



**RETE CURE SICURE FVG**



**REGIONE AUTONOMA  
FRIULI VENEZIA GIULIA**

# **La sepsi: riconoscimento precoce in Pronto Soccorso e gestione della fase iniziale nell'adulto**

**12/12/2017**

**Direzione centrale salute, integrazione socio-sanitaria, politiche sociali e famiglia**

REDAZIONE, COORDINAMENTO, VERIFICA, APPROVAZIONE, DISTRIBUZIONE	
REDAZIONE	<p>Bassetti Matteo ASUI UD            Calci Mario DCSISPS            Cappello Dario AAS 3            Cattani Giovanni AAS 3            Crapis Massimo AAS 5            Cugini Francesco AAS 2            Luzzati Roberto ASUI TS            Onorato Paolo ASUI UD            Pea Federico ASUI UD            Pontoni Elisa AAS 5            Russo Savino ASUI TS            Sbrojavacca Rodolfo ASUI UD            Venturini Sergio AAS 5</p> <p>Con la collaborazione di            Arnoldo Luca ASUI UD            Berlot Giorgio ASUI TS            Brusaferrero Silvio ASUI UD            Cocconi Roberto ASUI UD            Gangi Fabrizio SIMG            Lavia Barbara DCSISPSF            Lucangelo Umberto ASUI TS            Lucchese Francesca ASUI UD            Mazzolini Elena DCSISPS            Mearelli Filippo ASUI TS            Moretti Valentino AAS 3            Paduano Romano AAS 2            Regattin Laura AAS 3            Rondana Massimo AAS 5            Silvestri Luciano AAS 2            Tosolini Francesca DCSISPSF</p>
COORDINAMENTO	Calci Mario DCSISPSF
VERIFICA	Direttori Sanitari AAS FVG Gruppo <i>Risk Manager</i> -Rete Cure Sicure FVG Team regionale di coordinamento del programma "Antimicrobial Stewardship FVG" Direttori PS - Med Urg FVG
APPROVAZIONE	Giuseppe Tonutti - Area Servizi Assistenza Ospedaliera DCSISPSF
LISTA DI DISTRIBUZIONE	Direzioni Generali degli Enti Del Servizio Sanitario Regionale
DISPONIBILE ON-LINE	<a href="https://egas.sanita.fvg.it/it/aree-tematiche/rete-cure-sicure-fvg/">https://egas.sanita.fvg.it/it/aree-tematiche/rete-cure-sicure-fvg/</a>

STATO DELLE REVISIONI						
NUMERO	0	1	2	3	4	5
DATA	12/12/2017					

#### CON IL PATROCINIO DI



**INDICE**

	Pag.
1. Introduzione	4
2. Obiettivi	5
3. La nuova definizione di sepsi ( <i>sepsis III</i> )	5
4. Il protocollo di gestione della sepsi in PS	9
4.1. Concetti generali	9
4.2 Riconoscimento del paziente potenzialmente settico	9
4.3 Il protocollo sepsi	10
4.4 Indagini di laboratorio	10
5. Antibioticoterapia empirica nel paziente con sepsi e shock settico	12
5.1 Principali fattori di rischio per infezioni da germi multi-resistenti	12
5.2 Schemi di terapia antibiotica empirica	14
5.2.1 Sepsis a partenza polmonare nel paziente che proviene dalla comunità	14
5.2.2 Sepsis a partenza polmonare nel paziente istituzionalizzato HAP (Hospital Acquired Pneumonia) e HCAP (Health Care–Associated Pneumonia)	15
5.2.3 Sepsis a partenza dalle vie urinarie	16
5.2.4 Sepsis a partenza addominale	17
5.2.5 Sepsis a partenza dalla cute e dai tessuti molli	18
5.2.6 Sepsis a partenza sconosciuta	19
5.2.7 Sepsis in paziente immunodepresso	20
5.3 Schemi terapeutici per i singoli farmaci	21
6. Riconoscimento del paziente settico durante la degenza in ospedale	27
7. Definizione della prognosi e degli obiettivi di cura	27
8. Raccomandazioni di tipo organizzativo	28
9. Indicatori	29
10. Obiettivi regionali per l'applicazione delle linee di indirizzo sulla sepsi	30
11. Bibliografia	31

## 1. Introduzione

La sepsi è una delle patologie emergenti a livello mondiale, ed è destinata ad incidere in maniera sempre più importante sui sistemi sanitari. I dati relativi all'andamento epidemiologico evidenziano un'incidenza nell'Unione Europea di circa 90 casi per 100.000 abitanti/anno, con una stima di 1,4 milioni di casi di sepsi l'anno e con un tasso di mortalità che oscilla a seconda delle aree interessate tra il 20 e il 40%.

L'incidenza e la mortalità della sepsi sono in costante aumento, anche in conseguenza di più fattori quali l'invecchiamento della popolazione, l'aumentata sopravvivenza a malattie croniche e neoplastiche, l'estendersi di terapie immunosoppressive e antibiotiche. In ambito ospedaliero inoltre, l'utilizzo di procedure diagnostiche e terapeutiche con un'elevata invasività e l'impiego di alcuni devices potenziali sorgenti di infezione aumentano il rischio di sviluppare quadri settici in pazienti già in condizioni precarie.

Nonostante l'importanza del fenomeno ed il numero crescente di pubblicazioni sull'argomento, non vi è ancora nella comunità medica una sufficiente coscienza della rilevanza del problema e della sua natura di patologia tempo-dipendente, al pari di IMA, Ictus, Trauma. Le motivazioni di questo ritardo sono molteplici, in parte legate alla complessità di riconoscimento del paziente settico, complice una presentazione spesso subdola e di difficile inquadramento, in parte alle incertezze legate alla stessa definizione ed alla comprensione dei meccanismi patogenetici e di conseguenza delle migliori strategie terapeutiche. Nel 2001 l'importante studio di Rivers<sup>i</sup>, ha dimostrato che un protocollo di gestione precoce in Pronto Soccorso "Early Goal Directed Therapy" poteva modificare in maniera significativa l'esito per il paziente, ed ha quindi evidenziato il carattere tempo-dipendente della sepsi. I risultati dello studio di Rivers sono stati ripresi nelle Linee Guida della Surviving Sepsis Campaign fino dalla prima stesura del 2004<sup>ii</sup> e mantenuti nelle stesure del 2008<sup>iii</sup> e del 2012<sup>iv</sup> per la formulazione dei Bundle di gestione a 3 e 6 ore.

Negli anni l'approccio dell'EGDT è stato messo seriamente in discussione. La pubblicazione nel 2014 di 3 grossi studi multicentrici: ProCESS<sup>v</sup> (Protocol-Based Care for Early Septic Shock) condotto in USA, ARISE<sup>vi</sup> (Australasian Resuscitation in Sepsis Evaluation) in Australia e Nuova Zelanda, ProMISE<sup>vii</sup> (Protocolized Management in Sepsis) in UK ha dimostrato la sostanziale parità di efficacia di un trattamento standard, basato sul giudizio del clinico, con il protocollo dell'EGDT, mentre numerosi studi hanno confermato la validità di un approccio basato sulla precocità del riconoscimento e dell'inizio di una adeguata terapia antibiotica e di gestione del profilo emodinamico.

Nel 2016 è stata pubblicata la nuova definizione della sepsi<sup>viii</sup> mentre a inizio 2017 sono state pubblicate le nuove Linee Guida della Surviving Sepsis Campaign<sup>ix</sup>.

Ad oggi, pur restando ancora molte incertezze e motivi di ampia discussione su definizione, fisiopatologia, gestione clinica, possiamo affermare che le evidenze scientifiche ed i documenti di consenso internazionali identificano con chiarezza alcuni punti fondamentali per la corretta gestione della sepsi:

- identificazione precoce
- misurazione del lattato
- esami colturali prima della terapia antibiotica
- terapia antibiotica più precocemente possibile (possibilmente entro 60')
- gestione precoce dell'emodinamica (infusione di fluidi e uso di vasopressori)

## 2. Obiettivi

Il presente documento si pone l'obiettivo di standardizzare l'approccio iniziale al paziente con sospetta sepsi, in particolare nella fase di riconoscimento precoce e nelle prime ore di gestione.

## 3. La nuova definizione di sepsi (*sepsis III*)

La definizione di sepsi accettata fino all'inizio del 2016, era stata formulata nel 1992 dal Consensus Conference Committee dell' American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine<sup>x</sup>, e faceva riferimento al concetto di SIRS associata ad infezione, secondo lo schema descritto in tabella 1.

**Tabella 1 Definizione di sepsi, Consensus Conference Committee 1992**

<b>INFEZIONE</b>	<i>Processo patologico causato dall'invasione di microorganismi patogeni o potenzialmente tali, in tessuti, fluidi o cavità corporee normalmente sterili</i>
<b>SIRS</b>	<i>Risposta infiammatoria sistemica a un'ampia varietà di processi non specifici (infezioni, traumi, ustioni, pancreatiti, . . .). E' caratterizzata dalla presenza di almeno 2 dei seguenti criteri:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Temperatura corporea &gt; 38°C o &lt; 36°C</i></li> <li>• <i>Frequenza cardiaca &gt; 90 bpm</i></li> <li>• <i>Frequenza respiratoria &gt; 20 atti/min o PaCO<sub>2</sub> &lt; 32 mmHg</i></li> <li>• <i>Conta dei globuli bianchi &gt; 12000/ml o &lt; 4000/ml o di neutrofili immaturi &gt; 10%</i></li> </ul>
<b>SEPSI</b>	<i>Risposta infiammatoria sistemica (SIRS) conseguente a un'infezione, documentata o fortemente sospetta. La diagnosi di sepsi richiede la presenza di almeno 2 criteri SIRS.</i>
<b>SEPSI SEVERA</b>	<i>Sepsi associata a una disfunzione d'organo (una o più) lontano dalla sede di infezione, ipotensione o ipoperfusione.</i>
<b>SHOCK SETTICO</b>	<i>Sepsi severa caratterizzata da un'ipotensione arteriosa non riconducibile ad altre cause (PAS &lt; 90 mmHg, MAP &lt; 70 mmHg o una riduzione della PAS di &gt; 40 mmHg rispetto alla PAS basale), che non risponde alla riespansione volemica.</i> <i>La possibilità di risolvere l'ipotensione con farmaci vasopressori o inotropi non esclude la diagnosi di shock settico.</i> <i>Lo shock settico è definito refrattario se persiste per più di un'ora e non risponde né alla somministrazione di liquidi, né ai farmaci vasopressori</i>

Gli stessi concetti erano stati ripresi dalla seconda International Sepsis Definition Conference nel 2001<sup>xi</sup>, con l'aggiunta di una serie ampia ed articolata di criteri per il riconoscimento del paziente settico.

Nel tempo è emerso come l'utilizzo del concetto di SIRS per la definizione di sepsi sia gravato dal problema della scarsa specificità, in quanto molteplici condizioni cliniche non infettive possono essere associate ad un quadro di SIRS. Nell'ambito del Pronto Soccorso moltissimi pazienti presentano criteri compatibili con una SIRS, ma solo alcuni presentano un'infezione associata, mentre d'altro canto non sempre un'infezione determina una risposta infiammatoria misurabile con i criteri SIRS. Inoltre, i criteri sviluppati per la II definizione presentavano il problema di essere difficilmente applicabili nel mondo reale, sia per la complessità derivante dal numero di parametri considerati, sia per la scarsa specificità dei criteri.

Nel tentativo di ovviare a questi problemi e di identificare strumenti più agili da utilizzare nella pratica clinica, la nuova definizione di sepsi, pubblicata nel febbraio 2016 da parte dell'European Society of Intensive Care Medicine e della Society of Critical Care Medicine, rivoluziona i criteri precedenti, superando il concetto di SIRS e distinguendo nettamente l'infezione con fisiologica risposta del paziente dal quadro di sepsi, intesa come anomala risposta dell'ospite che, in maniera indipendente dall'infezione, induce danno d'organo.

**Tabella 2: Definizione di sepsi, Sepsis III 2016**

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

Con la nuova definizione si distingue nettamente il quadro di infezione con appropriata risposta flogistica dell'ospite, che non viene più chiamata sepsi, da quello di infezione accompagnata da una risposta flogistica abnorme e lesiva per l'organismo che la produce. In questo modo ciò che precedentemente era definito sepsi severa diviene sepsi, mentre il concetto di shock settico rimane invariato.

#### **Concetti Chiave della Sepsis secondo la III definizione**

- La sepsi è la causa principale di morte per infezione, specialmente se non riconosciuta e trattata prontamente. Il suo riconoscimento richiede attenzione obbligatoria e precoce.
- La sepsi è una sindrome causata da fattori legati all'agente patogeno e fattori legati all'ospite (per sesso, popolazione di appartenenza ed altri determinanti genetici, età, comorbidità, ambiente) con caratteristiche che evolvono nel tempo. Ciò che differenzia la sepsi dall'infezione è una risposta dell'ospite aberrante o disregolata e la presenza di disfunzione d'organo
- La disfunzione d'organo provocata dalla sepsi può essere occulta; quindi la sua presenza deve essere considerata in ogni paziente che si presenta con un'infezione. Inoltre un'infezione non riconosciuta può essere la causa di una disfunzione d'organo di nuova insorgenza. Ogni disfunzione d'organo non spiegata dovrebbe far sospettare la possibilità di una sottostante infezione.

Un altro fondamentale cambiamento riguarda il metodo di riconoscimento: l'utilizzo del **SOFA (Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score)** come score di riferimento per la valutazione del danno d'organo. I pazienti ospedalizzati che presentano un SOFA pari a maggiore a 2 hanno una mortalità del 10%, e devono quindi essere gestiti con un livello di attenzione e risorse adeguato. Nel paziente che presenta

preesistenti alterazioni dei parametri valutati nel SOFA deve essere considerato l'incremento di 2 punti dai valori di partenza.

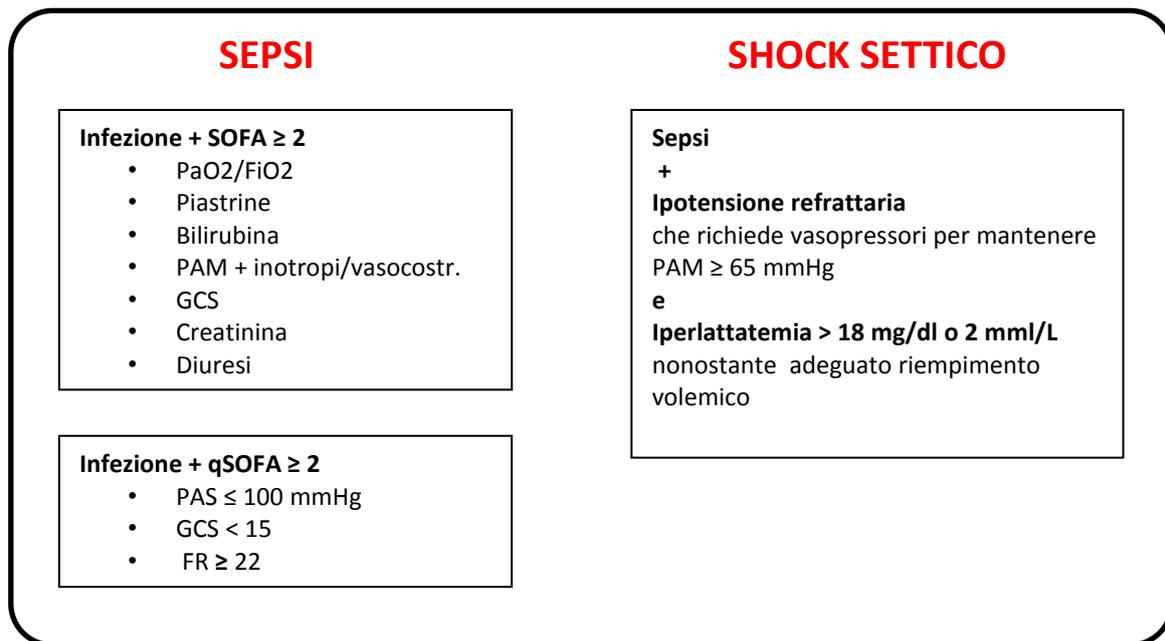
**Tabella 3: SOFA**

SOFA	Punteggio				
Sistema	0	1	2	3	4
<b>Respirazione</b>					
PaO <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub> , mmHg	≥ 400	< 400	< 300	< 200 con supporto respiratorio	< 100 con supporto respiratorio
<b>Coagulazione</b>					
Piastrine	≥ 150.000	< 150.000	< 100.000	< 50.000	< 20.000
<b>Epatico</b>					
Bilirubina (mg/dl)	< 1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 5,9	6,0 – 11,9	≥ 12,0
<b>Cardiovascolare</b>					
	MAP ≥ 70 mmHg	MAP < 70 mmHg	Dopamina < 5 mcg/kg/min o dobutamina	Dopamina 5,1– 15 o nor. ≤ 0,1 mcg/kg/min	Dopamina > 15 o nor. > 0,1 mcg/kg/min
<b>Sistema nervoso centrale</b>					
GCS	15	13 - 14	10 – 12	6 – 9	< 6
<b>Renale</b>					
Creatinina (mg/dl)	< 1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 3,4	3,5 – 4,9	> 5,0
Diuresi (ml/die)				< 500	< 200

Nel tentativo di rendere più immediato ed efficace il riconoscimento del paziente settico anche in condizioni di scarsa disponibilità di risorse e nelle fasi precoci del soccorso, è stato introdotto il concetto di **quick SOFA (qSOFA)**. Il qSOFA si basa sull'utilizzo di 3 parametri obiettivi: livello di coscienza alterato (GSC < 15 o AVPU ≠ da A), PAS ≤ 100 mmHg, FR ≥ 22/min. In presenza di almeno due di questi parametri alterati in associazione ad una infezione si pone il sospetto di sepsi; in questi pazienti il rischio di morte è elevato ed è necessario attuare i protocolli di gestione appropriati.

**Tabella 4: qSOFA**

Parametro	Punteggio
Alterazione della coscienza	1
PAS ≤ 100 mmHg	1
FR ≥ 22	1

**Figura 1 Criteri di diagnosi di sepsi e shock settico**

Il riscontro al Triage di un qSOFA  $\geq 2$  associato al sospetto di infezione, determina l'attivazione di un protocollo di immediato riconoscimento del sospetto di sepsi (codice Giallo al Triage) e le conseguenti azioni (emoculture, antibiotico terapia, rianimazione volemica). Il successivo riscontro di un SOFA  $\geq 2$  confermerà l'ipotesi diagnostica. L'assenza dei criteri qSOFA non deve distogliere gli operatori dal sospetto di sepsi qualora vi siano elementi clinici che lo inducano. In particolare, qualsiasi danno d'organo non altrimenti giustificabile deve far sospettare un quadro di sepsi. Particolarmente importante appare in questo senso il richiamo alla ricerca della disfunzione d'organo occulta nel paziente con infezione ed al sospetto della sepsi come causa scatenante di ogni situazione di danno d'organo altrimenti non spiegato.

## 4. Il protocollo di gestione della sepsi in PS

### 4.1 Concetti generali

La sepsi è una patologia complessa, che richiede spesso il coinvolgimento rapido e coordinato di figure professionali diverse, in un'ottica di lavoro in Team.

La struttura del protocollo di gestione della sepsi in Pronto Soccorso è finalizzata ad ottimizzare le fasi di riconoscimento precoce e la gestione iniziale del paziente settico, eliminando o riducendo i ritardi evitabili.

Il protocollo è diviso in due fasi:

- Entro la 1° ora: azioni che devono sempre essere eseguite
- Entro la 3° ora: azioni che vengono eseguite negli ambulatori di PS se il paziente vi permane dopo la 1° ora

In linea generale non è opportuno che il paziente con sepsi o shock settico permanga negli ambulatori del PS oltre la 3° ora.

Dopo la prima fase di inquadramento e gestione in PS, il paziente deve essere avviato prontamente ai percorsi di cura appropriati alle sue condizioni cliniche. A tal fine il medico d'Emergenza – Urgenza responsabile della gestione clinica in PS, sulla base degli elementi clinici e degli aspetti organizzativi locali, attiva quando necessario le figure specialistiche, e concorda i percorsi successivi di cura (attività di bonifica delle eventuali sorgenti di infezione – accogliamento negli ambienti di tipo Intensivo / Sub-intensivo / reparto di degenza) con gli altri professionisti coinvolti.

Durante tutta la fase di permanenza del paziente in PS, è necessario garantire allo stesso un adeguato livello di monitoraggio e assistenza.

### 4.2. Riconoscimento del paziente potenzialmente settico

Utilizzo del qSOFA (quick SOFA) al Triage per l'identificazione dei pazienti settici a maggiore rischio di evoluzione negativa (la relativa modifica del Triage è stata approvata dal gruppo regionale Triage a febbraio 2017). Il qSOFA risulta "positivo" se almeno due dei seguenti criteri sono soddisfatti in presenza di segni di infezione

<b>qSOFA (positivo se <math>\geq 2</math>)</b>
Frequenza respiratoria $\geq 22$ atti/min
Alterazione dello stato di coscienza (identificato come GCS $< 15$ o alterazione riconosciuta dall'operatore)
Pressione arteriosa sistolica $\leq 100$ mmHg

Se qSOFA positivo avviare il "Protocollo sepsi". Se qSOFA negativo, ma presenza di criteri di sospetto per sepsi considerare comunque l'attivazione del "Protocollo sepsi"

<b>Criteri di sospetto</b>
Tachicardia (FC $\geq 120$ bpm)
Desaturazione (SatO <sub>2</sub> $< 92\%$ )
Oligo/anuria nelle ultime 18 ore
Aspetto sofferente
Segni cutanei di ipoperfusione

### 4.3. Il protocollo sepsi

ENTRO LA 1° ORA
MISURARE IL LATTATO
INFONDERE LIQUIDI
OTTENERE ESAMI COLTURALI: EMOCOLTURE + EVENTUALI ALTRE COLTURE IN BASE AL QUADRO CLINICO (prima della terapia antibiotica)
SOMMINISTRARE ANTIBIOTICO AD AMPIO SPETTRO
MONITORARE LA DIURESIS
AVVIARE LE INDAGINI PER LA RICERCA DEL FOCUS INFETTIVO

ENTRO LA 3° ORA (SE IL PAZIENTE È ANCORA IN PS)
RICONTROLLARE IL LATTATO
MONITORARE L'INFUSIONE DI LIQUIDI
CONSIDERARE LA GESTIONE AVANZATA CON AMINE
PROSEGUIRE LA RICERCA DEL FOCUS INFETTIVO

### 4.4 Indagini di laboratorio

I segni clinici della sepsi/shock settico devono essere integrati da esami di laboratorio utili a definire la gravità della patologia e a indirizzare il trattamento.

E' necessaria la definizione di una procedura per la richiesta di tali esami volti all'inquadramento clinico del paziente, che devono poter essere effettuati in urgenza 7 giorni su 7.

Si raccomanda la predisposizione di una interfaccia nella cartella informatizzata per la richiesta di esami predefiniti ('pannello sepsi'), prelevati dagli infermieri in autonomia:

ESAMI EMATICI PANNELLO SEPSI
EMOGASANALISI ARTERIOSA + LATTATI
EMOCROMO
CREATININA
UREA
NA/K/CL
GLICEMIA
ALT/AST
PCR
BILIRUBINA TOTALE E DIRETTA
PROVE EMOGENICHE (INR,PT, PTT)
PROCALCITONINA *

\*se non disponibile in urgenza da eseguire entro 12 ore

Si sottolinea il ruolo chiave della misura dei lattati: I risultati della loro misurazione da emogasanalisi arteriosa devono essere disponibili lungo tutto il percorso diagnostico-terapeutico per valutare l'evoluzione clinica attraverso la loro clearance. La misurazione seriata dei livelli di lattato è stata infatti specificamente associata a risultati migliori nel trattamento della patologia: una lattacidemia elevata e una mancata clearance a 2 ore identificano i pazienti a prognosi severa quoad vitam. Di conseguenza è necessario poter disporre del dato con la massima tempestività: fra le azioni diagnostiche, la rilevazione dei lattati è raccomandata nella prima ora.

I dati disponibili in letteratura suggeriscono come la Procalcitonina sia di valido ausilio nella fase diagnostica e di inizio dell'antibioticoterapia così come nella fase di de-escalation. In relazione all'eterogenea disponibilità di tale indagine nei dipartimenti di emergenza della regione FVG, si propone, nelle strutture in cui questa fosse disponibile in solo regime di routine, la determinazione della Procalcitonina almeno entro le 12 ore successive al ricovero.

## 5. Antibiototerapia empirica nel paziente con sepsi e shock settico

La tempestiva somministrazione di un'appropriate terapia antibiotica entro 60 minuti dall'identificazione della sepsi e dopo il prelievo di appropriate colture è essenziale per un efficace trattamento: ogni ora di ritardo si associa ad un significativo incremento della mortalità.

Risulta fondamentale la scelta della iniziale terapia antibiotica empirica, basata su criteri clinici, epidemiologici e adeguata nel dosaggio, da somministrarsi con tempestività (entro la prima ora) a tutti i pazienti con sepsi-shock settico con l'obiettivo di raggiungere la massima efficacia possibile. Nelle fasi successive la terapia dovrà essere rivalutata giornalmente con l'obiettivo di procedere ad una corretta de-escalation therapy nell'ottica di una precisa stewardship antibiotica.

Sono state pertanto predisposte indicazioni di terapia antibiotica che andranno adattate alle specifiche condizioni locali (epidemiologia), con individuazione delle molecole indicate nelle specifiche situazioni, le modalità di somministrazione (particolare riguardo agli aspetti di farmacodinamica), i dosaggi.

### 5.1 Principali fattori di rischio per infezioni da germi multi-resistenti

#### **Principali fattori di rischio per MRSA (Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus)**

1. Pregressa colonizzazione e/o infezione da MRSA (negli ultimi 12 mesi)
2. Emodialisi e dialisi peritoneale
3. Portatore di CVC e cateteri vascolari a permanenza
4. Multipli cicli di terapia antibiotica (es: almeno 5-10 giorni negli ultimi 30 gg, in particolare con fluorochinoloni e cefalosporine)

#### **Principali fattori di rischio per ESBL (Extendend Spectrum Beta-lactamase)**

1. Pregressa colonizzazione e/o infezione da ESBL (negli ultimi 12 mesi)
2. Prolungata ospedalizzazione (mediana di 10 giorni, in particolare in UTI, RSA, hospice ed in reparti ad alta endemia)
3. Multipli cicli di terapia antibiotica (almeno 5 giorni negli ultimi 30 gg in particolare con fluorochinoloni, cefalosporine)
4. Catetere vescicale a permanenza
5. PEG

#### **Principali fattori di rischio per Pseudomonas Aeruginosa**

1. Pregressa colonizzazione e/o infezione da P. aeruginosa (negli ultimi 12 mesi)
2. Multipli cicli di terapia antibiotica (almeno 5 giorni negli ultimi 30 in particolare con FQ)
3. Anatomia polmonare sovrattesa con infezioni ricorrenti (es: bronchiectasie)
4. Fibrosi cistica
5. Prolungato utilizzo della terapia steroidea (> 6 settimane)
6. DM non controllato/scompenso diabetico e/o piede diabetico
7. Catetere vescicale a permanenza
8. Età avanzata (> 80 anni)

#### **Principali fattori di rischio paziente immunodepresso**

1. HIV sieropositivo (CD4 < 200)
2. Trapianto di midollo e/o organo solido
3. Trattamento chemioterapico entro i precedenti 60 giorni
4. Terapia steroidea (prednisone 20mg/die ed equivalenti) da almeno 6 settimane
5. Neutropenia persistente (neutrofili periferici < 500/mm<sup>3</sup>)

**Principali fattori di rischio per candidemia**

1. Recenti multipli cicli di terapia antibiotica fallimentare
2. NPT in corso
3. Recente intervento chirurgico addominale
4. Colonizzazione da candida multi site
5. Accesso venoso permanente /semipermanente

## 5.2 Schemi di terapia antibiotica empirica

### 5.2.1 Sepsì a partenza polmonare nel paziente che proviene dalla comunità

<b>CAP senza FR</b>	Amoxicillina/Clavulanato o Ceftriaxone + Claritromicina
	Se allergia ai betalattamici: Levofloxacina
<b>CAP con FR x MRSA</b>	Amoxicillina/Clavulanato o Ceftriaxone + Linezolid o Vancomicina + Claritromicina
	Ceftobiprole + Claritromicina
	Se allergia a betalattamici: Linezolid + Claritromicina
<b>CAP con FR x ESBL</b>	Meropenem + Claritromicina
<b>CAP con FR x Pseudomonas aeruginosa</b>	Piperacillina/Tazobactam + Ciprofloxacina
	Ceftazidime + Levofloxacina
	Se allergia severa* ai betalattamici: Ciprofloxacina + Amikacina
CAP con FR x MRSA e Pseudomonas aeruginosa	Ceftobiprole + Ciprofloxacina
	Piperacillina/Tazobactam + Linezolid o Vancomicina + Ciprofloxacina
<b>CAP con FR x MDR</b>	Meropenem + Linezolid + Claritromicina

- Claritromicina: da sospendere se Ag urinario per legionella negativo e basso sospetto clinico di legionellosi.

\*Allergia severa: storia di shock anafilattico, broncospasmo, edema della glottide

### 5.2.2 Sepsì a partenza polmonare nel paziente istituzionalizzato HAP (Hospital-Acquired Pneumonia) e HCAP (Health Care–Associated Pneumonia)

<b>Paziente istituzionalizzato senza ulteriori FR</b>	Piperacillina/Tazobactam + Claritromicina
<b>Paziente istituzionalizzato con FR x MRSA</b>	Piperacillina/Tazobactam + Linezolid o Vancomicina + Claritromicina
	Ceftazidime + Linezolid o Vancomicina + Claritromicina
	Ceftobiprole + Claritromicina
	Se allergia severa* ai betalattamici: Linezolid o Vancomicina + FQ
<b>Paziente istituzionalizzato con FR x ESBL</b>	Meropenem + Claritromicina
<b>Paziente istituzionalizzato con FR x Pseudomonas aeruginosa</b>	Piperacillina/Tazobactam ± Ciprofloxacina o Amikacina
	Ceftazidime + Ciprofloxacina
	Se allergia severa* a betalattamici: Ciprofloxacina + Amikacina
<b>Paziente istituzionalizzato con FR x Pseudomonas aeruginosa (precedente isolamento Piperacillina/Tazobactam-R e ceftazidime-R)</b>	Meropenem ± Ciprofloxacina
	Ceftolozane/Tazobactam ± Ciprofloxacina
<b>Paziente istituzionalizzato con FR x Pseudomonas aeruginosa MDR</b>	Meropenem + Colistina ev o Fosfomicina + Colistina aerosol ± Ciprofloxacina
	Ceftolozane/Tazobactam ± Ciprofloxacina
<b>Paziente istituzionalizzato con FR x batteri MDR (MRSA&amp;KPC)</b>	Meropenem + Colistina ev o Fosfomicina + Colistina aerosol + Linezolid o Vancomicina

-Claritromicina: da sospendere se Ag urinario per legionella negativo e basso sospetto clinico di legionellosi.

-Per FQ possiamo utilizzare levofloxacina o moxifloxacina con il medesimo grado di evidenza.

\*Allergia severa: storia di shock anafilattico, broncospasmo, edema della glottide

**5.2.3 Sepsì a partenza dalle vie urinarie**

<b>Paziente senza FR</b>	Amoxicillina/Clavulanato + Gentamicina
	Se allergia severa* ai betalattamici: Ciprofloxacina + Gentamicina
<b>Paziente istituzionalizzato e/o con FR per ESBL</b>	Piperacillina/Tazobactam + Amikacina
	Se allergia severa* ai betalattamici: Vancomicina + Ciprofloxacina + Amikacina
<b>Paziente con FR per Pseudomonas aeruginosa</b>	Ceftolozane/Tazobactam ± Amikacina
	Piperacillina/Tazobactam + Amikacina
	Ceftazidime + Amikacina
<b>Paziente con FR x Pseudomonas aeruginosa (precedente isolamento Piperacillina/Tazobactam-R e ceftazidime-R)</b>	Meropenem + Amikacina
	Ceftolozane/Tazobactam + Amikacina
<b>Paziente con FR x Pseudomonas aeruginosa MDR</b>	Meropenem HD + Amikacina
	Ceftolozane/Tazobactam + Amikacina
<b>Paziente con FR x batteri MDR (KPC)</b>	Meropenem + Fosfomicina + Gentamicina
	Meropenem + Colistina + Gentamicina

\*Allergia severa: storia di shock anafilattico, broncospasmo, edema della glottide

**5.2.4 Sepsì a partenza addominale**

<b>Paziente senza FR con sepsi a partenza addominale extra biliare</b>	Amoxicillina/Clavulanato + Gentamicina
	Piperacillina/Tazobactam
	Se allergia minore ai betalattamici: Ceftriaxone + Metronidazolo + Gentamicina Se allergia maggiore ai betalattamici: Ciprofloxacina + Metronidazolo + Gentamicina
<b>Paziente senza FR con sepsi a partenza addominale biliare</b>	Piperacillina/Tazobactam
	Ceftriaxone + Gentamicina
<b>Paziente con FR per ESBL</b>	Meropenem
	Tigeciclina + Amikacina
<b>Paziente con FR per Pseudomonas aeruginosa</b>	Piperacillina/Tazobactam + Amikacina
	Ceftolozane/Tazobactam + Metronidazolo
<b>Paziente post intervento di chirurgia addominale</b>	Meropenem + Daptomicina o Vancomicina ± Gentamicina
	Piperacillina/Tazobactam + Tigeciclina
<b>Se perforazione di viscere</b>	Aggiungere echinocandina
	Fluconazolo HD

\*Allergia severa: storia di shock anafilattico, broncospasmo, edema della glottide

**5.2.5 Sepsis a partenza dalla cute e dai tessuti molli**

<b>Paziente senza FR</b>	Amoxicillina/Clavulanato + Clindamicina
	Se allergia severa* ai betalattamici: Daptomicina o Ciprofloxacina + Clindamicina
<b>Paziente con FR x MRSA e/o recenti interventi chirurgici protesici</b>	Ciprofloxacina + Daptomicina
	Ceftarolina + Clindamicina
<b>Paziente con FR x ESBL</b>	Ertapenem o Meropenem + Clindamicina
<b>Paziente con FR x Pseudomonas aeruginosa</b>	Piperacillina/Tazobactam + Clindamicina
<b>Infezione di cute e tessuti molli con FR per MRSA e Pseudomonas aeruginosa</b>	Daptomicina + Piperacillina/Tazobactam
<b>Paziente con fascite necrotizzante con FR per MRSA ed ESBL</b>	Daptomicina + Meropenem

\*Allergia severa: storia di shock anafilattico, broncospasmo, edema della glottide

In caso di sospetto di gangrena gassosa o altra infezione da anaerobi considera l'invio immediato presso il centro regionale per la terapia iperbarica.

**5.2.6 Sepsì a partenza sconosciuta**

<b>Paziente senza FR</b>	Amoxicillina/Clavulanato + Gentamicina
	Se allergia severa* a betalattamici: Vancomicina o Daptomicina + Gentamicina
<b>Paziente con FR x MRSA</b>	Vancomicina o Daptomicina + Piperacillina/Tazobactam
	Ceftarolina + Gentamicina
	Vancomicina + Gentamicina
<b>Paziente con FR x ESBL</b>	Meropenem + Gentamicina
<b>Paziente con FR x Pseudomonas aeruginosa</b>	Piperacillina/Tazobactam + Amikacina
	Se allergia severa* a betalattamici: Ciprofloxacina + Amikacina + Daptomicina o Vancomicina
<b>Paziente con FR x ESBL e MRSA</b>	Daptomicina o Vancomicina + Meropenem + Gentamicina
<b>Se FR per candidemia</b>	Aggiungere echinocandina

\*Allergia severa: storia di shock anafilattico, broncospasmo, edema della glottide

**5.2.7 Sepsi in paziente immunodepresso**

Se interessamento polmonare: eseguire TC torace urgente. Richiedere broncoscopia e ricerca microbiologica: colturale standard, ricerca oocisti per P.jiroveci, CMV-DNA ed eventuale HSV-DNA, ricerca BAAR (diretto, PCR e colturale), virus pneumotropi (valutare la stagionalità), Ag galattomannano, beta-D-glucano (se disponibile). Ricerca Ag urinario per legionella

<b>Paziente con interessamento polmonare: non escludibile interstiziopatia senza FR per MRSA</b>	Piperacillina/Tazobactam + Cotrimoxazolo + Claritromicina
	Se allergia severa* ai betalattamici: Vancomicina + Cotrimoxazolo + Ciprofloxacina
<b>Paziente con interessamento polmonare: non escludibile interstiziopatia con FR per MRSA</b>	Piperacillina/Tazobactam + Linezolid o Vancomicina + Cotrimoxazolo + Claritromicina
	Se allergia severa* ai betalattamici: Vancomicina o Linezolid + Ciprofloxacina + Cotrimoxazolo
<b>Paziente con interessamento polmonare: addensamento</b>	Vd capitolo "Sepsi a partenza polmonare"
<b>Paziente con sepsi a partenza addominale o a partenza vie urinarie</b>	Vd rispettivi capitoli di "Sepsi a partenza addominale" e "Sepsi a partenza dalle vie urinarie"
<b>Paziente con sepsi a partenza sconosciuta senza FR</b>	Piperacillina/Tazobactam + Gentamicina
	Se allergia severa* ai betalattamici: Vancomicina + Gentamicina + Ciprofloxacina
<b>Paziente con sepsi a partenza sconosciuta con FR x MRSA</b>	Piperacillina/Tazobactam + Gentamicina + Daptomicina o Vancomicina
	Ceftazidime + Gentamicina + Vancomicina o Daptomicina
	Se allergia severa* ai betalattamici: Vancomicina o Daptomicina + Gentamicina + Ciprofloxacina
<b>Paziente con sepsi a partenza sconosciuta con FR x ESBL</b>	Meropenem + Gentamicina
<b>Se FR per candidemia</b>	Aggiungere echinocandina

\*Allergia severa: storia di shock anafilattico, broncospasmo, edema della glottide

### 5.3 Schemi terapeutici per i singoli farmaci

#### Amikacina\*

Dose da carico	Posologia	Funzione renale
Non necessaria	15-20 mg/Kg ogni 24h	CrCl>80ml/min
Non necessaria	15-20 mg/Kg ogni 36h	CrCl 60-80ml/min
Non necessaria	15-20 mg/Kg ogni 48h	CrCl 40-60ml/min
Non necessaria	15-20 mg/Kg ogni 60h	CrCl 20-40ml/min
Non necessaria	15-20 mg/Kg ogni 72h	CrCl 10-20ml/min
Non necessaria	15-20 mg/Kg ogni 96h	Emodialisi
Non necessaria	15-20 mg/Kg ogni 36-48h	CRRT (a seconda dei flussi - < 2 L/h o ≥ 2 L/h)

\* Eseguire TDM ove possibile

#### Amoxicillina/Clavulanato

Dose da carico	Posologia	Funzione renale
Non necessaria	2 g ogni 6 ore	CrCl>50ml/min
Non necessaria	1 g ogni 6 ore o 500 mg ogni 6 ore	CrCl 10-50ml/min
Non necessaria	250 mg ogni 8 ore	CrCl <10ml/min o emodialisi
Non necessaria	250 mg ogni 6 ore	CRRT

#### Ceftarolina

Dose da carico	Posologia	Funzione renale
Non necessaria	600 mg ogni 8 ore da infondere in 60 min	CrCl>50ml/min
Non necessaria	400 mg ogni 8 ore da infondere in 60 min	CrCl 30-50ml/min
Non necessaria	300 mg ogni 8 ore da infondere in 60 min	CrCl 15-30ml/min
Non necessaria	200 mg ogni 8 ore da infondere in 60 min	CrCl <15ml/min
	-	CRRT

#### Ceftazidime\*

Dose da carico	Posologia	Funzione renale
2gr da infondere in 2 ore	6 g in IC da infondere in 24 ore	CrCl>50ml/min
2gr da infondere in 2 ore	4 g in IC da infondere in 24 ore	CrCl 30-50ml/min
2gr da infondere in 2 ore	2 g in IC da infondere in 24 ore	CrCl 10-30ml/min
2gr da infondere in 2 ore	1 g in IC da infondere in 24 ore	CrCl <10ml/min
2gr da infondere in 2 ore	1 g in IC da infondere in 24 ore + 0,5 g in 30 min. dopo dialisi	emodialisi
2gr da infondere in 2 ore	2-3 g da infondere in 24 ore in IC	CRRT (a seconda dei flussi - < 2 L/h o ≥ 2 L/h)

\* Eseguire TDM ove possibile

**Ceftriaxone**

Dose da carico	Posologia	Funzione renale
Non necessaria	2 g ogni 24 ore	-
Non necessaria	2 g ogni 12 ore	Infezioni SNC

**Ceftobiprole**

Dose da carico	Posologia	Funzione renale
Non necessaria	500 mg ogni 8 ore da infondere in 4 ore	CrCl > 120 ml/min
Non necessaria	500 mg ogni 8 ore da infondere in 2 ore	CrCl 50-120 ml/min
Non necessaria	500 mg ogni 12 ore da infondere in 2 ore	CrCl 30-50ml/min
Non necessaria	250 mg ogni 12 ore da infondere in 2 ore	CrCl < 30ml/min
Non necessaria	250 mg ogni 24 ore da infondere in 2 ore	emodialisi

**Ceftolozane/tazobactam**

Dose da carico	Posologia	Funzione renale
Non necessaria	1000/500 mg ogni 8 ore da infondere in 60 min	CrCl > 50ml/min
Non necessaria	500/250 mg ogni 8 ore da infondere in 60 min	CrCl 30-50ml/min
Non necessaria	250/125 mg ogni 8 ore da infondere in 60 min	CrCl < 30ml/min
500/250 mg da infondere in 60 min	100/50 mg ogni 8 ore da infondere in 60 min	emodialisi

**Claritromicina**

Dose da carico	Posologia	Funzione renale
Non necessaria	500 mg ev ogni 12 ore	CrCl > 30ml/min
Non necessaria	250 mg ev ogni 12 ore	CrCl < 30ml/min

La scelta di Claritromicina in doppia somministrazione rispetto ad Azitromicina è dovuta al migliore profilo farmacocinetico.

**Ciprofloxacina**

Dose da carico	Posologia	Funzione renale
Non necessaria	400 mg ev ogni 8 ore	CrCl > 30ml/min
Non necessaria	400 mg ev ogni 8 ore	Se solo insufficienza renale con CrCl < 30ml/min
Non necessaria	400 mg ev ogni 12 ore	Se insufficienza renale con CrCl < 30ml/min associata ad insufficienza epatica
Non necessaria	200-400 mg ogni 12 ore	emodialisi
Non necessaria	400 mg ogni 8-12 ore	CRRT (a seconda dei flussi - < 2 L/h o ≥ 2 L/h)

**Clindamicina**

Dose da carico	Posologia	Funzione renale
Non necessaria	600 mg ev ogni 6ore	-

**Daptomicina\***

Dose da carico	Posologia	Funzione renale
Non necessaria	10-12 mg/Kg ogni 24 ore da infondere in 20 min	CrCl>30ml/min
Non necessaria	10-12 mg/Kg ogni 48 ore da infondere in 20 min	CrCl<30ml/min
Non necessaria	10-12 mg/Kg ogni 48 ore da infondere in 20 min	emodialisi
Non necessaria	10-12 mg/Kg ogni 24-36 ore da infondere in 20 min	CRRT (a seconda dei flussi - < 2 L/h o ≥ 2 L/h)

\* Eseguire TDM ove possibile

**Fosfomicina**

Dose da carico	Posologia	Funzione renale
4-6 g da infondere in 1 ora	4-6 g da infondere ogni 6 ore in infusione di 3 ore o in IC	CrCl>40ml/min
4-6 g da infondere in 1 ora	3-4 g da infondere ogni 6 ore in infusione di 3 ore o in IC	CrCl 30-40ml/min
4-6 g da infondere in 1 ora	2,5-3,5 g da infondere ogni 6 ore in infusione di 3 ore o in IC	CrCl 20-30ml/min
4-6 g da infondere in 1 ora	2-2,5 g da infondere ogni 6 ore in infusione di 3 ore o in IC	CrCl 10-20ml/min
4-6 g da infondere in 1 ora	1-1,5 g da infondere ogni 6 ore in infusione di 3 ore o in IC	CrCl<10ml/min

**Gentamicina\***

Dose da carico	Posologia	Funzione renale
Non necessaria	3mg/Kg ogni 24 ore in monosomministrazione	CrCl>30ml/min
Non necessaria	3mg/Kg ogni 48 ore in monosomministrazione	CrCl<30ml/min ed emodialisi
Non necessaria	3mg/Kg ogni 24-48 ore in monosomministrazione	CRRT (a seconda dei flussi - < 2 L/h o ≥ 2 L/h)

\* Eseguire TDM ove possibile

**Imipenem**

Dose da carico	Posologia	Funzione renale
Non necessaria	1000 mg ogni 6 ore da infondere in 1 ora	CrCl>50ml/min
1000 mg da infondere in 1 ora	500 mg ogni 6-8 ore da infondere in 1 ora	CrCl 10-50ml/min
1000 mg da infondere in 1 ora	250 mg ogni 8 ore da infondere in 1 ora	Emodialisi
1000 mg da infondere in 1 ora	250-500 mg ogni 6 ore da infondere in 1 ora	CRRT (a seconda dei flussi - < 2 L/h o ≥ 2 L/h)

**Levofloxacina\***

Dose da carico	Posologia	Funzione renale
Non necessaria	500 mg ogni 12 ore	CrCl>80 ml/min
Non necessaria	750 mg ogni 24 ore	CrCl 60-79 ml/min
Non necessaria	500 mg ogni 24 ore	CrCl 40-59 ml/min
Non necessaria	750 mg ogni 48 ore	CrCl 20-39 ml/min
Non necessaria	250-500 mg ogni 48 ore	CrCl 0-19 ml/min
Non necessaria	250 mg ogni 48 ore	Emodialisi
Non necessaria	500-750 mg ogni 48 ore	CRRT (a seconda dei flussi - < 2 L/h o ≥ 2 L/h)

\* Eseguire TDM ove possibile

**Linezolid\***

Dose da carico	Posologia	Funzione renale
Non necessaria	600 mg ogni 12 ore	
Non necessaria	450 mg ogni 12 ore	CrCl < 30 ml/min

**Meropenem\***

Dose da carico	Posologia	Funzione renale
2gr da infondere in 2 ore	1 g ogni 6 ore da infondere in IC	CrCl > 50ml/min
2gr da infondere in 2 ore	500 mg ogni 6 ore da infondere in IC	CrCl 25-50ml/min
2gr da infondere in 2 ore	250 mg ogni 6 ore da infondere in IC	CrCl 10-25ml/min
2gr da infondere in 2 ore	125 mg ogni 6 ore da infondere in IC	CrCl < 10ml/min
2gr da infondere in 2 ore	250-500 mg ogni 6 ore da infondere in IC	CRRT (a seconda dei flussi - < 2 L/h o ≥ 2 L/h)
2gr da infondere in 2 ore	1,5 g ogni 6 ore da infondere in IC	CrCl > 50ml/min

\* Eseguire TDM ove possibile

**Oxacillina**

Dose da carico	Posologia	Funzione renale
4g da infondere in due ore	4 g ogni 6h in IC	-
	-	Emodialisi e CRRT

**Piperacillina/Tazobactam\***

Dose da carico	Posologia	Funzione renale
4/0.5 g da infondere in 2 ore	16/2 g da infondere in IC	CrCl > 80ml/min
4/0.5 g da infondere in 2 ore	12/1,5 g da infondere in IC	CrCl 60-80 ml/min
4/0.5 g da infondere in 2 ore	8/1 g da infondere in IC	CrCl 40-60 ml/min
4/0.5 g da infondere in 2 ore	6/0,75 g da infondere in IC	CrCl 20-40 ml/min
4/0.5 g da infondere in 2 ore	4/0,5 g da infondere in IC	CrCl 0-20 ml/min
4/0.5 g da infondere in 2 ore	2/0,25 g da infondere in IC + 2/0,25 g	Emodialisi
4/0.5 g da infondere in 2 ore	6/0,75 g o 8/1 g da infondere in IC	CRRT (a seconda dei flussi - < 2 L/h o ≥ 2 L/h)

\* Eseguire TDM ove possibile

**Telavancina**

Dose da carico	Posologia	Funzione renale
Non necessaria	10 mg/Kg ogni 24h	CrCl > 50ml/min
	7,5 mg/Kg ogni 24h	CrCl 30-50ml/min
	10 mg/Kg ogni 48h	CrCl < 30ml/min
	-	Emodialisi e CRRT

**Tigeciclina**

Dose da carico	Posologia	Funzione renale
100 mg	50 mg ogni 12 ore	-

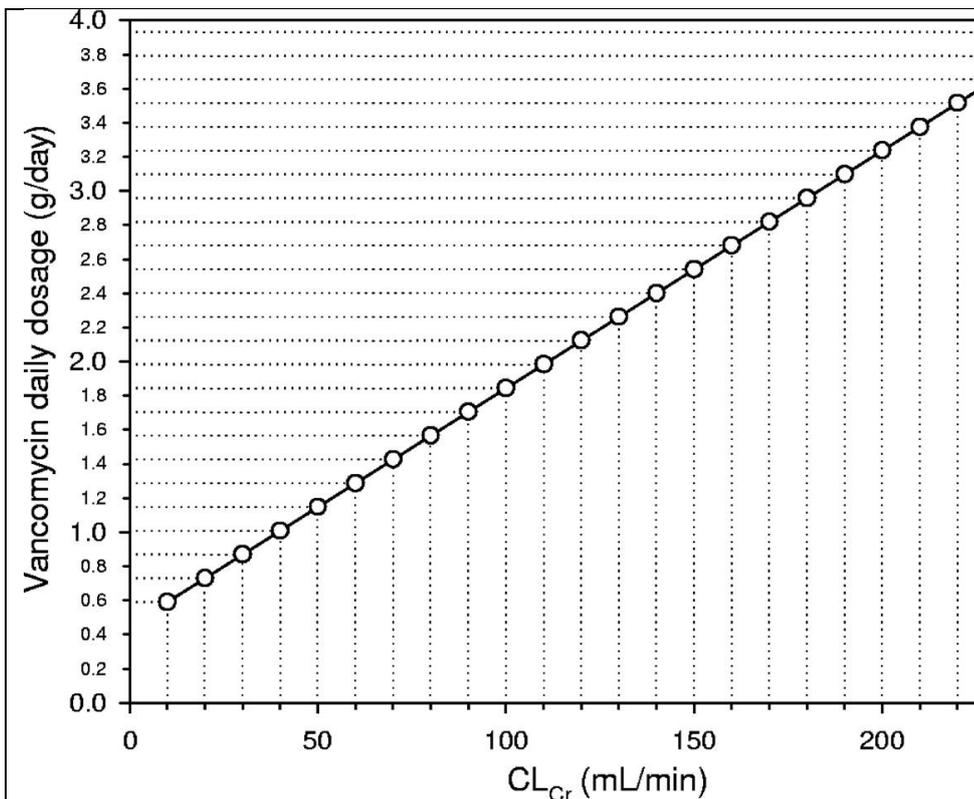
**Trimetoprim – sulfametoxazolo**

Dose da carico	Posologia	Funzione renale
Non necessaria	15-20 mg/kg di trimetoprim in 4 somministrazioni	CrCl > 50 ml/min
Non necessaria	ridurre la dose del 50 %	tra 10-30 ml/min
Non necessaria	5-10 mg/kg ogni 24 ore	CrCl < 10 ml/min

**Vancomicina\***

Dose da carico	Posologia	Funzione renale
1gr da infondere in 2 ore	Vedi nomogramma	Vedi nomogramma

\* Eseguire TDM ove possibile

**Fluconazolo\***

Dose da carico	Posologia	Funzione renale
600 mg	400 mg ogni 24 ore	CrCl > 50 ml/min
600 mg	200 mg ogni 24 ore	CrCl 30-50 ml/min
600 mg	100 mg ogni 24 ore	CrCl 10-30 ml/min
600 mg	50-100 mg ogni 24 ore	Emodialisi
600 mg	200-300 mg ogni 12 ore	CRRT (a seconda dei flussi - < 2 L/h o ≥ 2 L/h)

\*Eseguire TDM ove possibile

**Anidulafungin**

<b>Dose da carico</b>	<b>Posologia</b>
200 mg da infondere in 60 min nelle prime 24 ore	Successivamente 100 mg da infondere in 60 min ogni 24 ore

**Caspofungin**

<b>Dose da carico</b>	<b>Posologia</b>
70 mg da infondere in 60 min nelle prime 24 ore	Successivamente 50 mg da infondere in 60 min ogni 24 ore

**Micafungin**

<b>Dose da carico</b>	<b>Posologia</b>
Non necessaria	100 mg da infondere in 60 min ogni 24 ore

**AD:** dopo la seduta dialitica

**IC:** infusione continua

**CRRT:** continuous renal replacement therapy

## 6. Riconoscimento del paziente settico durante la degenza in ospedale

Il paziente ricoverato nei reparti di degenza può andare incontro ad un quadro di sepsi in maniera improvvisa ed inattesa. Anche in questo contesto il rapido riconoscimento e l'immediato avvio delle terapie adeguate è l'elemento critico per la gestione appropriata del paziente.

Tra i vari sistemi di misura e monitoraggio del paziente ricoverato il sistema NEWS (National Early Warning Score) appare essere particolarmente utile. Il NEWS non è uno score specifico per la stratificazione dei pazienti con sepsi/shock settico, ma un metodo ormai ampiamente validato per individuare, e di conseguenza monitorare ad intervalli predefiniti, soggetti in cui vi sia un deterioramento dei parametri vitali (indipendentemente dalla causa) ai fini di attuare tempestivamente gli appropriati provvedimenti terapeutici. Nel sistema NEWS un punteggio globale maggiore di 7 o un livello pari a 3 per un singolo parametro definiscono un elevato livello di allarme che richiede un intervento immediato. In particolare nel paziente ricoverato un aumento improvviso ed inatteso del punteggio NEWS deve indurre ad una immediata valutazione clinica.

### NEWS

PARAMETRI FISIOLGICI	3	2	1	0	1	2	3
Frequenza del respiro	≤8		9 - 11	12 - 20		21 - 24	≥25
Saturazione d'ossigeno	≤91	92 - 93	94 - 95	≥96			
Ossigeno supplementare		Si		No			
Temperatura corporea	≤35,0		35,1 - 36,0	36,1 - 38,0	38,1 - 39,0	≥39,1	
Pressione sistolica	≤90	91 - 100	101 - 110	111 - 219			≥220
Frequenza cardiaca	≤40		41 - 50	51 - 90	91 - 110	111 - 130	≥131
Stato di coscienza				Vigile			Richiamo verbale, dolore provocato, coma

E' quindi indicato che tutti i pazienti ricoverati per infezione vengano sottoposti a monitoraggio del NEWS ogni 12 ore, e che un NEWS > di 7 o > di 3 per il singolo parametro determini l'attivazione di specifici protocolli di gestione della sepsi Aziendali.

## 7. Definizione della prognosi e degli obiettivi di cura

La sepsi può manifestarsi in pazienti già affetti da gravi patologie, a volte con prospettive prognostiche compromesse. In tali pazienti, una volta definita la condizione clinica di "sepsi", è fondamentale che la decisione in merito all'intensità/invasività delle cure venga commisurata fin dall'inizio all'esito atteso in relazione alle comorbidità e condizioni cliniche, in un processo decisionale condiviso tra i professionisti coinvolti e basato su una attenta comunicazione con il paziente ed i familiari. Tale approccio deve mirare al benessere del paziente tenendo anche conto dei principi della medicina palliativa<sup>xii xiii</sup>.

## 8. Raccomandazioni di tipo organizzativo

Per la implementazione delle presenti indicazioni di gestione della sepsi in Pronto Soccorso è opportuno che ogni Azienda definisca:

- un gruppo interprofessionale per il coordinamento, la realizzazione e la supervisione del progetto di gestione della sepsi in Pronto Soccorso che comprenda almeno le seguenti figure: infettivologo, medico di PS – Med Urg, anestesista rianimatore, internista, MMG , infermiere di PS – Med Urg
- un percorso comune diagnostico-terapeutico e assistenziale per la gestione del paziente con sepsi/shock settico applicabile h24 con sistemi di allerta e rapida risposta
- corsi formativi per la diffusione delle presenti indicazioni e per la corretta codifica SDO del paziente con sepsi
- specifiche istruzioni operative per consentire l'applicazione dei primi interventi in autonomia da parte personale infermieristico
- protocolli per prelievo/conservazione campioni per microbiologia in accordo con i documenti regionali
- protocolli di terapia antibiotica empirica basati sull'epidemiologia locale in accordo con i documenti regionali
- protocolli per la diagnosi microbiologica nel post-mortem nei pazienti con diagnosi di sepsi in accordo con i documenti regionali
- eventi interni di verifica per la valutazione processo (i.e audit, ecc.)

## 9. Indicatori

Focalizzati sull'attività del PS da raccogliere su base semestrale a livello aziendale e regionale

1. Numero di pazienti ricoverati con diagnosi di sepsi severa - shock settico da PS / numero totali accessi in PS
2. Numero di pazienti accolti con sospetto di sepsi al Triage / numero di pazienti ricoverati con diagnosi di sepsi severa - shock settico da PS
3. Numero pazienti ricoverati con diagnosi SDO di sepsi severa - shock settico / numero totale pazienti ricoverati
4. Numero pazienti deceduti con diagnosi SDO di sepsi severa - shock settico / numero pazienti con diagnosi SDO di sepsi severa - shock settico.

## 10. Obiettivi regionali per l'applicazione delle linee di indirizzo sulla sepsi

Per l'implementazione delle presenti linee di indirizzo nella pratica clinica sono raccomandati i seguenti obiettivi regionali per il 2018:

- Implementazione nel portale SISR-ID, sezione emergenza, delle tabelle relative agli indicatori elencati al punto 9, consultabili a livello aziendale e regionale
- Elaborazione e diffusione di report regionali su base semestrale a cura della DCSISPS
- Realizzazione di corsi di formazione aziendali per il riconoscimento precoce e la gestione della sepsi in Pronto Soccorso (2 eventi nel corso dell'anno)
- Azioni di sensibilizzazione per l'inserimento informatizzato dei dati utili alla raccolta degli indicatori (terapia antibiotica codificata 30%)
- Azioni organizzative utili a garantire la disponibilità h/24 in tutti gli ospedali regionali della possibilità di eseguire e avviare esami microbiologici 7 giorni su 7

## 11. Bibliografia

- <sup>i</sup> Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345(19):1368-1377
- <sup>ii</sup> Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004; 30(4):536-555.
- <sup>iii</sup> Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36(1):296-327
- <sup>iv</sup> Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al, "Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock 2012", *Critical Care Med.* 2013, VOL. 41:580-637; *Intensive Care Medicine* 2013, VOL. 39: 165-227.
- <sup>v</sup> The ProCESS Investigators, "A Randomized Trial of Protocol-Based care for early Septic Shock", *The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*, May 2014, VOL. 370, NO.18, 1683-1693.
- <sup>vi</sup> The ARISE Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group, "Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock", *The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*, October 2014, VOL. 371, NO.16: 1496-1506
- <sup>vii</sup> The ProMISE Trial Investigators, "Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock", *The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*, June 2015, VOL. 372, NO.14:1301-1311
- <sup>viii</sup> The Sepsis Definitions Task Force Members (Singer M, Deutschman CS, et al), "The Third International Consensus Definition for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)", *Jama*, February 2016, 801-810.
- <sup>ix</sup> Andrew Rhodes et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Critical Care Medicine*, March 2017 • Volume 45 • Number 3  
[http://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/publishahead/Surviving\\_Sepsis\\_Campaign\\_International.96723.aspx](http://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/publishahead/Surviving_Sepsis_Campaign_International.96723.aspx)
- <sup>x</sup> The American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee (Bone RC, Balk RA, et al), "Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis", *Chest*, June 1992, 101 (6): 1644-1655.
- <sup>xi</sup> Levy MM, Fink MP, et al, "2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definition Conference", *Intensive Care Med.*, April 2003, VOL. 29: 530-538; *Critical Care Med* 2003, VOL. 31: 1250-1256.
- <sup>xii</sup> GRANDI INSUFFICIENZE D'ORGANO "END STAGE": CURE INTENSIVE O CURE PALLIATIVE? "DOCUMENTO CONDIVISO" PER UNA PIANIFICAZIONE DELLE SCELTE DI CURA Documento approvato e condiviso da: Società Italiana Anestesia Analgesia Rianimazione Terapia Intensiva (Siaarti) Italian Resuscitation Council (Irc) Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (Anmco) Società Italiana Medicina Emergenza Urgenza (Simeu) Società Italiana Cure Palliative (Sicp) Società Italiana Nefrologia (Sin) Associazione Nazionale Infermieri Di Area Critica (Aniarti) Società Italiana Medicina Generale (Simg) Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (Aipo) 2013 reperibile sul sito <http://www.camera.it/temiap/2016/04/11/OCD177-1939.pdf>
- <sup>xiii</sup> Seeking worldwide professional consensus on the principles of end-of-life care for the critically ill. The Consensus for Worldwide End-of-Life Practice for Patients in Intensive Care Units (WELPICUS) study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Oct 15;190(8):855-66. doi: 10.1164/rccm.201403-0593CC