

REGIONE ABRUZZO
AZIENDA UNITÀ SANITARIA LOCALE TERAMO

Circ.ne Ragusa 1, 64100 Teramo
C.F. 00115590671

Direttore Generale: dott. Maurizio Di Giosia

Deliberazione n° 892 del 19/05/2023

DIREZIONE SANITARIA AZIENDALE

OGGETTO: PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) AZIENDALE PER LA GESTIONE OSPEDALIERA DELLA SEPSI E DELLO SHOCK SETTICO DELL'ADULTO. APPROVAZIONE E ADOZIONE.

PARERE DEL DIRETTORE AMMINISTRATIVO

Parere favorevole

Il Direttore Amministrativo

Dott. Santarelli Franco
firmato digitalmente

PARERE DEL DIRETTORE SANITARIO

Parere favorevole

Il Direttore Sanitario

Dott. Brucchi Maurizio
firmato digitalmente

REGIONE ABRUZZO
AZIENDA SANITARIA LOCALE TERAMO
Circ.ne Ragusa 1, 64100 Teramo
C.F. 00115590671

Direttore Generale: Dott. Maurizio Di Giosia

OGGETTO: PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) AZIENDALE PER LA GESTIONE OSPEDALIERA DELLA SEPSI E DELLO SHOCK SETTICO DELL'ADULTO. APPROVAZIONE E ADOZIONE.

IL DIRETTORE SANITARIO AZIENDALE, Dott. Maurizio Brucchi

PREMESSO che questa Azienda USL, alla luce della normativa regionale e nazionale di riferimento, intende rendere pienamente operative le procedure clinico-assistenziali concernenti la gestione ospedaliera della sepsi e dello shock settico dell'adulto attraverso l'adozione di un protocollo clinico organizzativo condiviso tra i professionisti maggiormente impegnati nella cura della malattia in parola;

VISTI:

- l'Intesa Stato - Regioni 23 marzo 2005, che all'art. 4, comma 1, lettera g) prevede 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;
- il D.M. 2 aprile 2015, n. 70 Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera"
- il D.P.C.M. 12 gennaio 2017 "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502" e ss.mm.ii.;

RICHIAMATE:

- la D.G.R. N. 111 del 3 marzo 2023 recante in oggetto "Programma Operativo 2022-2024 sanità – Rete Medicine Specialistiche: Rete Infettivologica – Presa d'atto ed approvazione del documento tecnico "percorso diagnostico terapeutico assistenziale per la gestione ospedaliera della Sepsis e dello Shock settico dell'adulto";
- la deliberazione n. 458 del 21.03.2023 recante in oggetto "Recepimento della D.G.R. n. 111 del 3 marzo 2023 recante: 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" con cui questa Azienda Usi ha preso atto e recepito la citata deliberazione regionale con l'obiettivo di dare formale inizio alle attività e alla predisposizione di misure organizzative aziendali idonee a rendere pienamente operativo quanto disposto e disciplinato nel documento tecnico allegato alla stessa;

VISTO il PDTA aziendale redatto da professionisti interni all'uopo incaricati e trasmesso alla Direzione Sanitaria Aziendale per i conseguenti adempimenti;

EVIDENZIATO che:

- in attuazione della vigente normativa sanitaria, il protocollo clinico organizzativo aziendale o percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) persegue l'obiettivo di definire un modello organizzativo di presa in carico e di gestione del paziente adulto con sepsi o shock settico, quale misura

REGIONE ABRUZZO
AZIENDA SANITARIA LOCALE TERAMO
Circ.ne Ragusa 1, 64100 Teramo
C.F. 00115590671

Direttore Generale: Dott. Maurizio Di Giosia

organizzativa idonea a rispondere e soddisfare le esigenze assistenziali e che permetta il riconoscimento e la corretta gestione delle sepsi, sia quando un caso sospetto giunge in Pronto soccorso, sia quando il sospetto emerga nei vari ambiti di degenza;

- il PDTA in argomento si pone nell'ottica di stabilire una definizione standardizzata del livello di gravità clinica del singolo paziente con sospetto di sepsi; stabilire un uniforme approccio diagnostico e terapeutico a livello aziendale; individuare i setting assistenziali più adeguati in relazione al grado di instabilità clinica del paziente;

PRECISATO che il citato PDTA illustra le fasi del percorso applicabile ogni qualvolta si sospetti un caso di sepsi o shock settico, in ospedale, dell'adulto. Tali fasi sono articolate nella identificazione dei pazienti a rischio sepsi/shock settico, diagnosi ed inquadramento, ricerca della fonte sepsigena, monitoraggio del paziente con sepsi ed infine trattamento;

RITENUTO, per tutto quanto sopra esposto, di:

- approvare e adottare il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) aziendale per la gestione ospedaliera della sepsi e dello shock settico dell'adulto, allegato quale parte integrante e sostanziale del presente atto;
- precisare che il presente atto non comporta oneri a carico del bilancio aziendale;
- dichiarare l'atto immediatamente esecutivo, stante l'improcrastinabile esigenza di dare concreta operatività alle misure organizzative e assistenziali contenute nel citato PDTA aziendale.

PROPONE

per le motivazioni espresse in premessa, che si intendono integralmente richiamate

1. **DI APPROVARE E ADOTTARE** il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) aziendale per la gestione ospedaliera della sepsi e dello shock settico dell'adulto, allegato quale parte integrante e sostanziale del presente atto;
2. **DI TRASMETTERE** il presente atto, per i conseguenti adempimenti, alle Direzioni Mediche e Gestione Complessiva dei PP.OO., al Direttore del Dipartimento di Emergenza ed Urgenza, al Direttore del Dipartimento Medico, al Direttore del Dipartimento Chirurgico, al Direttore del Dipartimento Oncologico, al Direttore del Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, al Dipartimento di Salute Mentale, al Direttore del Dipartimento Materno-Infantile, al Direttore del Dipartimento dei Servizi, al Dirigente presso le Professioni Sanitarie, alla UOC Formazione e Qualità, all'U.R.P., alla UOC Controllo di Gestione, alla UOSD CUP Aziendale e monitoraggio liste di attesa e al competente Servizio Regionale;
3. **DI PRECISARE** che il presente atto non comporta oneri a carico del bilancio aziendale;
4. **DI DICHIARARE** il presente atto immediatamente esecutivo per le ragioni espresse in premessa.

IL DIRETTORE GENERALE

Preso atto:

REGIONE ABRUZZO
AZIENDA SANITARIA LOCALE TERAMO
Circ.ne Ragusa 1, 64100 Teramo
C.F. 00115590671

Direttore Generale: Dott. Maurizio Di Giosia

- che il Dirigente proponente il presente provvedimento, sottoscrivendolo, ha attestato che lo stesso, a seguito dell'istruttoria effettuata, è, nella forma e nella sostanza, legittimo ed utile per il servizio pubblico, ai sensi e per gli effetti di quanto disposto dall'art. 1 della legge 20/94 e successive modifiche;
- che sono stati acquisiti i pareri del Direttore Sanitario e del Direttore Amministrativo come riportati nel frontespizio

DELIBERA

di approvare e far propria la proposta di cui trattasi che qui si intende integralmente riportata.

IL DIRETTORE GENERALE
Dott. Maurizio Di Giosia
Firmato digitalmente

REGIONE ABRUZZO
AZIENDA SANITARIA LOCALE TERAMO
Circ.ne Ragusa 1, 64100 Teramo
C.F. 00115590671

Direttore Generale: Dott. Maurizio Di Giosia

<i>(proponente)</i>
UA _____ DIREZIONE SANITARIA AZIENDALE _____
Spesa anno _____ € _____ sottoconto _____ autorizzazione (anno/numero) sub (numero)
Spesa anno _____ € _____ sottoconto _____ autorizzazione (anno/numero) sub (numero)
Spesa anno _____ € _____ sottoconto _____ autorizzazione (anno/numero) sub (numero)
Spesa anno _____ € _____ sottoconto _____ autorizzazione (anno/numero) sub (numero)
Fonte di finanziamento: _____
Data: _____
Il Direttore Sanitario Aziendale Dott. Maurizio Brucchi <i>firmato digitalmente</i>
U.O.C. Attività Economiche e Finanziarie
Si attesta la REGOLARITÀ CONTABILE della presente spesa.
Data: _____
Il Contabile
Il Dirigente Dott. Antonella Di Silvestre <i>firmato digitalmente</i>

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

ASL TERAMO

Gruppo Tecnico di Lavoro

Dott.ssa Sofia Chiatamone Ranieri
Dott.ssa Antonella D'Alonzo
Dott.ssa Federica Venturoni

INDICE

INTRODUZIONE	4
1. EPIDEMIOLOGIA	4
2. NUOVE DEFINIZIONI DI SEPSI E SHOCK SETTICO	5
3. FASI DEL PERCORSO SEPSI	6
4. IDENTIFICAZIONE DEI PAZIENTI A RISCHIO SEPSI/SHOCK SETTICO	8
5. DIAGNOSI E INQUADRAMENTO	11
5.1 Diagnosi biochimica	11
5.2 Esami microbiologici	14
6. RICERCA DELLA FONTE SEPSIGENA	16
7. MONITORAGGIO DEL PAZIENTE CON SEPSI/SHOCK SETTICO	21
8. TRATTAMENTO	22
8.1 La terapia empirica della sepsi.....	22
8.2 Definizioni e fattori di rischio delle Resistenze antimicrobiche.....	24
8.3 Durata della terapia antibiotica e monitoraggio dei livelli plasmatici degli antibiotici	25
8.4 La terapia di supporto del paziente settico	26
9 IL SETTING ASSISTENZIALE DEL PAZIENTE CON SEPSI/SHOCK SETTICO	28
10 LINEE DI INDIRIZZO ATTUATIVE DEL PDTA REGIONALE	30
11 INDICATORI	31

ALLEGATO A – Percorsi standardizzati per fonte sepsigena

ALLEGATO B – Tabelle di antibioticoterapia empirica

ALLEGATO 1 – Istruzione operativa per il prelievo per emocoltura

ALLEGATO 2 – Istruzione operativa per il prelievo di liquor nel sospetto di meningoencefalite acuta

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

SEPSI	<p>Disfunzione d'organo con pericolo per la vita causata da una inappropriata risposta dell'ospite all'infezione.</p> <ul style="list-style-type: none"> - La disfunzione d'organo può essere identificata come cambiamento acuto nel punteggio totale del SOFA score di 2 punti conseguente all'infezione . - Lo score basale del SOFA può essere ipotizzato pari a 0 nei pazienti per i quali non era nota una preesistente disfunzione d'organo. - 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. - 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.
SHOCK SETTICO	<p>Un sottogruppo dei pazienti con sepsi nel quale le alterazioni circolatorie e cellulari/metaboliche sono sufficientemente importanti da determinare un sostanziale aumento della mortalità.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 >18 mg/dl nonostante adeguata rianimazione volemica. - La mortalità in ospedale di questi pazienti supera il 40%.

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 ≥ 65 mmHg; 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 PaO ₂ /Fio ₂ , mm Hg	>400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 †	≤ 100 †
Coagulation Platelets $\times 10^3/\mu\text{L}$ ‡	>150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Liver Bilirubin, mg/dL‡	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12.0
Cardiovascular Hypotension	No hypotension	Mean arterial pressure <70 mm Hg	Dop ≤ 5 or dob (any dose)§	Dop >5, epi ≤ 0.1 , or norepi ≤ 0.1 §	Dop >15, epi >0.1, or norepi >0.1§
Central nervous system Glasgow Coma Score Scale	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Creatinine, mg/dL or urine output, mL/d	<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 Fio₂, 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

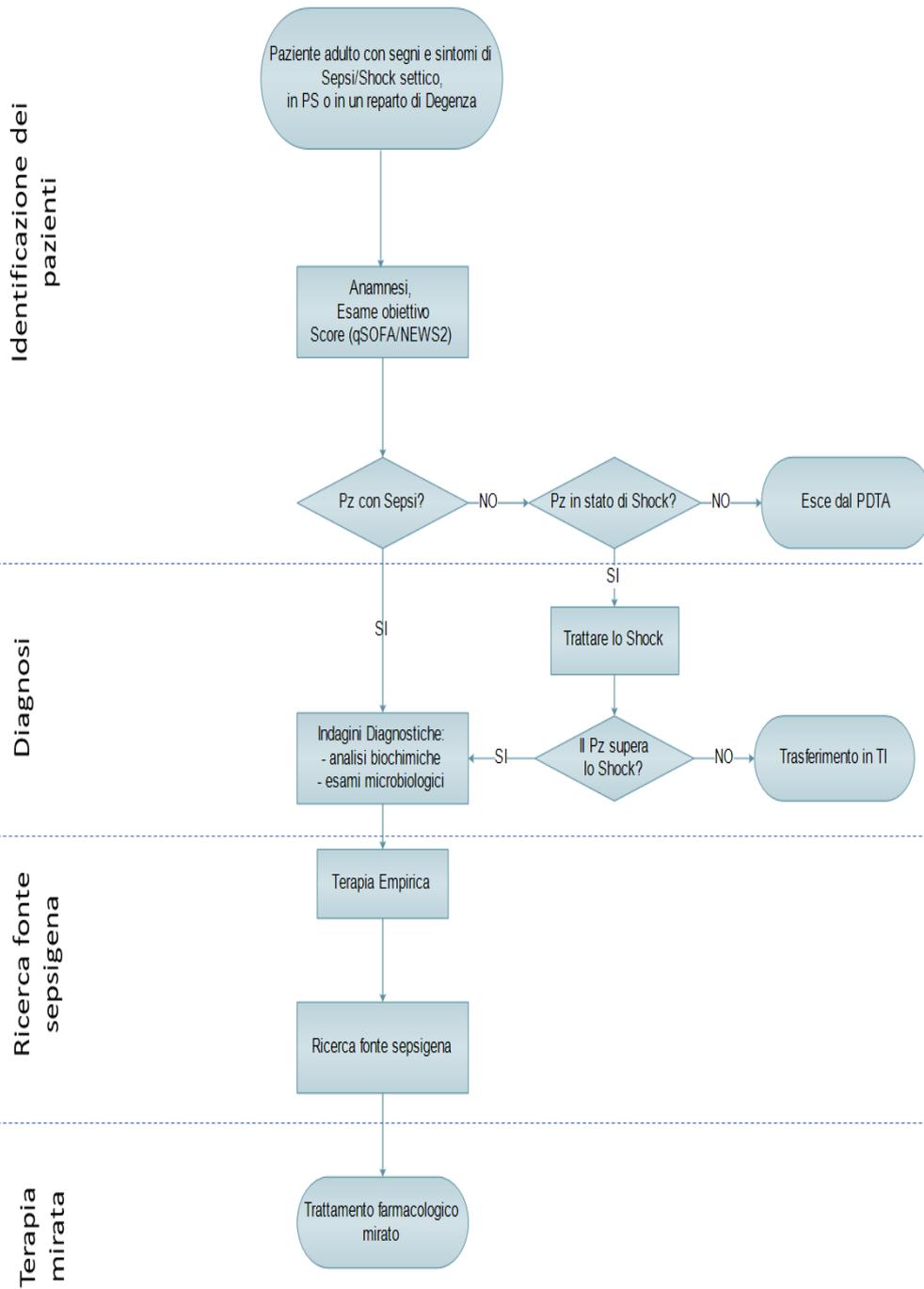
Il presente percorso è applicabile ogni qualvolta si sospetti un caso di sepsi o shock settico in ospedale ad eccezione del paziente pediatrico e delle donne in gravidanza.

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 Sepsis.

- Ipoperfusione indotta dalla Sepsis
- Aumento dei lattati oltre i limiti normali di laboratorio
- Diuresi < 0.5 mL/kg/ora per più di 2 ore nonostante adeguata rianimazione con fluidi
- Danno polmonare acuto $P_{aO_2}/F_{iO_2} < 250$ in assenza di polmonite
- Danno polmonare acuto $P_{aO_2}/F_{iO_2} < 200$ in presenza di polmonite
- Creatinina >2.0 mg/dL (176.8 μ mol/L)
- Bilirubina > 2mg/dL (34.2 μ mol/L)
- Conta piastrinica <100.000/ μ L
- Coagulopatia (INR> 1.5)

E' importante ricordare che per fare diagnosi di Sepsis 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 necessità di somministrare vasopressori per mantenere una pressione media ≥ 65 mmHg e il riscontro di livelli di lattato sierici > 2 mmol/l. Questo cut-off rappresenta il più 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 è essenziale che i vari ambiti di assistenza coinvolti nella sepsi e nello shock settico "parlino" con un alfabeto univoco, usino cioè dei punteggi oggettivi e condivisi, le cui risultanze meritino un'attenzione operatore-indipendente in termini di conseguenze operative.

Per tali ragioni è indicato l'utilizzo di uno **score** strutturato per l'identificazione tempestiva della progressione della gravità clinica e del danno d'organo, con necessità di valutazione rianimatoria, presa in carico rianimatoria e/o ricovero in Terapia Intensiva. Il riconoscimento precoce richiede un impegno organizzativo e strumentale che può 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, può ridurre la mortalità.

Nei pazienti valutati in PS o altri ambiti del Dipartimento di Emergenza Urgenza (DEU) è suggerito l'utilizzo del quick SOFA (qSOFA), in prima battuta. Il qSOFA è 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 100mmHg 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. Tuttavia, diversi studi ne hanno sottolineato di recente l'alta specificità a fronte di una relativamente bassa sensibilità.

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	Punteggio						
	3	2	1	0	1	2	3
Frequenza Respiratoria /min	≤ 8		9-11	12-20		21-24	≥ 25
SpO ₂ scala 1 (%)	≤ 91	92-93	94-95	≥ 96			
SpO ₂ scala 2 (%)	≤ 83	84-85	86-87	88-92 ≥ 93 aa	93-94 con O ₂	95-96 con O ₂	≥ 97 con O ₂
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	36.1-38,0	38.1-39,0	≥ 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 ≥ 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 qSOFA ≥ 2 o NEWS2 ≥ 7 devono 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 ≥ 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.

È garantita in ogni presidio ospedaliero l'esecuzione in urgenza, 7 giorni su 7, degli esami del Pannello Sepsì (Tabella 7).

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

Biomarcatori

I biomarcatori, come la procalcitonina, la proadrenomedullina, l'endotossina, il b-Dglucano ed il galattomannano 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, possa 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.

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.

Procedura operativa

Il dosaggio viene effettuato in regime di routine presso la UOC Patologia Clinica del PO di Teramo.

L'esame prevede l'invio di una provetta di siero (tappo rosso) temperatura ambiente da inviare presso il laboratorio di riferimento (UOC Patologia Clinica del singolo presidio), sarà cura del laboratorio Spoke che li riceve, inviare la provetta al laboratorio Hub di Teramo che effettuerà l'esame.

Endotossina

È la sostanza tossica contenuta nella parete dei batteri Gram negativi, che si libera dopo la morte del batterio per autolisi; è principale responsabile della sintomatologia clinica correlata a infezioni di batteri Gram-negativi.

Procedura operativa

Il suo dosaggio viene effettuato in regime di urgenza presso la UOC Patologia Clinica presso il PO di Teramo h24 7 giorni su 7.

L'esame prevede l'invio di due provette sangue intero EDTA (tappo viola) a temperatura ambiente da inviare previa comunicazione telefonica il numero del Dirigente delle urgenze (tel. 81645).

Ogni provetta deve avere indicato l'orario dell'esecuzione del prelievo, in quanto l'esame deve essere eseguito entro tre ore dallo stesso.

MR-proAdrenomedullina

È marcatore di danno d'organo sta assumendo un ruolo sempre maggiore nella stratificazione prognostica del paziente settico, nei setting di terapia intensiva subintensiva ed emergenza

Procedura operativa

Il dosaggio viene effettuato in regime di routine presso la UOC Patologia Clinica del PO di Teramo. L'esame prevede l'invio di una provetta sangue intero EDTA (tappo viola) appena dopo l'esecuzione del prelievo, presso il laboratorio di riferimento (UOC Patologia Clinica del singolo presidio), sarà cura del laboratorio Spoke che li riceve, inviare la provetta al laboratorio Hub di Teramo che effettuerà l'esame.

Galattomannano

L'esame può essere richiesto se vi è sospetto di aspergillosi polmonare o sistemica.

Procedura operativa

Il suo dosaggio viene effettuato in regime di routine presso la UOC Patologia Clinica del PO di Teramo sia su sangue che su BAL. L'esame prevede l'invio di una provetta di siero (tappo rosso) temperatura ambiente o campione di BAL da inviare presso il laboratorio di riferimento (UOC Patologia Clinica del singolo presidio), sarà cura del laboratorio Spoke che li riceve, inviare la provetta al laboratorio Hub di Teramo che effettuerà l'esame.

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.

La procedura operativa è precisata e dettagliata nell'Allegato 1.

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.

L'UOC di Patologia Clinica della ASL Teramo, in caso di sospetto diagnostico di sepsi o shock settico, ha già adottato procedure diagnostiche che integrano sistemi convenzionali con tecnologie quali la spettrometria MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight) e multiplex Real-time PCR (RT-PCR) per l'identificazione precoce del patogeno e dei geni di resistenza (fast-microbiology). Inoltre, assicura la precoce comunicazione diretta del germe isolato e del profilo di resistenza qualora individuato al clinico che ha in carico il paziente.

I siti campionabili e gestibili con tecniche 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.

Il percorso di fast-microbiology impone la segnalazione da parte del clinico al Laboratorio attraverso la dicitura sul quesito clinico del sistema informatico di "SEPSI/SHOCK SETTICO".

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 disturbi 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 prima possibile, contestualmente alla terapia antibiotica.

Procedura operativa campioni liquor nel sospetto di meningoencefalite, dettagliata nell'**Allegato 2**.

6. RICERCA DELLA FONTE SEPSIGENA

È 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 ≥ 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.

Procedura operativa BAL

- Utilizzare contenitori MONOUSO di plastica, STERILI, impermeabili, con tappo a vite
- Inviare il campione nel più breve tempo possibile in Laboratorio.

Nei casi nei quali ricorra l'indicazione ad eseguire pannelli sindromici (fast microbiology) il campione deve pervenire presso il Settore Microbiologia della UOC Patologia Clinica di Teramo, entro 1 ora dal prelievo a temperatura ambiente. Il settore di Microbiologia attualmente accetta il campione e lo processa qualora sia consegnato entro le ore 17.

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.

Procedura operativa

- Utilizzare contenitori MONOUSO di plastica, STERILI, impermeabili, con tappo a vite
- Inviare il campione nel più breve tempo possibile in Laboratorio.

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 colangiopancreatografia 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/ μ 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 (PaO₂ /FiO₂ ratio < 300)
- Insufficienza renale (oliguria, creatinina sierica > 2 mg/dl)
- Insufficienza epatica (INR > 1,5)
- Disfunzione ematologica (piastrine <100.000/mm³)

GRADO II (moderata)

colangite associata ad almeno due delle seguenti condizioni:

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

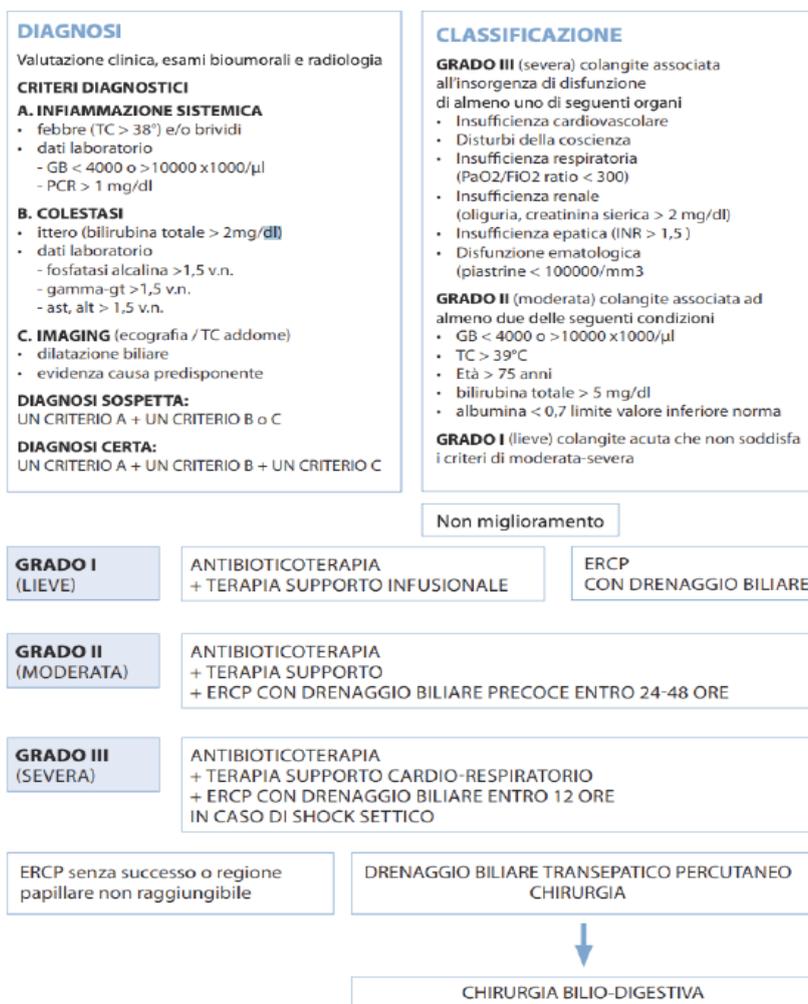
GRADO I (lieve) colangite acuta che non soddisfa i criteri di moderata-severa.

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 anestesiológica 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 quello ecoendoscopico ed eventualmente la chirurgia.

Pertanto, i pazienti candidati al drenaggio urgente delle vie biliari **devono essere centralizzati nell'ospedale Hub.**

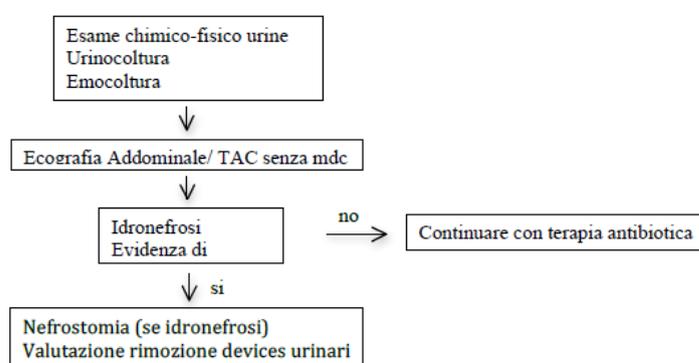


Sepsi a sospetta partenza urinaria

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.

Pertanto, i pazienti candidati ad una procedura urologica urgente **devono essere centralizzati nell'ospedale Hub.**

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, secondo il setting clinico anche sulla scorta degli score NEWS e SOFA, nell'area intensiva o in area chirurgica 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 venturose), 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 ≥ 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 ipotesici. 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, l'azienda si è dotata stabilmente di strumenti per la 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. Altresì garantisce 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, comorbilità, 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 antibioticotera 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 Sepsis

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.

È 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	
	Insufficienza renale cronica in trattamento dialitico	
STORIA CLINICA RECENTE	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 metafocali, 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. Presso la Asl è già disponibile il dosaggio ematico della vancomicina per il monitoraggio terapeutico.

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) ripetibili quando opportuno.**

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. È 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 colloidali contenenti amido idrossietilico (HES) non devono essere utilizzate per la fase di rimpiazzo volêmico intravascolare e nella fase di ottimizzazione emodinamica in pazienti con sepsi o shock settico.**

Le soluzioni a base di amido idrossietilico (HES) sono colloidali 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.**

➤ **È 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. È 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 comorbilità 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 necessita 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 volemica 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.

Il ricovero in Terapia Intensiva è indicato nelle seguenti situazioni:

- **nei casi di sepsi con necessità di supporto respiratorio invasivo;**
- **nei 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);**
- **nei casi di sepsi con necessità di uno stretto monitoraggio (1-2h) e di periodiche rivalutazioni cliniche;**
- **nei casi di shock settico.**

In tutti i casi, all'esito della consulenza rianimatoria l'intensivista stabilisce il setting assistenziale appropriato, condividendolo col medico di reparto.

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.

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.

10. LINEE DI INDIRIZZO ATTUATIVE DEL PDTA REGIONALE

Al fine di attuare quanto previsto dal PDTA regionale, la Asl di Teramo prevede, entro 6 mesi dalla sua pubblicazione:

- l'attivazione di posti di terapia subintensiva;
- l'attivabilità h24 del medico infettivologo;
- la presenza all'interno del CC-CIA di un referente medico rianimatore intensivista;
- l'estensione dell'orario di attività del settore di Microbiologia, al fine di assicurare la risposta nel range temporale previsto dalle linee guida.

La predisposizione del Protocollo Clinico Organizzativo è stata curata dall'attuale **gruppo di lavoro aziendale**, costituito da infettivologo, anestesista-rianimatore e microbiologo. È prevista nella fase attuativa del PDTA aziendale l'estensione alle altre figure: medico dell'emergenza urgenza, medico di medicina interna e professionista della direzione sanitaria ed infermieristica, al fine di garantire un approccio multidisciplinare per la presa in carico del paziente settico.

L'UOC di Patologia Clinica gestisce il database aziendale informatizzato che consente il monitoraggio della frequenza dei principali microrganismi ALERT e delle resistenze microbiche in generale, fornendo annualmente i dati aziendali alla Regione e all'ISS.

Il gruppo tecnico aziendale realizzerà 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.

Tabella 8. Main-point del documento.

STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO NEI PAZIENTI

Per i pazienti valutati in PS o in altri ambiti del Dipartimento di Emergenza Urgenza (DEU) è suggerito l'utilizzo del quick SOFA (qSOFA), in prima battuta.

Per i pazienti valutati nelle aree di degenza diverse dal DEU lo score suggerito è il NEWS2.

L'utilizzo sistematico dello score NEWS2 in reparto di degenza, ma anche all'ingresso in PS permette di stratificare il rischio nei pazienti.

SETTING ASSISTENZIALE

La sepsi e lo shock settico sono emergenze mediche tempo-dipendenti la cui gestione va collocata in appropriati setting assistenziali.

Tutti i pazienti con un punteggio qSOFA ≥ 2 o NEWS2 ≥ 7 devono essere valutati dall'Anestesista Rianimatore per definire collegialmente i provvedimenti opportuni, il setting assistenziale appropriato e la frequenza di rivalutazione del paziente stesso.

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
- In tutti i casi di necessità di sostegno del circolo con infusione continua di inotropi

TEMPISTICHE

L'avvio della ricerca della fonte sepsigena deve essere effettuato entro 6-12 ore dalla diagnosi.

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).

La terapia antimicrobica endovenosa va iniziata con tempestività, preferibilmente entro la 1° ora dal riconoscimento dello stato di sepsi o shock settico.

REQUISITI ORGANIZZATIVI

Ogni Presidio Ospedaliero garantisce l'esecuzione in urgenza, 7 giorni su 7, degli esami del Pannello Sepsis.

È garantita la pronta disponibilità h24 degli antibiotici ed antimicotici.

È in attivazione il gruppo di lavoro aziendali multidisciplinare.

11. INDICATORI

Per il monitoraggio si utilizzano gli indicatori di struttura e di esito raccomandati dalla regione.

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.

Inoltre, verranno valutati la mortalità intra-ospedaliera per sepsi o shock settico, la sopravvivenza ad un anno da episodio di sepsi o shock settico e l'organizzazione di almeno 1 evento formativo l'anno.

ALLEGATO A

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

ALLEGATO B

Tabelle di antibioticotераpia empirica

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

VIE AEREE

<p>Polmonite comunitaria</p> <p><u>Fattori di rischio per Pseudomonas</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -ospedalizzazione recente -frequente (>4/anno) o recente terapia antibiotica (ultimi 3 mesi) -BPCO severa (FEV1<30%) -terapia steroidea (>10 mg/die prednisolone nelle ultime 2 sett) <p><u>Fattori di rischio per MRSA</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -insufficienza renale terminale -tossicodipendenza ev -influenza recente -terapia antibiotica recente (specialmente fluorochinoloni) 	<p><u>Nessun fattore di rischio</u></p> <p>Amoxicillina/ac. clavulanico 2 g/8 h + Azitromicina 500 mg ogni 24 ore oppure Levofloxacina 750 mg ogni 24 ore</p> <p><u>Fattori di rischio per Pseudomonas</u></p> <p>Ceftazidime 2 g/8h oppure piperacillina/tazobactam 4.5 g in 30 minuti poi 18 g in infusione continua per 24 ore + Levofloxacina 750 mg ogni 24 ore</p> <p><u>Fattori di rischio per MRSA</u> aggiungere Linezolid 600 mg/12 h (infusione in 1 ora) o Vancomicina</p>
<p>BPCO riacutizzata</p> <p>Fattori di rischio per Pseudomonas</p> <ul style="list-style-type: none"> -ospedalizzazione recente -frequente (>4/anno) o recente terapia antibiotica (ultimi 3 mesi) -BPCO severa (FEV1<30%) -terapia steroidea (>10 mg/die prednisolone nelle ultime 2 sett) 	<p><u>Nessun fattore di rischio per Pseudomonas</u></p> <p>Amoxicillina/ac. clavulanico 2 g/8 h oppure Levofloxacina 750 mg ogni 24 ore</p> <p><u>Fattori di rischio per Pseudomonas</u></p> <p>Ceftazidime 2 g/8 h oppure Piperacillina/tazobactam 4.5 g in 30 minuti poi 18 g in infusione continua per 24 ore</p>
<p>Polmonite ab ingestis</p>	<p>Ceftazidime 2 g/8 h + Metronidazolo 500 mg/8 h</p>
<p>Polmonite nosocomiale</p> <p>Fattori di rischio per mortalità aumentata</p> <ul style="list-style-type: none"> -necessità di supporto ventilatorio dovuto alla polmonite -shock settico <p>Fattori di rischio per MRSA</p> <ul style="list-style-type: none"> -terapia antibiotica endovenosa nei precedenti 90 giorni -colture di screening positive per MRSA 	<p><u>No rischio mortalità elevata e nessun fattore di rischio per MDR</u></p> <p>Ceftazidime/avibactam 2.5 g in 30 minuti poi 7.5 g in infusione continua per 24 ore oppure Ceftolozano/tazobactam 3 g/8 h</p> <p><u>No rischio mortalità elevata ma fattori di rischio per</u></p>

<p>Fattori di rischio per MDR -terapia antibiotica endovenosa nei precedent 90 giorni</p>	<p><u>MRSA</u> Ceftazidime/avibactam 2.5 g in 30 minuti poi 7.5 gin infusione continua per 24 ore oppure Ceftolozano/tazobactam 3 g/8 h + Linezolid 600 mg/12 h (infusione in 1 ora) oppure Vancomicina</p> <p><u>Rischio mortalità elevata e fattori di rischio perMDR</u> Ceftazidime/avibactam 2.5 g in 30 minuti poi 7.5 g in infusione continua per 24 ore oppure Ceftolozano/tazobactam 3g/8h + Gentamicina 5-7 mg/kg ogni 24 ore + Linezolid 600 mg/12 h (infusione in 1 ora) oppure Vancomicina</p>
<p>VAP</p> <p>Fattori di rischio per MDR -terapia antibiotica endovenosa nei precedenti90 giorni -shock settico al momentodell'insorgenza della VAP -ARDS precedente la VAP -ospedalizzazione ≥5 giorniprima dello sviluppo di VAP -trattamento renale sostitutivo acuto precedentemente l'insorgenza della VAP</p> <p>Fattori di rischio per MRSA -terapia antibiotica endovenosa nei precedenti90 giorni</p>	<p><u>Nessun fattore di rischio per MDR</u> meropenem 2 g in 30 minuti poi 6 g in infusione continua per 24 ore ± Linezolid 600 mg/ 12 h (infusione in 1 ora)se fattori di rischio per MRSA</p> <p><u>Fattori di rischio per MDR</u> Ceftazidime/avibactam 2.5 g in 30 minuti poi 7.5 gin infusione continua per 24 ore + Gentamicina 5-7 mg/kg ogni 24 ore ± Linezolid 600 mg/12 h (infusione in 1 ora) se fattori di rischio per MRSA oppure Vancomicina</p>

Fattori di rischio per *Candida spp.*

- immunodepressione
(neutropenia, terapia steroidea,
chemioterapici, immunomodulatori)
- chirurgia addominale
recente
- perdita anastomotica

*In pazienti con fattori di rischio per
enterococchi vancomicina-resistenti

- precedente colonizzazione o infezione da
enterococchi
- pazienti immunodepressi
- pazienti con ricovero prolungato in terapia
intensiva
- precedente esposizione a vancomicina

Sartelli M et al. World J Emerg Surg. 2017 Jul 10;12:29.

- Fluconazolo 800 mg poi 400 mg ogni 24
ore

Paziente critico

- Meropenem 1 g/8 h
Imipenem 1 g/8 h
- o

Ceftolozano/Tazobactam 3.0 g/8 h +
Metronidazolo 500 mg/6 h

+

- Teicoplanina 12 mg/kg/12 h x3 poi 12
mg/kg/24 h

o

Vancomicina

o

Linezolid 600 mg/12 h*

o

Daptomicina 8-10 mg/kg ogni 24ore*

±

- Caspofungina 70 mg x1 poi 50 mg ogni 24
ore

o

Anidalfungina 200 mg x1 poi 100 mg ogni 24 ore

o

Micafungina 100 mg ogni 24 ore

INFEZIONI DELLE VIE URINARIE

<input type="checkbox"/> comunitaria Grabe M. et al. European Association of Urology 2015	<u>Senza sepsi</u> <ul style="list-style-type: none"> • Amoxicillina/ac. clavulanico 2.2 g/6 h <u>Con sepsi</u> <ul style="list-style-type: none"> • Piperacillina/tazobactam 4.5 g ogni 6 ore + Amikacina 15 mg/kg die
<input type="checkbox"/> nosocomiale Grabe M. et al. European Association of Urology 2015	<u>Senza sepsi</u> <ul style="list-style-type: none"> • Piperacillina/tazobactam 4.5 g ogni 6 ore + Amikacina 15 mg/kg die <u>Con sepsi</u> <ul style="list-style-type: none"> • Piperacillina/tazobactam 4.5 g ogni 6 ore + Amikacina 15 mg/kg die

SNC

<input type="checkbox"/> Meningite batterica comunitaria *Desametasone: <ul style="list-style-type: none"> • 10 mg/6 h x 4 giorni (0.15 mg/kg/6 h x4 giorni) • Somministrare con la prima dose di antibiotico o al massimo entro 4 ore dalla prima dose • Interrompere se agente eziologico differente da <i>S. pneumoniae</i> o <i>H.influenzae</i> Fattori di rischio per <i>Listeria monocytogenes</i>	<u>Età < 18 anni*</u> <ul style="list-style-type: none"> • Ceftriaxone 50 mg/kg/12 h (max 2 g/12 h) o Cefotaxime 75 mg/kg/6-8 h + Vancomicina o Rifampicina 10 mg/kg/12 h(max 600 mg die) <u>Età 18-50 anni*</u> <ul style="list-style-type: none"> • Ceftriaxone 4 g die (o 2 g/12h)o Cefotaxime 2 g/4-6 h + Vancomicina o Rifampicina 300 mg/12 h <u>Età >50 anni o 18-50 anni con fattori di rischio per Listeria*</u> <ul style="list-style-type: none"> • Ceftriaxone 4 g die (o 2 g/12h)o
---	--

<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> diabete mellito <input type="checkbox"/> uso di farmaci immunosoppressivi <input type="checkbox"/> neoplasia <input type="checkbox"/> altre condizioni di immunodepressione <p>van de Beek D et al. Clin Microbiol Infect. 2016 May;22 Suppl 3:S37-62.</p>	<p>Cefotaxime 2 g/4-6 h</p> <p>+</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vancomicina o Rifampicina 300 mg/12 h <p>+</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ampicillina 2 g/4 ho Amoxicillina 2 g/4 h
<p><input type="checkbox"/> Meningite e ventricolite nosocomiali associate a procedure</p> <p>Tunkel AR et al. Clin Infect Dis. 2017 Feb 14.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Vancomicina <p>+</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ceftazidime 2 g/8 ho Cefepime 2 g/8 ho Meropenem 2 g/8 h o (in caso di allergia a beta-lattamici) Aztreonam 2 g/6-8 h
<p><input type="checkbox"/> Encefalite virale</p> <p>Tunkel AR et al. Clin Infect Dis. 2008 Aug 1;47(3):303-27.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aciclovir 10 mg/kg/8 h
<p><input type="checkbox"/> Ascesso cerebrale/subdurale comunitario</p> <p>Aung et al. Anaesthesia & Intensive Care Medicine. 2016;17(12):583-90</p>	<p>Ceftriaxone 4 g die (o 2 g/12h) o Cefotaxime 2 g/6 h</p> <p>+</p> <p>Metronidazolo 500 mg/8 h</p>
<p><input type="checkbox"/> Ascesso cerebrale/subdurale nosocomiale (post-chirurgico)</p> <p>Aung et al. Anaesthesia & Intensive Care Medicine. 2016;17(12):583-90</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ceftazidime 2 g/8 h o Meropenem 2 g/8 h <p>+</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vancomicina

INFEZIONE CUTE E TESSUTI MOLLI

<p><input type="checkbox"/> Infezioni non purulente: Fascite necrotizzante / gangrena di Fournier</p> <p>Stevens DL et al. Clin Infect Dis. 2014 Jul 15;59(2):147-59.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Piperacillina/tazobactam 4.5 g ogni 6ore o Meropenem 2 g/8 h <p>+</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vancomicina
	<p>Linezolid 600 mg/12 ho</p> <p>Daptomicina 8-10 mg/kg/die</p> <p>+</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clindamicina 600 mg/8 h
<p><input type="checkbox"/> Infezioni purulente</p> <p>Stevens DL et al. Clin Infect Dis. 2014 Jul 15;59(2):147-59.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Vancomicina <p>Linezolid 600 mg/12 ho</p> <p>Daptomicina 8-10 mg/kg/die</p>

<p><input type="checkbox"/> Infezione ferita chirurgica</p> <p>Fattori di rischio per MRSA</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> colonizzazione <input type="checkbox"/> precedente infezione da MRSA <input type="checkbox"/> ospedalizzazione recente <input type="checkbox"/> terapia antibiotica recente <p>Stevens DL et al. Clin Infect Dis. 2014 Jul 15;59(2):147-59.</p>	<p><u>Intervento pulito, torace, capo, collo, estremità</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cefazolin a 2 g/8 ho <p>(fattori di rischio per MRSA) Vancomicina o Linezolid 600 mg/12 ho Daptomicina 8-10 mg/kg/die</p> <p><u>Ferita perineale, intervento su tratto gastrointestinale o genito-urinario</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Piperacillina/tazobactam 4.5 g ogni 6ore <p>+</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vancomicina o Daptomicina 8-10 mg/kg/die
--	---

SEPSI DI ORIGINE NON NOTA

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

SCHEMA POSOLOGICO VANCOMICINA

<p>Vancomicina</p> <p>Dose di carico: <65 kg 1 g >65 kg 1.5 g</p>	<p>Infusione continua iniziale (sempre dopodose di carico):</p> <p>GFR ml/min</p> <ul style="list-style-type: none"> • >50: 2 g die • 21-50: 1.5 g die • 10-20: 1 g die • <10: 500 mg die • CRRT: 1 g die 	<p>Misurare i livelli plasmatici ogni mattina con esami diroutine. Target: 20-25 mcg/dl (interpretazione valida dopoalmeno 4 h dall'inizio dell'infusione)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤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 • 10.1-15: aumentare dose giornaliera di 1 g • 15.1-20: aumentare dose giornaliera di 500 mg • 20-25: nessuna modifica della dose • 25.1-30: ridurre dose giornaliera di 500 mg (250 mg/diese dose attuale ≤500 mg/die) • >30: stop infusione per 6 h poi ridurre dose giornaliera di 1 g (250 mg/die se dose attuale ≤1g/d)
---	--	--

Allegato 1 - Guida pratica al prelievo per emocoltura

Emocoltura

Guida alla corretta gestione della fase preanalitica del campione:

1) **Al momento della richiesta è mandatorio segnalare al Laboratorio sospetto clinico di sepsi o shock settico**, eventuale assunzione di antibiotici e orario del prelievo (se diverso dal momento dell'accettazione della richiesta sul sistema informatico) Così da permettere al laboratorio di avviare l'iter diagnostico rapido con test di biologia molecolare alla positivizzazione del campione.

2) Tutti i campioni biologici devono essere considerati potenzialmente infetti; gli operatori sanitari devono sempre adottare le precauzioni standard durante la raccolta e il trasporto del campione.

Occorre effettuare il prelievo con sistema a vuoto utilizzando aghi e/o sistemi con meccanismo di sicurezza assicurando la disponibilità del contenitore per la raccolta dei taglienti. Il trasporto dei campioni deve rispettare le indicazioni per il trasporto in sicurezza dei campioni biologici.

3) **L'emocoltura va effettuata prima della somministrazione della terapia antibiotica** – se il paziente ha iniziato la terapia prima della somministrazione della dose successiva, quanto la concentrazione ematica è minima

4) **il prelievo per emocoltura deve essere eseguito prima di tutti gli altri per evitare contaminazioni**

5) Eseguire il lavaggio antisettico delle mani

6) Rimuovere il cappuccio dei flaconi

6) **Eseguire asepsi della cute:**

La principale fonte di contaminazione delle emocolture sono i microrganismi della cute del paziente, è necessario quindi che l'antisepsi sia eseguita rispettando le indicazioni fornite dal produttore dell'antisettico.

Scegliere antisettici che contengono alcool quali lo iodopovidone al 10 % in soluzione alcolica al 70 % e la clorexidina al 2% in soluzione alcolica al 70%.

Rispettare il tempo di contatto, che è circa 2 minuti per lo iodopovidone e di 30 secondi per la clorexidina e il tempo di asciugatura. Sono da preferire gli applicatori monouso.

È generalmente accettato che gli antisettici devono essere applicati al sito del prelievo in modo concentrico (a partire dal centro della vena verso l'esterno) Recentemente è stata introdotta la tecnica definita "back and forth, side to side" ovvero una frizione vigorosa avanti e indietro e da destra a sinistra.

7) **Effettuare il prelievo da vena periferica, non precedentemente incannulata**, in un luogo ove la cute è integra: introdurre l'ago in vena senza ripalpare la zona disinfettata (se necessario indossare i guanti sterili)

Il prelievo di sangue da catetere vascolare deve essere riservato esclusivamente ai casi di sospetta infezione del catetere stesso.

8) mantenere i flaconi in posizione verticale per garantire un sistema a caduta;

9) **Inoculare il campione di sangue nella quantità esatta: Volume da 7 a 10 ml di sangue per flacone**

Importante : Non RIEMPIRE TROPPO i flaconi: aumento dei falsi positivi e falsi negativi in caso di pazienti in terapia antibiotica.

10) non introdurre aria nei flaconi;

PROCEDURA DI INOCULO CON PRELIEVO DIRETTO

(set a farfalla per prelievo ematico e un dispositivo di prelievo diretto):

- **PRIMO** flacone **AEROBIO**
- **SECONDO** flacone **ANAEROBIO**

N.B. eventuale OSSIGENO nel TUBO NON viene trasferito nel FLACONE ANAEROBIO

PROCEDURA DI INOCULO CON SIRINGA:

- **PRIMO** flacone **ANAEROBIO**
- **SECONDO** flacone **AEROBIO**

N.B. eventuale OSSIGENO nella SIRINGA NON viene trasferito nel FLACONE ANAEROBIO

attenzione: cambiare ago per inoculare il flacone

11) Prelevare da un minimo di 2 ad un massimo di 3 set di emocoltura

Non meno di 2 set di Emocolture da 2 accessi venosi periferici.

Qualora di sospetti una infezione da catetere centrale (compreso il PICC), si raccomanda di eseguire un ulteriore set dallo stesso, se in sede da più di 48h ed un prelievo da una vena periferica, preferibilmente contro laterale, segnalando la sede del prelievo nella fase di accettazione. Il tempo di positivizzazione delle colture da catetere centrale e da vena periferica rappresenta l'elemento essenziale per una corretta diagnosi di sepsi catetere correlata.

12) I tempi di esecuzione del prelievo

I prelievi vanno effettuati entro i 45 min. Qualora le condizioni cliniche del paziente impongano un repentino inizio della terapia antibiotica, si può prelevare l'intero volume di sangue da un singolo prelievo e suddividerlo in 4-6 flaconi (2-3 set).

13) invio al laboratorio dei campioni

Inviare nel più breve tempo possibile i flaconi in laboratorio, massimo entro 1-2 ore dal prelievo senza tappare i flaconi con cotone e/o garze.

L'orario di accettazione delle emocolture è 24 ore su 24 tutti i giorni.

I flaconi non devono essere refrigerati (4°C) o congelati, ma tenuti a temperatura ambiente.

Il mancato rispetto delle modalità di trasporto e conservazione può causare una mancata positivizzazione dei flaconi.

Allegato 2 – ISTRUZIONI PER IL PRELIEVO DI LIQUOR NEL SOSPETTO DI MENINGOENCEFALITE ACUTA

Sono necessarie:

- provette sterili fornite dal laboratorio per l'esecuzione della puntura lombare;
- provette per prelievi ematici: emocromo, glicemia, proteina c reattiva, procalcitonina.

Allertare il laboratorio prima di procedere alla puntura lombare, comunicando il sospetto diagnostico (recapito telefonico 81645 in qualsiasi fascia oraria).

Evitare di procedere con qualsiasi trattamento antibiotico o antivirale prima dei prelievi.

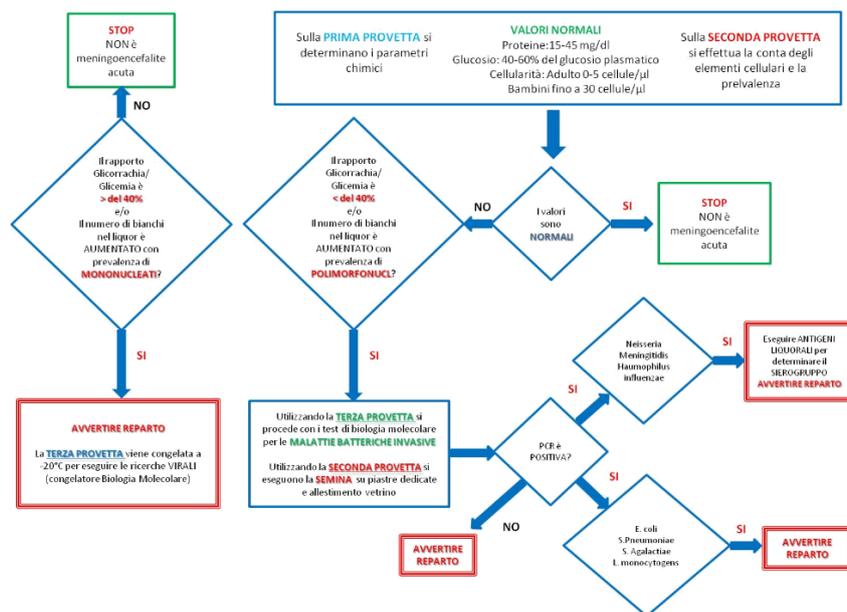
Sono necessari i seguenti prelievi che vanno eseguiti nel seguente ordine:

- campione di siero/plasma;
- campione di sangue EDTA;
- tre provette di liquor contenenti complessivamente non meno di 5 ml e con l'indicazione dell'ordine di raccolta (provetta n. 1, 2, 3);
- un set di emocoltura (un flacone per aerobi e un flacone per anaerobi).

I campioni vanno inviati al laboratorio immediatamente dopo il prelievo.

Il laboratorio fornisce in regime di urgenza (entro 2 ore) l'esame chimico-fisico e morfologico, nonché l'esame molecolare in Real Time Batteri (quando necessaria, vedi Algoritmo LIQUOR), in regime ordinario (mx 48 ore), l'esami di biologia molecolare per virus e gli esami colturali

Segue l'algoritmo diagnostico seguito dal laboratorio.



ASL TERAMO

Deliberazione n. 892 del 19/05/2023 ad oggetto:

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) AZIENDALE PER LA GESTIONE OSPEDALIERA DELLA SEPSI E DELLO SHOCK SETTICO DELL'ADULTO. APPROVAZIONE E ADOZIONE.

ATTESTATO DI PUBBLICAZIONE

Della sujestesa deliberazione viene iniziata la pubblicazione il giorno 19/05/2023 con prot. n. 0001831/23 all'Albo Informatico della ASL per rimanervi 15 giorni consecutivi ai sensi del d.lgs. n. 267/2000, della L.R. n. 28/1992 e della L. n.69/2009.

La sujestesa deliberazione è stata dichiarata immediatamente eseguibile.

La trasmissione al Collegio Sindacale è assolta mediante pubblicazione sull'Albo Informatico Aziendale.

L'addetto alla pubblicazione informatica
Prudente Fabrizio