore<br/>         oppure<br/>         Ceftolozano/tazobactam 3 g/8 h</p> <p><u>No rischio mortalità elevata ma fattori di rischio per MRSA</u></p>  |



|   |  |
|---|--|
| <p>-terapia antibiotica endovenosa nei precedenti 90 giorni<br/>-colture di screening positive per MRSA</p> <p>Fattori di rischio per MDR<br/>-terapia antibiotica endovenosa nei precedenti 90 giorni</p>  | <p>Ceftazidime/avibactam 2.5 g in 30 minuti poi 7.5 g in infusione continua per 24 ore<br/>oppure<br/>Ceftolozano/tazobactam 3 g/8 h<br/>+<br/>Linezolid 600 mg/12 h (infusione in 1 ora)<br/>oppure<br/>Vancomicina</p> <p><u>Rischio mortalità elevata e fattori di rischio per MDR</u><br/>Ceftazidime/avibactam 2.5 g in 30 minuti poi 7.5 g in infusione continua per 24 ore<br/>oppure<br/>Ceftolozano/tazobactam 3g/8h<br/>+<br/>Gentamicina 5-7 mg/kg ogni 24 ore<br/>+<br/>Linezolid 600 mg/12 h (infusione in 1 ora)</p> <p>oppure<br/>Vancomicina</p> |
| <p><b>VAP</b></p> <p>Fattori di rischio per MDR<br/>-terapia antibiotica endovenosa nei precedenti 90 giorni<br/>-shock settico al momento dell'insorgenza della VAP<br/>-ARDS precedente la VAP<br/>-ospedalizzazione ≥5 giorni prima dello sviluppo di VAP<br/>-trattamento renale sostitutivo acuto precedentemente l'insorgenza della VAP</p> <p>Fattori di rischio per MRSA<br/>-terapia antibiotica endovenosa nei precedenti 90 giorni</p> | <p><u>Nessun fattore di rischio per MDR</u><br/>meropenem 2 g in 30 minuti poi 6 g in infusione continua per 24 ore<br/>±<br/>Linezolid 600 mg/ 12 h (infusione in 1 ora) se fattori di rischio per MRSA</p> <p><u>Fattori di rischio per MDR</u><br/>Ceftazidime/avibactam 2.5 g in 30 minuti poi 7.5 g in infusione continua per 24 ore<br/>+<br/>Gentamicina 5-7 mg/kg ogni 24 ore<br/>±<br/>Linezolid 600 mg/12 h (infusione in 1 ora) se fattori di rischio per MRSA<br/>oppure<br/>Vancomicina</p>   |

### INFEZIONE INTRA- ADDOMINALE

|   |   |
|---|---|
| <p><b>Infezione intra-addominale comunitaria</b></p> <p>Fattori di rischio per ESBL<br/>-esposizione recente ad antibiotici (specialmente cefalosporine di terza generazione e fluorochinoloni nei precedenti 90 giorni)<br/>-comorbidità che richiedono terapia antibiotica<br/>-ospedalizzazione recente<br/>-residenza in casa di cura<br/>-età &gt;65 anni</p> <p><i>*nei pazienti a rischio d'infezione da Enterococchi (immunodepressi o con recente esposizione antibiotica) considerare l'aggiunta di ampicillina 2 g/6 h se non in terapia con piperacillina/tazobactam o imipenem</i></p> | <p><u>Paziente non critico senza fattori di rischio per ESBL</u><br/>Amoxicillina/acido clavulanico 2.2 g/6 h<br/>oppure<br/>Ceftriaxone 2 g ogni 24 ore + Metronidazolo 500 mg/6 h<br/>oppure<br/>Cefotaxime 2g/8 h + Metronidazolo 500 mg/6 h</p> <p><u>Paziente non critico con fattori di rischio per ESBL</u><br/>Ertapenem 1 g ogni 24 ore<br/>oppure<br/>Tigeciclina 100 mg poi 50 mg/12h</p> <p><u>Paziente critico senza fattori di rischio per ESBL*</u><br/>Piperacillina-Tazobactam: 4.5 g in 30 minuti poi 18 g in</p> |
|---|---|

|  |  |
|--|--|
|  | <p>infusione continua per 24 ore<br/>oppure<br/>Cefepime 2 g/8 h + Metronidazolo 500 mg/6 h</p> <p><u>Paziente critico e con fattori di rischio per ESBL*</u><br/>Meropenem 1 g/8 h<br/>oppure<br/>Imipenem 1 g/8 h</p>  |
| <p><b>Infezione intra-addominale nosocomiale</b></p> <p><u>Fattori di rischio per MDR</u><br/>-esposizione recente ad antibiotici<br/>-residenza in casa di cura con catetere a permanenza<br/>-infezione addominale post-operatoria</p> <p><u>Fattori di rischio per Candida spp.</u><br/>-immunodepressione (neutropenia, terapia steroidea, chemioterapici, immunomodulatori)<br/>-chirurgia addominale recente<br/>-perdita anastomotica</p> <p><i>*In pazienti con fattori di rischio per enterococchi vancomicina-resistenti</i><br/>- precedente colonizzazione o infezione da enterococchi<br/>- pazienti immunodepressi<br/>-pazienti con ricovero prolungato in terapia intensive<br/>- precedente esposizione a vancomicina</p> | <p><u>Paziente stabile non critico</u><br/>Piperacillina-Tazobactam 4.5 g in 30 minuti poi 18g in infusione continua per 24h</p> <p><u>Paziente stabile non critico con fattori di rischio per patogeni MDR</u><br/>Ceftazidime/avibactam 2.5 g in 30 minuti poi 7.5g in infusione continua per 24h<br/>+<br/>Tigeciclina 100 mg poi 50 mg/12 h<br/>±<br/>Fluconazolo 800 mg poi 400 mg ogni 24 h</p> <p><u>Paziente critico</u><br/>Meropenem 1 g/8 h<br/>oppure<br/>Imipenem 1 g/8 h<br/>oppure<br/>Ceftolozano/tazobactam 3.0g/8h + metronidazole 500mg/6h<br/>+<br/>Teicoplanina 12mg/kg/12h X3 poi 12mg/kg/24h<br/>oppure<br/>Vancomicina<br/>oppure<br/>Linezolid 600mg/12h*<br/>oppure<br/>Daptomicina 8-10mg/kg ogni 24h*<br/>±<br/>Capsosfungina 70mg x1 poi 50 mg ogni 24h<br/>oppure<br/>Anidalfungina 200 mg x1 poi 100 mg ogni 24 ore<br/>oppure<br/>Micafungina 100 mg ogni 24 ore</p> |

## INFEZIONI DELLE VIE URINARIE

|                    |   |
|--------------------|---|
| <b>Comunitaria</b> | <p><u>Senza sepsi</u><br/>Amoxicillina/ac. clavulanico 2.2 g/6 h</p> <p><u>Con sepsi</u><br/>Piperacillina/tazobactam 4.5 g ogni 6 ore<br/>+<br/>Amikacina 15 mg/kg die</p>                                     |
| <b>Nosocomiale</b> | <p><u>Senza sepsi</u><br/>Piperacillina/tazobactam 4.5 g ogni 6 ore<br/>+<br/>Amikacina 15 mg/kg die</p> <p><u>Con sepsi</u><br/>Piperacillina/tazobactam 4.5 g ogni 6 ore<br/>+<br/>Amikacina 15 mg/kg die</p> |

## SNC

|  |  |
|--|--|
| <p><b>Meningite batterica comunitaria</b></p> <p>*Desametasone:<br/>-10 mg/6 h x 4 giorni (0.15 mg/kg/6 h x4 giorni)<br/>-Somministrare con la prima dose di antibiotico o al massimo entro 4 ore dalla prima dose<br/>-Interrompere se agente eziologico differente da <i>S. pneumoniae</i> o <i>H. influenzae</i></p> <p>Fattori di rischio per <i>Listeria monocytogenes</i><br/>-diabete mellito<br/>-uso di farmaci immunosoppressivi<br/>-neoplasia<br/>-altre condizioni di immunodepressione</p> | <p><u>Età &lt; 18 anni*</u><br/>Ceftriaxone 50 mg/kg/12 h (max 2g/12 h)<br/>oppure<br/>Cefotaxime 75 mg/kg/6-8 h<br/>+<br/>Vancomicina<br/>oppure<br/>Rifampicina 10 mg/kg/12 h (max 600 mg die)</p> <p><u>Età 18-50 anni*</u><br/>Ceftriaxone 4 g die (o 2 g/12h)<br/>oppure<br/>Cefotaxime 2 g/4-6 h<br/>+<br/>Vancomicina<br/>oppure<br/>Rifampicina 300 mg/12 h</p> <p><u>Età &gt;50 anni o 18-50 anni con fattori di rischio per Listeria*</u><br/>Ceftriaxone 4 g die (o 2 g/12h)<br/>oppure<br/>Cefotaxime 2 g/4-6 h<br/>+<br/>Vancomicina<br/>oppure<br/>Rifampicina 300 mg/12 h<br/>+<br/>Ampicillina 2 g/4 h<br/>oppure<br/>Amoxicillina 2 g/4 h</p> |
|--|--|

|   |   |
|---|---|
| <b>Meningite e ventricolite nosocomiali associate a procedure</b> | Vancomicina<br>+<br>Ceftazidime 2 g/8 h<br>oppure<br>Cefepime 2 g/8 h<br>oppure<br>Meropenem 2 g/8 h<br>o (in caso di allergia a beta-lattamici)<br>Aztreonam 2 g/6-8 h |
| <b>Encefalite virale</b>  | Aciclovir 10 mg/kg/8 h  |
| <b>Ascesso cerebrale/subdurale comunitario</b>                    | Ceftriaxone 4 g die (o 2 g/12h)<br>oppure<br>Cefotaxime 2 g/6 h<br>+<br>Metronidazolo 500 mg/8 h  |
| <b>Ascesso cerebrale/subdurale nosocomiale (post-chirurgico)</b>  | Ceftazidime 2 g/8 h<br>oppure<br>Meropenem 2 g/8 h<br>+<br>Vancomicina  |

### INFEZIONE CUTE E TESSUTI MOLLI

|  |  |
|--|--|
| <b>Infezioni non purulente:</b><br>Fascite necrotizzante / gangrena di Fournier  | Piperacillina/tazobactam 4.5 g ogni 6ore<br>oppure<br>Meropenem 2 g/8 h<br>+<br>Vancomicina<br>oppure<br>Linezolid 600 mg/12 h<br>oppure<br>Daptomicina 8-10 mg/kg/die<br>+<br>Clindamicina 600 mg/8 h   |
| <b>Infezioni purulente</b>   | Vancomicina<br>oppure<br>Linezolid 600 mg/12 h<br>oppure<br>Daptomicina 8-10 mg/kg/die   |
| <b>Infezione ferita chirurgica</b><br><br>Fattori di rischio per MRSA<br>-colonizzazione<br>-precedente infezione da MRSA<br>-ospedalizzazione recente<br>-terapia antibiotica recente | <u>Intervento pulito, torace, capo, collo, estremità</u><br>Cefazollina 2 g/8 h<br>oppure<br>(fattori di rischio per MRSA)<br>Vancomicina<br>oppure<br>Linezolid 600 mg/12 h<br>oppure<br>Daptomicina 8-10 mg/kg/die<br><br><u>Ferita perineale, intervento su trattogastrointestinale o genito-urinario</u><br>Piperacillina/tazobactam 4.5 g ogni 6ore<br>+<br>Vancomicina<br>oppure<br>Daptomicina 8-10 mg/kg/die |



## SEPSI DI ORIGINE NON NOTA

|   |  |
|---|--|
| <p><b>Sepsi di origine non nota</b></p> <p>Fattori di rischio per <i>Candida spp.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-colonizzazione da Candida</li> <li>-esposizione ad antibiotici ad ampio spettro</li> <li>-chirurgia maggiore recente (specialmente addominale)</li> <li>-pancreatite necrotizzante</li> <li>-dialisi</li> <li>-NPT</li> <li>-terapia steroidea</li> <li>-CVC</li> <li>-dialisi</li> </ul> | <p>Piperacillina/tazobactam 4.5 g ogni 6 ore</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Levofloxacina 750 mg die</p> <p>oppure</p> <p>Amikacina 15 mg/kg/die</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Linezolid 600 mg/12 h</p> <p>oppure</p> <p>Vancomicina</p> <p style="text-align: center;">±</p> <p>Caspofungina 70 mg x1 poi 50 mg ogni 24 ore</p> <p>oppure</p> <p>Anidalfungina 200mg x1 poi 100 mg ogni 24 ore</p> <p>oppure</p> <p>Micafungina 100mg ogni 24 ore</p> |
|---|--|

## SCHEMA POSOLOGICO VANCOMICINA

|   |   |   |
|---|---|---|
| <p>Vancomicina</p> <p>Dose di carico:</p> <p>&lt;65 kg 1 g</p> <p>&gt;65 kg 1.5 g</p> | <p>Infusione continua iniziale (sempre dopo dose di carico):</p> <p>GFR ml/min</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt;50: 2 g die</li> <li>• 21-50: 1.5 g die</li> <li>• 10-20: 1 g die</li> <li>• &lt;10: 500 mg die</li> <li>• CRRT: 1 g die</li> </ul> | <p>Misurare i livelli plasmatici ogni mattina con esami di routine. Target: 20-25 mcg/dl (interpretazione valida dopo almeno 4 h dall'inizio dell'infusione)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≤10: controllare se è stata somministrata dose di carico. In caso contrario, somministrarla e continuare infusione a stesso dosaggio. Se dose di carico già somministrata, ripetere dose di carico e aumentare dose giornaliera di 1 g</li> <li>• 10.1-15: aumentare dose giornaliera di 1 g</li> <li>• 15.1-20: aumentare dose giornaliera di 500 mg</li> <li>• 20-25: nessuna modifica della dose</li> <li>• 25.1-30: ridurre dose giornaliera di 500 mg (250 mg/die se dose attuale ≤500 mg/die)</li> <li>• &gt;30: stop infusione per 6 h poi ridurre dose giornaliera di 1 g (250 mg/die se dose attuale ≤1g/d)</li> </ul> |
|---|---|---|

