

Deliberazione N. 0001795 del 06/12/2023

Struttura Proponente: UOSD Qualità, Certificazione e Sicurezza delle Cure - Risk Management

Centro di costo: G0DG43JD1S

Proposta: 0001111 del 27/11/2023

Oggetto:

ADOZIONE DEL PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI

IL DIRETTORE GENERALE (*)
Narciso Mostarda

L'Estensore: **Antonio Silvestri**

Data 27/11/2023

Il Responsabile del Budget:

Data

Il Dirigente e/o il Responsabile del procedimento con la sottoscrizione della proposta, a seguito dell'istruttoria effettuata, attestano che l'atto è legittimo nella forma e nella sostanza.

Il Responsabile del Procedimento: **Antonio Silvestri**

Data 27/11/2023

Il Direttore della Struttura Proponente: **Antonio Silvestri**

Data 27/11/2023

Il Dirigente Addetto al Controllo di Gestione: **Miriam Piccini**

Data 30/11/2023

Conto Economico/Patrimoniale su cui imputare la spesa: **Presa Visione**

Direttore Amministrativo: **Paola Longo**

Data 30/11/2023

Parere: **FAVOREVOLE**

Direttore Sanitario: **Gerardo De Carolis**

Data 30/11/2023

Parere: **FAVOREVOLE**

Hash proposta: 10fba10347320041f710077910b56762057f3ee6d79810dc827c65bb7c46af26

(*) Il documento è firmato digitalmente ai sensi del D.Lgs. 82/2005 s.m.i. e norme collegate

IL DIRETTORE UOSD QUALITA', CERTIFICAZIONE E SICUREZZA DELLE CURE - RISK MANAGEMENT

VISTI

- il D. Lgs. 30 dicembre 1992 n. 502 e successive modifiche ed integrazioni recante norme sul “Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell’art.1 della Legge 23 ottobre 1992 n. 421”;
- la L.R. 16 giugno 1994 n. 18 e successive modifiche ed integrazioni recante “Disposizioni per il riordino del Servizio Sanitario Regionale ai sensi del Decreto Legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 e successive modificazioni ed integrazioni – istituzione delle aziende unità sanitarie locali e delle aziende ospedaliere”;
- l’intesa tra Governo, Regioni e Province Autonome di Trento e Bolzano concernente la gestione del rischio clinico e la sicurezza dei pazienti e delle cure, ai sensi dell’art. 8, comma 6, della Legge 5 giugno 2003, n. 131;
- la Legge 8 marzo 2017, n. 24 “Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie”;
- la deliberazione aziendale n. 404 del 14/04/2016 recante per oggetto <<Affidamento di un incarico dirigenziale di direzione di struttura semplice a valenza dipartimentale “UOSD Qualità, Sicurezza e Certificazione delle Cure – Risk Management” nell’ambito della Direzione Strategica al Dott. Antonio Silvestri>>;
- la deliberazione aziendale n. 1368 del 11/10/2019 recante per oggetto il rinnovo del suddetto incarico a far data dal 14/04/2019 fino al 13/04/2022;
- la deliberazione aziendale n. 0925 del 13/06/2022 recante per oggetto il rinnovo del suddetto incarico a far data dal 14/04/2022 fino al 13/04/2027;

PREMESSO

che all’art. 5 della succitata L. 8 marzo 2017, n. 24 “Buone pratiche clinico-assistenziali e raccomandazioni previste dalle linee guida” viene prescritto che “Gli esercenti le professioni sanitarie, nell’esecuzione delle prestazioni sanitarie con finalità preventive, diagnostiche, terapeutiche, palliative, riabilitative e di medicina legale, si attengono, salve le specificità del caso concreto, alle raccomandazioni previste dalle linee guida pubblicate ai sensi del comma 3 ed elaborate da enti e istituzioni pubblici e privati nonché dalle società scientifiche e dalle associazioni tecnico- scientifiche delle professioni sanitarie iscritte in apposito elenco istituito e regolamentato con decreto del Ministro della Salute, da emanare entro novanta giorni dalla data di entrata in vigore della presente legge, e da aggiornare con cadenza biennale”;

DATO ATTO

che il succitato art. 5 della L. 8 marzo 2017, n. 24 prescrive che “In mancanza delle suddette raccomandazioni, gli esercenti le professioni sanitarie si attengono alle buone pratiche clinico-assistenziali”;

DATO ATTO

che la definizione ed implementazione dei Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) rappresenta un obiettivo LEA demandato alla responsabilità delle Regioni e quindi delle Aziende del SSR;

CONSIDERATO

che tra gli obiettivi della UOSD Qualità, Sicurezza e Certificazione delle Cure – Risk Management rientra la definizione e la condivisione dei PDTA e l’attivazione di sistemi di verifica e di indicatori per il monitoraggio

dell'appropriatezza dei percorsi di diagnosi e cura orientati alla qualità e alla sicurezza dei pazienti;

- DATO ATTO** che l'obiettivo di un PDTA è incrementare la qualità delle cure attraverso un continuum dell'assistenza che consideri tutte le tappe del processo di cura, permettendo il superamento del concetto di singole prestazioni, migliorando gli outcome clinici "risk-adjusted", aumentando la soddisfazione dell'utenza e garantendo anche una corretta allocazione delle risorse;
- PREMESSO** che la Sepsis rappresenta una condizione clinica frequente, di difficile gestione, associata a una mortalità elevata quando si accompagna a insufficienza d'organo (sepsi grave, 20-25%) o a uno stato di shock (shock settico, 40-70%);
- RITENUTO** necessario delineare nel contesto dell'Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini un PDTA finalizzato al tempestivo riconoscimento e trattamento della Sepsis;
- CONSIDERATO** che all'interno dell'Azienda è stato attivato un Gruppo di Lavoro ad hoc, che ha elaborato una proposta di PDTA con approccio multidisciplinare, condivisa da tutti gli operatori che, a vario titolo, sono coinvolti nel percorso;
- CONSIDERATO** che il documento redatto è stato sottoposto a verifica e risulta coerente nella forma e nella sostanza sia con l'assetto organizzativo dell'Azienda sia con i principi del Sistema di Gestione della Qualità;
- RITENUTO** opportuno dare mandato ai Direttori di Dipartimento e di Unità Operativa di assicurare la massima diffusione al presente atto deliberativo e di assicurarne l'attuazione, per quanto di competenza;
- VERIFICATO** che il presente provvedimento non comporta nessuna spesa a carico dell'Azienda;
- ATTESTATO** che il presente provvedimento, a seguito dell'istruttoria effettuata, nella forma e nella sostanza è totalmente legittimo, ai sensi e per gli effetti di quanto disposto dall'art. 1 della Legge 20/94 e successive modifiche, nonché alla stregua dei criteri di economicità e di efficacia di cui all'art. 1, primo comma, della Legge 241/90, come modificato dalla Legge 15/2005;

PROPONE

- di approvare l'adozione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale della Sepsis;
- di dare mandato al Responsabile Aziendale della Qualità di inoltrare la procedura ai Direttori di Dipartimento delle strutture interessate alla sua applicazione;
- di dare mandato ai Direttori di Dipartimento e di UU.OO. delle strutture interessate di divulgare il presente provvedimento a tutti gli operatori interessati;
- di disporre che la procedura sia inserita nel Manuale delle Procedure Aziendali tenuto dall'Ufficio Qualità, senza necessitare di ulteriore atto deliberativo, e disponibile sul sito intranet aziendale;

**IL DIRETTORE U.O.S.D. QUALITÀ, CERTIFICAZIONE E
SICUREZZA DELLE CURE - RISK MANAGEMENT
(Dott. Antonio Silvestri o suo sostituto)**

IL DIRETTORE GENERALE

- VISTE** le deliberazioni della Giunta Regionale Lazio n. 5163 del 30/06/1994 e n. 2041 del 14/03/1996;
- VISTI** l'art. 3 del D.Leg.vo n. 502/92 e successive modificazioni ed integrazioni, nonché l'art. 9 della L.R. n. 18/94;
- VISTO** il decreto del Presidente della Regione Lazio n. T00198 del 28 ottobre 2021;
- VISTA** la propria deliberazione n. 1523 del 2 novembre 2021;
- LETTA** la proposta di delibera, "Adozione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale della Sepsis" presentata dal Direttore della UOSD Qualità, Certificazione e Sicurezza delle Cure - Risk Management;
- PRESO ATTO** che il Dirigente proponente il presente provvedimento, sottoscrivendolo, attesta che lo stesso, a seguito dell'istruttoria effettuata, nella forma e nella sostanza è totalmente legittimo, ai sensi dell'art. 1 della Legge 20/1994 e successive modifiche, nonché alla stregua dei criteri di economicità e di efficacia di cui all'art. 1, primo comma, della Legge 241/90, come modificato dalla Legge 15/2005;
- VISTI** i pareri favorevoli del Direttore Amministrativo e del Direttore Sanitario;

DELIBERA

di adottare la proposta di deliberazione di cui sopra e conseguentemente:

- di approvare l'adozione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale della Sepsis;
- di dare mandato al Responsabile Aziendale della Qualità di inoltrare la procedura ai Direttori di Dipartimento delle strutture interessate alla sua applicazione;
- di dare mandato ai Direttori di Dipartimento e di UU.OO. delle strutture interessate di divulgare il presente provvedimento a tutti gli operatori interessati;
- di disporre che la procedura sia inserita nel Manuale delle Procedure Aziendali tenuto dall'Ufficio Qualità, senza necessitare di ulteriore atto deliberativo, e disponibile sul sito intranet aziendale;

La struttura proponente curerà gli adempimenti consequenziali del presente provvedimento.

Il presente atto è pubblicato nell'Albo dell'Azienda nel sito internet aziendale www.scamilloforlanini.rm.it per giorni 15 consecutivi, ai sensi della Legge Regionale 31.10.1996 n. 45.

IL DIRETTORE GENERALE
(Dr. Narciso Mostarda o suo sostituto)

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 1 di 126

	Gruppo di lavoro Aziendale	Disciplina	Ruolo	Data	Firma
REDAZIONE	STAFF DI COORDINAMENTO: Antonio Silvestri Marco Mastrucci	Qualità, Certificazione e Sicurezza delle Cure - Risk Management	Medico	27/11/23	<i>[Firma]</i>
			CPSI	27/11/23	<i>[Firma]</i>
	Coordinatore: Lucia Rita Del Vecchio	UOS Medicina d'Urgenza	Medico	25/11/23	<i>[Firma]</i>
	Componenti:				
	Alessandro Capone	INMI L. Spallanzani	Medico	27/11/23	<i>[Firma]</i>
	Giulia Cipollari	UOC Medicina d'Urgenza-P.S.	CPSI	25/11/23	<i>[Firma]</i>
	Shirin Demma	UOC Medicina interna	Medico	25/11/23	<i>[Firma]</i>
	Domenico Ferrelli	UOSD Shock e Trauma	CPSI	25/11/23	<i>[Firma]</i>
	Massimiliano Frezzi	UOC Medicina d'Urgenza - Pronto Soccorso	CPSI	27/11/23	<i>[Firma]</i>
	Emanuele Guglielmelli	UOC Medicina d'Urgenza- P.S.	Medico	25/11/23	<i>[Firma]</i>
	Angela Lappa	UOC Anestesia e Rianimazione Dip. Cardio-Toraco-Vascolare	Medico	26/11/23	<i>[Firma]</i>
	Assunta Caiazza	UOC Farmacia	Farmacista	27-11-2023	<i>[Firma]</i>
	Maurizio Morucci	UOC Radiologia interventistica	Medico	27-11-23	<i>[Firma]</i>
	Anna Miani	UOSD Igiene e Tecnica Ospedaliera	Medico	26/11/23	<i>[Firma]</i>
Gabriella Parisi	UOC Microbiologia e Virologia	Medico	27/11/23	<i>[Firma]</i>	
Luigi Riccioni	UOC Anestesia e Rianimazione	Medico	25/11/23	<i>[Firma]</i>	

Hanno contribuito alla redazione del documento, e a loro va un sincero e cordiale ringraziamento:

- Stefania Ianniello (UOC Radiologia) *[Firma]*
- Maura Salvatelli (UOC Chirurgia Generale, d'Urgenza e delle Nuove Tecnologie) *[Firma]*

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 2 di 126

VERIFICA	Dott. Antonio Silvestri Responsabile Aziendale per la Qualità (RAQ)	27/10/23	
APPROVAZIONE	Dott. Gerardo De Carolis Direttore Sanitario Aziendale		
VALIDAZIONE	Dott. Narciso Mostarda Direttore Generale		

Rev.	Data	Causale delle modifiche	Codifica
01	30/10/2023	Prima stesura	a cura del RAQ

TRASMESSO IL :	CODIFICATO IL :	DISTRIBUITO IL :
----------------	-----------------	------------------

Lista di distribuzione (I livello)	
Direttore Sanitario	Direttore Amministrativo
Direttori di Dipartimento	Direttori di U.O.C.
Direttori di U.O.S.D	Responsabili di U.O.S.

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDPTA/23/08		Pag. 3 di 126

INDICE		pag.
1.	PREMESSA	5
2.	SCOPO	7
3.	CAMPO DI APPLICAZIONE	7
4	CRITERI D'ACCESSO	7
5.	DEFINIZIONI TERMINOLOGIA E ABBREVIAZIONI	8
6	DIAGRAMMA DI FLUSSO	9
7.	RESPONSABILITA'	10
8.	AZIONI	11
8.1.	<i>Identificazione del paziente con Sepsì</i>	11
	8.1.1. <i>Valutazione</i>	12
	8.1.2. <i>qSOFA</i>	13
	8.1.3. <i>Il NEWS</i>	14
	8.1.4. <i>Il Lattato</i>	15
	8.1.5. <i>Rivalutazione</i>	16
	8.1.6. <i>Pannello Sepsì</i>	16
	8.1.7. <i>SOFA</i>	17
8.2.	<i>Identificazione del paziente con Shock settico</i>	18
8.3.	<i>Obiettivi da perseguire entro le prime ore: la GOLDEN HOUR per la SEPSI...</i>	18
	8.3.1. <i>Diagnosi microbiologica di sepsi/shock settico</i>	19
	8.3.1.1. <i>Emocolture</i>	20
	8.3.1.2. <i>Elaborazione e comunicazione dei risultati dell'emocoltura</i>	22
	8.3.2. <i>Trattamento</i>	23
	8.3.2.1. <i>Terapia infusioneale</i>	23
	8.3.2.2. <i>Terapia antibiotica empirica</i>	29
	8.3.2.3. <i>Terapia con agenti vasopressori e inotropi</i>	42

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDPTA/23/08		Pag. 4 di 126

8.4.	<i>Identificazione fonte dell'infezione: diagnostica di immagine</i>	46
	8.4.1. <i>Controllo del focolaio settico</i>	47
	8.4.1.2. <i>Radiologia vascolare: cosa, come, quando e dove</i>	48
	8.4.1.3. <i>Chirurgia d'urgenza: cosa, come, quando e dove</i>	52
8.5.	<i>Monitoraggio emodinamico del paziente con Sepsì/Shock settico</i>	54
8.6.	<i>Quando e dove ricoverare il paziente settico</i>	56
8.7.	<i>.....Oltre le prime ore</i>	56
	8.7.1 <i>Se fallimento terapia iniziale</i>	57
	8.7.2 <i>Se risposta a terapia iniziale</i>	59
9.	SCOSTAMENTI ED ECCEZIONI	63
10.	VALUTAZIONE, VERIFICA E MONITORAGGIO DEL PDPTA	63
11.	EMISSIONE, DISTRIBUZIONE ED ARCHIVIAZIONE	64
12.	REVISIONE E AGGIORNAMENTO	64
13.	BIBLIOGRAFIA/SITOGRAFIA	65
14.	ALLEGATI	82

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 5 di 126

1. PREMESSA

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) è uno strumento di "Clinical Governance" che, attraverso un approccio per processi, consente di strutturare e integrare attività e interventi in un contesto in cui diverse specialità, professioni e aree d'azione sono coinvolte nella presa in cura del cittadino che presenta problemi di salute.

Un PDTA consente inoltre di valutare la congruità delle attività svolte rispetto agli obiettivi, alle linee guida di riferimento e alle risorse disponibili conducendo, attraverso la misura delle attività e degli esiti, al miglioramento dell'efficacia e dell'efficienza di ogni intervento.

La sepsi e lo shock settico sono **emergenze mediche**, condizioni cliniche acute e rapidamente evolutive, gravate da un'elevata mortalità se non prontamente riconosciute e trattate.

L'incidenza della sepsi è in continuo aumento, parallelamente all'età media della popolazione, alla cronicizzazione di molte malattie con conseguente immunodepressione ed immuno-paralisi ed alla maggiore invasività delle procedure diagnostiche e terapeutiche.

L'incidenza stimata a livello mondiale supera i 270 casi per 100.000 abitanti/anno con più di 2 milioni di casi di sepsi l'anno, ed un tasso di mortalità che oscilla, a seconda delle aree interessate, tra il 20 e il 40% ed è destinata ad aumentare. In Italia la mortalità si attesta attualmente sui valori più elevati, intorno al 40%.

Si tratta di una sindrome clinica che, derivando da una risposta anomala e generalizzata dell'organismo ad un'infezione, con conseguente danno a carico di uno o più organi e serio pericolo per la vita stessa, uccide quattro volte di più del tumore del colon, cinque volte di più dell'ictus e dieci volte di più dell'infarto miocardico, come recentemente dichiarato dal *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* di Atlanta. Chi sopravvive, spesso, riporta conseguenze organiche per tutto il resto della vita.

Le "nuove" resistenze agli antibiotici sembrano, inoltre, ridurre le possibilità di cura efficace.

D'altro canto, la sepsi è spesso la complicanza di infezioni ospedaliere da parte di germi multiresistenti e, a volte, la conseguenza di terapie antibiotiche inappropriate ed è destinata ad incidere sempre di più sui sistemi sanitari.

Tutto questo implica la necessità di politiche di prevenzione della trasmissione delle infezioni ospedaliere e di politiche di stewardship antibiotica al fine di ridurre quanto più possibile l'insorgenza di resistenze e nello stesso tempo di favorire la scelta del farmaco appropriato in grado di incidere favorevolmente sulla prognosi.

Nel 2002 è stata lanciata la "**Surviving Sepsis Campaign (SSC)**", uno sforzo internazionale (Critical Medicine Society, European Intensive Care Society, International Sepsis Forum) per incrementare la conoscenza della sepsi e migliorare la sopravvivenza dei pazienti che ne sono affetti, con l'obiettivo di ridurre la mortalità per questa patologia del 25% entro il 2020. Ne sono derivate le prime Linee Guida Internazionali basate sull'evidenza per il trattamento della sepsi e

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 6 di 126

dello shock settico, pubblicate nel 2004, e le successive revisioni del 2008, 2012, 2016 e 2021, sulla scorta dell'esperienza clinica e delle evidenze scientifiche.

La revisione delle raccomandazioni ha portato alla definizione di **"resuscitation bundle"** o insieme di interventi terapeutici di rianimazione da attuare entro le prime 3-6 ore dal riconoscimento del quadro settico e di un successivo bundle di trattamento nei pazienti critici, da attuare entro le 24 ore, che comprende tra l'altro l'ottimizzazione del controllo glicemico, l'uso della ventilazione protettiva, la valutazione dell'indicazione all'uso di steroidi.

L'esperienza accumulata nel tempo ha inoltre permesso di evidenziare la necessità di far crescere l'attenzione al tema della sepsi anche al di fuori delle Terapie Intensive, attraverso il più ampio coinvolgimento del personale sanitario delle strutture di degenza ordinaria e di Pronto Soccorso, per assicurare la tempestiva identificazione dei pazienti a rischio di sviluppare una sepsi e l'attivazione delle necessarie procedure diagnostico-terapeutiche.

Le Linee Guida della Surviving Sepsis Campaign 2016 infatti, oltre ad inglobare una nuova definizione della sepsi proposta nel 2016, che ha abbandonato i criteri collegati alla SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome), ed ha proposto il SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) come criterio diagnostico ed il qSOFA (Quick SOFA) per il riconoscimento precoce, hanno rinunciato a proporre rigidi schemi di gestione emodinamica del paziente, accogliendo protocolli di gestione più semplici e basati principalmente sul giudizio clinico, che possono essere attuati al di fuori delle Terapie Intensive.

In seguito alle revisioni portate avanti dalla SSC, come emerge anche nell'ultima stesura delle Linee Guida del 2021, in generale **i fattori chiave in grado di determinare un significativo impatto sul decorso della sepsi e dello shock settico**, efficaci nel ridurre la mortalità per shock settico fino al 18%, sono:

- **La tempestività dell'identificazione dei pazienti con sepsi (diagnosi precoce)**
- **La tempestività dell'intervento terapeutico (inizio della terapia antibiotica e fluidica)**
- **L'aderenza degli interventi alle indicazioni delle linee guida della Surviving Sepsis Campaign**

La Sepsis è quindi una malattia "tempo dipendente": *prognosi peggiore in caso di tardivo riconoscimento/trattamento.*

È infatti, ampiamente dimostrato che il tempestivo riconoscimento associato ad una gestione terapeutica adeguata nel tempo e nei metodi permette una prognosi più favorevole.

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 7 di 126

2. SCOPO

Alla luce di quanto premesso, scopo di questo PDTA è quello di "sistematizzare" nei tempi e nei modi corretti il percorso del paziente con sepsi, rifacendoci alla Linee Guida Internazionali sulla sepsi e adeguandole alla nostra realtà Ospedaliera, al fine di ridurre la mortalità e la morbilità per questa patologia e di educare ad un buon ed efficace utilizzo degli antibiotici con lo scopo di ridurre le resistenze, oltre a favorire tutte le good practices per la prevenzione delle infezioni.

3. CAMPO DI APPLICAZIONE

Il documento è destinato a tutti gli operatori sanitari dei reparti di degenza dell'AO San Camillo Forlanini che devono garantire la presa in carico e la gestione clinico-assistenziale del paziente adulto che sviluppa un quadro di sepsi.

4. CRITERI DI ACCESSO

Codici ICD.9 CM

995.91	Sepsi (generalizzata)
995.92	Sepsi (disfunzione d'organo acuta, disfunzione d'organo multipla)
590.80	Nefrite settica
599.0	Sepsi urinaria
682.9	Sepsi cutanea
785.50	Shock
785.52	Shock Settico
785.52	Shock Gram negativi
038.9	Setticemia
998.59	Setticemia-postoperatoria
038.49	Setticemia-aerobacter aerogenes
038.3	Setticemia-anaerobica
038.3	Setticemia-Clostridium
038.40	Setticemia-Enterica da bacilli gram-negativi
038.49	Setticemia-Enterobacter aerogenes
038.42	Setticemia- Escherichia coli
036.2	Setticemia-meningococcica
038.2	Setticemia-pneumococcica
038.43	Setticemia-pseudomonas (aeruginosa)

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 8 di 126

038.44	Setticemia-Serratia
038.10	Setticemia-Stafilococcica SAI
038.19	Setticemia- stafilococcica da altre specie indicate
038.11	Setticemia da stafilococco aureo
038.0	Setticemia streptococcica(anaerobica)
038.2	Setticemia Streptococco pneumoniae
038.9	Embolia piemica (multipla)
790.7	Batteriemia

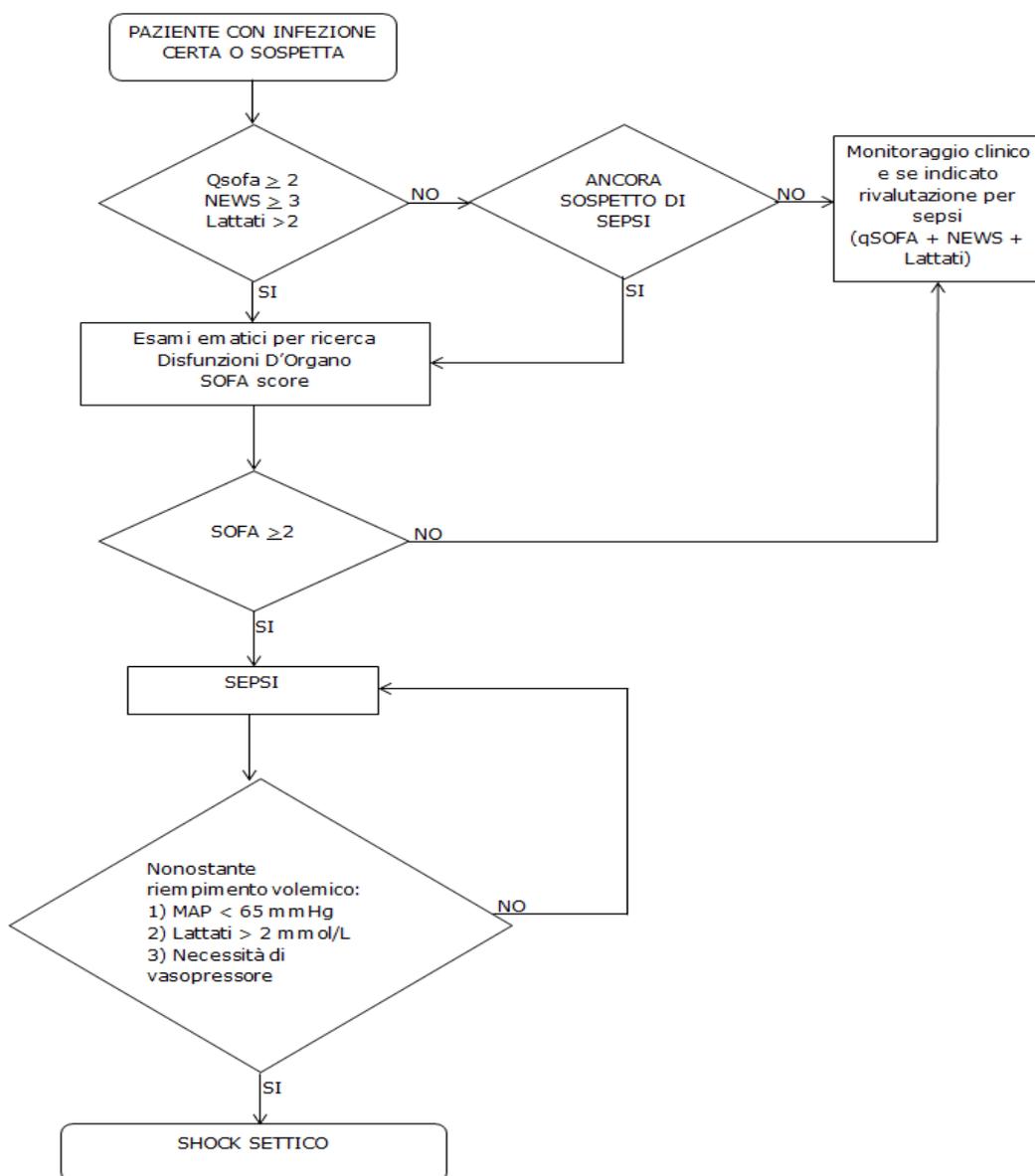
5. DEFINIZIONI, TERMINOLOGIA E ABBREVIAZIONI

AO	Azienda Ospedaliera
ARDS	Sindrome da distress respiratorio acuto
BAS	Broncoaspirato
CVC	Catetere Venoso Centrale
DEA	Dipartimento Emergenza Accettazione
Eco	Ecografia
H	Ora
IA	infezione intraddominale
ICU	Unità di Terapia Intensiva
MAP	Mean Arterial Pressure (pressione arteriosa media)
MEWS	Modified Early Warning Score
MRSA	Staphylococcus aureus meticillino-resistente
NEWS	National Early Warning Score
NSTI	Infezioni Necrotizzanti dei tessuti molli
ORL	Otorinolaringoiatra
PDTA	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
PLR	test di sollevamento passivo delle gambe
PNX	Pneumotorace
PZ	Paziente
qSOFA	Quick Sequential Organ Function Assessment
RM o RMN	Risonanza Magnetica
ROSE	(Resuscitation, Optimation, Stabilitation, Evacuation)
Rx	Radiografia
SIMEU	Società Italiana della medicina di emergenza-urgenza
SIRS	Sindrome da risposta infiammatoria sistemica
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment Score
SSC	Surviving Sepsis Campaign
TC o TAC	Tomografia Assiale Computerizzata
TNT	Tessuto non tessuto

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDPTA/23/08		Pag. 9 di 126

6. DIAGRAMMA DI FLUSSO

Flow 1 Diagnosi di Sepsì/Shock settico



PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 10 di 126

7. RESPONSABILITA'

ATTIVITA' OPERATORE	MEDICO DI PS/REPARTO	INFERMIERE DI PS/REPARTO	MEDICO/BIOLOGO MICROBIOLOGIA	MEDICO RADIOLOGO	MEDICO RADIOLOGIA INTERVENTISTICA	CHIRURGO D'URGENZA- CHIRURGO SPECIALISTA	INFETTIVOLOGO
Diagnosi di sepsi/shock settico	R	C	I	I	I	I	
Emocolture e altri esami colturali	C	R					
Processamento dei campioni raccolti e comunicazione esito	I	I	R				
Terapia medica	R	C					
Terapia antibiotica	R	C	I				C
Monitoraggio multiparametrico	C	R					
Valutazione del monitoraggio	R	C					
Identificazione della fonte settica	I	I		R			
Controllo radiologico del focolaio settico	C	I			R	C	
Controllo chirurgico del focolaio settico						R	
De-escalation therapy	R	I					C
Durata terapia antibiotica	R	I					C

RESPONSABILE C= COINVOLTO I= INFORMATO

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 11 di 126

8. AZIONI

8.1. IDENTIFICAZIONE DEL PAZIENTE CON SEPSI

DEFINIZIONE DI SEPSI (Sepsis-III): è una disfunzione d'organo potenzialmente fatale causata da un'inappropriata risposta dell'ospite ad una infezione

CRITERI DIAGNOSTICI DI SEPSI: Infezione sospetta + SOFA score ≥ 2

Essendo la sepsi una **malattia "tempo dipendente" con prognosi peggiore in caso di tardivo riconoscimento/trattamento**, è fondamentale il rapido riconoscimento del paziente ad alto rischio di sepsi.

Al momento non esiste uno score clinico o un metodo che si è dimostrato superiore agli altri nel favorire tale riconoscimento.

Con la nuova definizione di Sepsis (Sepsis-III), i criteri di SIRS non sono più utilizzati per la diagnosi, in quanto rappresentano una risposta adattativa fisiologica dell'organismo a tutta una serie di processi patologici anche molto diversi dalla sepsi, mentre come criterio diagnostico viene proposto il SOFA, e come metodo per identificare tempestivamente il paziente con evoluzione clinica peggiore il quick SOFA. Il qSOFA si basa su solo 3 variabili (alterazioni della pressione, della coscienza e della frequenza respiratoria), è di facile esecuzione, non necessita di risorse particolari e non richiede l'utilizzo di esami di laboratorio.

Dopo la stesura del Sepsis-III si sono susseguiti vari studi retrospettivi e metanalisi nei quali si è messa in evidenza la scarsa sensibilità dei criteri di SIRS e del qSOFA nell'identificare il paziente settico, anche se il qSOFA ha mostrato in alcuni di questi studi una maggiore accuratezza prognostica nel predire la mortalità, la necessità di ricovero in Terapia Intensiva e la durata della degenza. In ogni caso, i risultati non sono del tutto conclusivi ma hanno fortemente ridimensionato il ruolo del qSOFA come strumento isolato per identificare il paziente settico per la scarsa sensibilità e nelle ultime **Linee Guida della SSC 2021** vi è una **forte raccomandazione contro l'uso del qSOFA come singolo strumento di screening per la sepsi e lo shock settico.**

In Italia, le regioni che hanno prodotto documenti recenti sulla gestione della sepsi (Lombardia, Toscana, FVG), hanno adottato sistemi diversi, che comunque comprendono criteri aggiuntivi rispetto al semplice qSOFA (MEWS, NEWS etc).

Le raccomandazioni della Consensus SIMEU, pubblicate a maggio 2018, prevedono l'uso di criteri aggiuntivi da combinare con il qSOFA per l'identificazione del paziente settico e la misurazione precoce del lattato venoso nel paziente identificato come potenzialmente settico, in quanto

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 12 di 126

associata in alcuni studi ad una maggiore mortalità, ammissione in Terapia Intensiva e uso di vasopressori.

Le ultime Linee Guida della SSC 2021 consigliano la misurazione del lattato sierico come ulteriore test aggiuntivo per modificare la probabilità pre-test di sepsi in pazienti potenzialmente settici ma con diagnosi ancora non confermata.

Al fine del rapido riconoscimento del paziente settico, in questo percorso sono stati seguiti gli step indicati dalle Linee guida Internazionali SSC e utilizzato quali criteri di allerta aggiuntivi al qSOFA quelli contemplati dallo score NEWS (National Early Warning Score) e la misurazione dei livelli di lattato sierico (> 2 mmol/L) (vedi 8.1.3, 8.1.4).

8.1.1. VALUTAZIONE

- I STEP: screening di infezione

Il **I step** nell'identificazione del paziente ad alto rischio di sepsi è il **riconoscimento del paziente con infezione certa o sospetta**.

Questo I step è cruciale per avviare il percorso Sepsis, sia nell'ambito di un Reparto di Degenza che al Triage in Pronto Soccorso.

Fondamentali per tale riconoscimento sono sia i criteri anamnestici che clinici.

Criteri Anamnestici:

- Anziani, neonati
- Provenienza da Case di Cura/RSA o ricovero in ambiente ospedaliero negli ultimi 3 mesi (precedente terapia antibiotica, esposizione a batteri antibiotico-resistenti)
- Intervento chirurgico/trauma/processo invasivo nelle precedenti 6 settimane
- Pz immunocompromesso o in terapia con immunosoppressori o chemioterapici (affetto da neoplasie, trapiantato, in dialisi, diabetico, terapia cortisonica prolungata)
- Abuso di alcool o droghe
- Sintomi di infezione delle vie respiratorie (tosse, catarro, febbre...)
- Sintomi di infezione delle vie urinarie (stranguria, disuria, febbre...)
- Dolore o distensione addominali (nausea, vomito, diarrea, febbre...)

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 13 di 126

Criteri Clinici (esame obiettivo, parametri vitali, criteri di SIRS, indici di infiammazione, biomarkers):

- Presenza di Devices: catetere vescicale, porth-a-cath, catetere venoso centrale, drenaggi...
- Febbre/Ipotermia ($TC > 38\text{ °C}$ o $< 35\text{ °C}$)
- Tachicardia in assenza di febbre ($FC > 90\text{ b/m}$)
- Tachipnea ($FR > 20\text{ atti/min}$)
- Ipotensione ($PAS < 100\text{ mmHg}$)
- Tempo di refill capillare $> 2\text{ sec}$
- Oliguria (diuresi $< 0,5\text{ ml/Kg/h}$ per almeno 2 h)
- Ridotta saturazione di ossigeno al pulsiossimetro
- Segni di infezione cutanea, ascesso, ferita infetta, artrite settica...
- Disponibilità di esami di laboratorio (nei pz ricoverati o provenienti da altre Strutture/ Cliniche/Case di Cura):
 - o Leucocitosi/leucopenia ($GB > 12.000$ o $< 4.000/\text{mm}^3$)
 - o PCR elevata
 - o PCT (procalcitonina) elevata

- II STEP: screening della disfunzione d'organo

Il **II step** nell'identificazione del paziente ad alto rischio di sepsi è lo **screening della disfunzione d'organo**

8.1.2. qSOFA

Il qSOFA è uno score validato che consente di individuare tra i pz con infezione certa o sospetta, quelli che hanno una prognosi peggiore in termine di mortalità o morbilità e dovrebbe essere utilizzato per consigliare ai medici di effettuare ulteriori accertamenti per disfunzione d'organo.

Si basa sulla positività di due criteri diagnostici su 3:

qSOFA (Quick SOFA)

- Frequenza respiratoria $> 22\text{ atti/min}$
- Alterazione dello stato mentale
- PA sistolica $< 100\text{ mmHg}$

È di facile esecuzione, non necessita di risorse particolari e non richiede l'utilizzo di esami di laboratorio, a differenza del SOFA score, pertanto, può essere eseguito al letto del paziente rapidamente e ripetutamente ma, come ampiamente detto, da solo ha una scarsa sensibilità.

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDPTA/23/08		Pag. 14 di 126

8.1.3. IL NEWS

Il **National Early Warning Score (NEWS)** come altre scale a punteggio può essere utilizzato per la valutazione seriata del paziente: il principio di base è quello di raccogliere parametri fisiologici di usuale e facile reperimento, quali frequenza cardiaca, pressione arteriosa, temperatura corporea, frequenza respiratoria, in una scala a punteggio che consenta una veloce e condivisa valutazione dello stato clinico dei pazienti da parte di medici e infermieri.

Il punteggio è determinato da 7 parametri complessivi, 6 fisiologici (frequenza del respiro, saturazione d'ossigeno, temperatura corporea, pressione sistolica, frequenza del polso, livello di coscienza) + l'eventuale ossigeno-terapia. A ciascuno dei 6 parametri fisiologici NEWS attribuisce un punteggio che ne riflette la compromissione. I 6 punteggi devono essere sommati e, nel caso sia necessaria l'ossigenoterapia, deve essere aggiunto il punteggio di 2.

PARAMETRI FISIologici	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		Sì		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

Si è condivisa la decisione che **per un punteggio NEWS ≥ 3**, anche legato alla variazione estrema di un solo parametro che viene segnalato in "rosso" nella carta di osservazione, **è necessaria una valutazione medica urgente.**

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 15 di 126

8.1.4 IL LATTATO

- I livelli di lattato non sono una misura diretta della perfusione tissutale: aumentano in caso di ipossia tissutale, di glicolisi aerobica accelerata da eccessivo stimolo beta-adrenergico, di ridotta clearance (insufficienza epatica).

Il loro incremento, a prescindere da cosa lo determina, ha un valore prognostico negativo nel paziente con sepsi: si associa ad una maggiore mortalità, ricovero in Terapia Intensiva e uso di vasopressori.

Diversi Studi hanno avvalorato il **ruolo prognostico** dei lattati e la loro **importanza nel guidare la terapia** in corso di sepsi; infatti, elevati livelli di lattato sono parte integrante della definizione di shock settico (Sepsis-III) e la loro misurazione è raccomandata nel SSC Hour-1 sepsis bundle:

- Sono un parametro misurabile in modo semplice e che consente di stimare adeguatamente lo stato di perfusione tissutale globalmente considerato, in quanto aumentano come conseguenza metabolica del ridotto apporto di ossigeno alle cellule e/o dell'incapacità di queste ultime di utilizzarlo a livello mitocondriale (**lattati > 4 mmol/l = shock criptico con parametri emodinamici ancora conservati**)
- La loro clearance, attraverso la determinazione seriata entro le prime sei ore di trattamento della sepsi e shock settico, è un valido mezzo per comprendere l'evoluzione dello stato settico e la risposta ai trattamenti impostati e si associa ad un miglioramento della prognosi
- Il 24% dei pazienti con sepsi non hanno un aumento dei lattati (alactemic shock) e pertanto richiedono un diverso monitoraggio dello stato di ipoperfusione

Diversi ulteriori Studi hanno suggerito che l'elevazione del lattato sierico potesse essere utilizzato anche come test di screening per la sepsi, ma in realtà non è risultato abbastanza sensibile e specifico se utilizzato come unico strumento. Pertanto, **le nuove Linee guida della SSC 2021 suggeriscono di utilizzare il lattato sierico come ulteriore test aggiuntivo per modificare la probabilità pre-test di sepsi in pz con sospetto clinico non ancora confermato.**

Il paziente con infezione certa o sospetta che ha un NEWS ≥ 3 , un qSOFA ≥ 2 e il lattato sierico > 2 mmol/L, è un paziente ad alto rischio di sepsi e deve effettuare una serie di esami ematochimici per la ricerca della disfunzione d'organo.

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 16 di 126

8.1.5. RIVALUTAZIONE

- **Il paziente con infezione certa o sospetta che non ha un qSOFA ≥ 2 , lattati > 2 mmol/L ed un NEWS ≥ 3** va monitorato nei suoi parametri vitali ogni ora utilizzando lo score NEWS e rivalutato con il qSOFA score e la determinazione dei lattati sierici in maniera da individuare precocemente il viraggio verso la sepsi.
- **Il paziente con infezione certa o sospetta che non ha un qSOFA ≥ 2 , lattati > 2 mmol/L ed un NEWS ≥ 3 , ma per il quale il sospetto di sepsi rimane molto alto**, deve effettuare gli esami ematochimici per valutare la presenza di una disfunzione d'organo.

8.1.6. PANNELLO SEPSI

Il riconoscimento del paziente ad alto rischio di sepsi impone l'esecuzione di una serie di esami di laboratorio indispensabili per valutare la presenza di disfunzione d'organo e quindi di SEPSI: **Emocromo, ALT, AST, Creatinina, Bilirubina totale, Na/K, Cl, Emogas arteriosa, Lattati, INR, APTT, PCR, Troponina (Pannello SEPSI)**.

La Procalcitonina (PCT):

- pro-ormone peptidico, senza attività endocrina, di produzione epatica e di altri tessuti non endocrini in risposta a noxae pro-infiammatorie, specialmente infettive; aumenta dopo la quarta ora e raggiunge il picco a 8-24 ore dalla noxa (in caso di sospetto clinico e bassi livelli di PCT è utile ripeterne il dosaggio almeno tra la sesta e la dodicesima ora dalla noxa); incrementa per infezioni batteriche (GRAM- > GRAM+); risulta non elevata in caso di infezioni virali, di batteri intracellulari o di infezioni localizzate; i livelli possono risentire della insufficienza renale;
- può migliorare la diagnosi, il trattamento e la stratificazione del rischio del paziente settico ma **le ultime linee guida SSC ne controindicano (raccomandazione lieve) l'uso come strumento per guidare l'inizio della terapia antibiotica**, decisione che deve basarsi essenzialmente sulla valutazione clinica;
- è uno strumento utile per l'oculata gestione della terapia antimicrobica nel paziente settico, nelle decisioni di de-escalation terapeutica, nella riduzione dell'inappropriatezza prescrittiva dell'antibioticoterapia stessa.

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 17 di 126

La determinazione dei valori di PCT nelle prime fasi di inquadramento del paziente settico non è tassativa ma permette di ottenere il tempo zero così da poter impostare le successive scelte di de-escalation therapy o di modifica della terapia antibiotica in base ai successivi dosaggi a 24-48 h.

È quindi auspicabile la sua determinazione entro le 12 h dalla diagnosi di sepsi.

8.1.7. SOFA

Il SOFA (Sepsis Organ Failure Assessment) score è un punteggio ampiamente validato per valutare la funzione d'organo, con il quale è possibile dare un punteggio da 1 a 4 ad ogni grado di insufficienza di 6 sistemi testati (neurologico, respiratorio, cardiovascolare, emocoagulativo, epatico, renale).

Un cambiamento acuto ≥ 2 punti rispetto al SOFA basale è diagnostico per sepsi in presenza di infezione certa o sospetta.

<u>Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment score</u>					
Sistemi	Score				
	0	1	2	3	4
Respiratorio					
PaO ₂ /FiO ₂	≥ 400	< 400	< 300	< 200 con supporto respiratorio	< 100 con supporto respiratorio
Coagulazione					
PLT x 10 ³ / μ l	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Fegato					
Bilirubina mg/dl	$< 1,2$	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	> 12
Cardiovascolare					
MAP ≥ 70 mmHg	MAP ≥ 70 mmHg	MAP < 70 mmHg	Dopamina < 5 o Dobutamina (ogni dose) μ g/Kg/min	Dopamina 5,1-15 o Adrenalina $\leq 0,1$ o Noradrenalina $\leq 0,1$ μ g/Kg/min	Dopamina > 15 o Adrenalina $> 0,1$ o Noradrenalina $> 0,1$ μ g/Kg/min
Sist. Nerv. Centr.					
GCS	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Renale					
creatinina mg/dl	$< 1,2$	1,2-1,9	2-3,4	3,5-4,9	> 5
diuresi ml/die				< 500	< 200

Abbreviazioni: PaO₂= pressione arteriosa parziale di ossigeno; FiO₂= frazione di ossigeno inspirata; MAP= pressione arteriosa media

Più alto è il punteggio del SOFA score, maggiore è il rischio di mortalità.

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 18 di 126

8.2. IDENTIFICAZIONE DEL PAZIENTE CON SHOCK SETTICO

DEFINIZIONE DI SHOCK SETTICO: è un sottotipo di sepsi in cui le alterazioni circolatorie e del metabolismo cellulare sono talmente importanti da aumentare in maniera significativa la mortalità (fino al 40%)

CRITERI DIAGNOSTICI DI SHOCK SETTICO: **SEPSI + ipotensione persistente**, con necessità di vasopressori per mantenere una pressione arteriosa media (PAM) ≥ 65 mmHg, + **lattati > 2 mmol/l** nonostante un adeguato riempimento volêmico.

8.3. OBIETTIVI DA PERSEGUIRE ENTRO LE PRIME ORE: la GOLDEN HOUR per la SEPSI

L'identificazione del paziente con sepsi/shock settico implica la messa in atto di una serie di misure diagnostiche e terapeutiche che vanno effettuate entro le prime ore dalla diagnosi (golden hour per la sepsi) in modo tempestivo e corretto e che sono state associate nei vari Studi ad una riduzione della mortalità e morbilità per questa patologia.

Questo gruppo di interventi e terapie sono definiti nelle Linee Guida Internazionali della SSC come "**Resuscitation Bundle**" e il loro obiettivo è di creare un protocollo standardizzato nella gestione dei pazienti per evitare trattamenti discontinui e tardivi. Sono stati progettati per essere continuamente aggiornati sulla base di nuove evidenze.

Dopo la pubblicazione delle Linee Guida della SSC del 2016 è stato sviluppato nel 2018 il "**bundle hour-1**" per sottolineare il concetto che **la sepsi è un'emergenza medica**: come l'ictus, l'infarto del miocardio e il politrauma, l'identificazione precoce e un'appropriata gestione nelle prime ore migliorano gli outcomes.

I pazienti richiedono una **valutazione iniziale dettagliata**, un **trattamento urgente** e una **rivalutazione continua della risposta al trattamento**.

Gli elementi del bundle hour-1, destinati ad essere **avviati entro la prima ora dal "tempo zero" o "tempo di presentazione"**, sono elencati nella Tabella 1.

Il "tempo zero o tempo di presentazione" è definito come il tempo di triage nel Reparto di Emergenza o, se riferito ad altro luogo di cura, la prima annotazione nella cartella clinica comprendente tutti gli elementi della sepsi o shock settico accertati.

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 19 di 126

Tab. 1 "RESUSCITATION BUNDLE hour- 1"

Misurare il livello di lattato. Rimisurare se valori iniziali > 2 mmol/L (ogni 2-4 h)
Ottenere emocolture prima della somministrazione di antibiotici
Somministrare antibiotici ad ampio spettro
Somministrare rapidamente 30 ml/Kg di cristalloidi se ipotensione o lattati >4 mmol/L (rivalutare accuratamente la responsività ai liquidi in quanto un sostenuto bilancio positivo di liquidi può essere dannoso)
Iniziare i vasopressori se il paziente è ipoteso <u>durante o dopo</u> l'iniziale rianimazione con i liquidi per mantenere una MAP* ≥ 65 mm Hg

*MAP: pressione arteriosa media

8.3.1. DIAGNOSI MICROBIOLOGICA DI SEPSI/SHOCK SETTICO

In caso di diagnosi sospetta o certa di sepsi/shock settico è indicato il prelievo di esami colturali il più precocemente possibile (non oltre la 1° ora dal sospetto diagnostico) e prima di iniziare la terapia antibiotica; se non è logisticamente possibile ottenerli rapidamente, va valutato il rapporto rischio/ beneficio della somministrazione di terapia antibiotica prima dell'esecuzione di prelievi per esami colturali.

Il prelievo di campioni biologici prima della somministrazione dell'antibioticoterapia aumenta significativamente la possibilità di identificare l'agente patogeno permettendo di passare il più rapidamente possibile ad una "terapia mirata", spesso mediante una de-escalation della terapia antibiotica empirica impostata, con riduzione degli effetti collaterali e delle resistenze batteriche.

Per una rapida e corretta identificazione dell'eventuale patogeno responsabile del quadro settico, è fondamentale fornire al Laboratorio di Microbiologia uno/più campioni microbiologici "adeguati" (=prelevati/conservati/inviati secondo precise istruzioni operative).

I campioni biologici devono essere prelevati da tutte le sedi sospette per essere l'origine del quadro settico in atto (sangue, liquor, campione respiratorio, urine, campione da ferite infette, liquidi di drenaggio etc...). Per le modalità di prelievo, conservazione e trasporto di tali campioni si rimanda all'allegato 1 del presente documento.

Il prelievo di campioni biologici che richiede una procedura invasiva come la broncoscopia o la chirurgia a cielo aperto, e quindi tempi più lunghi di esecuzione, non deve ritardare la somministrazione della terapia antibiotica empirica.

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 20 di 126

Il prelievo di esami colturali in caso di diagnosi sospetta o certa di sepsi/shock settico **prevede sempre l'esecuzione di almeno 2 sets di emocolture (ogni set si compone di due flaconi distinti: uno per aerobi ed uno per anaerobi) da vena periferica e da tutti i dispositivi vascolari in sede da > 48 h**, il più precocemente possibile (non oltre la 1° ora dal sospetto diagnostico) e prima di iniziare la terapia antibiotica.

Tale indicazione deve tenere conto delle istruzioni operative di seguito riportate per non risultare inefficace.

8.3.1.1. EMOCOLTURE

In caso di sepsi o shock settico è fondamentale che la raccolta degli appropriati campioni biologici sia effettuata **entro i primi 45 minuti** dalla diagnosi, **prima dell'inizio della terapia antibiotica** senza però ritardarla eccessivamente aumentando il rischio di mortalità connesso al ritardo nella somministrazione di farmaci in grado di modificare la prognosi del paziente settico.

L'**emocoltura** può essere definita come un'indagine "life saving" importante per la diagnosi di infezioni del torrente circolatorio e per la prognosi del paziente settico.

A differenza degli altri esami colturali (che andrebbero eseguiti sulla base della possibile fonte di infezione emersa dall'anamnesi e dall'esame clinico), **le emocolture devono essere sempre eseguite in caso di sepsi e shock settico.**

La "pan-culture" di tutti campioni biologici prelevabili non va effettuata perché porta all'uso inappropriato degli antibiotici, a meno che la fonte della sepsi non sia clinicamente individuabile.

È importante conoscere e applicare una corretta tecnica di esecuzione dell'esame emoculturale onde evitare falsi positivi o falsi negativi, strettamente correlati alle conoscenze e alla manovra tecnica dell'operatore.

Nonostante il timing di esecuzione delle emocolture sia uno dei principali fattori che influenza la sensibilità del metodo, ad oggi non esiste ancora un consenso a riguardo.

Tuttavia, alcuni accorgimenti sono raccomandabili:

- L'esame deve essere prescritto tempestivamente a fronte del sospetto clinico;
- La batteriemia spesso non correla con segni e sintomi specifici, pertanto, **non è indicato attendere la comparsa di brivido e/o del picco febbrile per eseguire il prelievo;**
- L'esame **deve essere eseguito prima o il più lontano possibile dall'inizio della terapia antibiotica empirica**, questo tuttavia non deve causare ritardi nell'iter terapeutico.

La letteratura più recente indica che la "**single sample strategy**" presenta alcuni vantaggi rispetto allo standard corrente, basato sulla "multi sample strategy", soprattutto se si dispone di un team di personale dedicato (reparti di terapia intensiva). In queste condizioni è consigliabile effettuare l'emocoltura **tramite una singola venipuntura**, utilizzando un kit con materiale pre-ordinato, secondo la tecnica "single sample strategy", **prelevando circa 40 mL totali di sangue da**

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 21 di 126

venipuntura periferica, che corrispondono a **due set di prelievo**, in totale n.4 flaconi inoculati, due flaconi aerobi e due flaconi anaerobi.

L'esame deve essere eseguito da personale infermieristico formato (almeno n.2 Infermieri) o addirittura di un team dedicato (es. tipo "PICC team") ed è consigliato organizzare un kit di prelievo che consenta di avere a disposizione del team tutti i dispositivi necessari per una corretta esecuzione (compresi i dispositivi per la disinfezione).

La **"multi sample strategy"** viene utilizzata in specifiche circostanze al sospetto di infezione per:
-diagnosi di batteriemia associata ad endocardite infettiva subacuta (3 venipunture ad intervalli regolari in 24h, da ripetere in caso di negatività).

-sospetto di infezione correlata a device (almeno 1 set dal device e 1 o più dalla vena periferica, **simultaneamente**). Nel paziente con CVC, in cui si sospetti una sepsi catetere-correlata è indispensabile effettuare il prelievo con la seguente modalità:

- da vena periferica e dal catetere, contemporaneamente, dopo aver disinfettato il raccordo con soluzione alcolica, se compatibile con il materiale del CVC, **senza scartare** la prima quantità di sangue prelevato perché è quella con la più alta concentrazione di microbi. Il prelievo quando possibile dovrebbe essere effettuato scegliendo un accesso venoso posto dal lato opposto rispetto a dove è posizionato il CVC (es: CVC lato destro, accesso venoso a sinistra). Immettere rigorosamente la stessa quantità di sangue in ciascun flacone, ciò consentirà l'interpretazione dei risultati sulla base dei tempi di crescita.

Conservazione dei campioni: i flaconi, una volta inoculati, devono pervenire immediatamente in Laboratorio. Laddove questo non sia possibile, conservare i campioni a temperatura ambiente e inviarli quanto prima in Laboratorio.

Nei pazienti portatori di cateteri vascolari centrali (CVC, PORT A CATH, BILUMEN per la dialisi, ARTERIE per il monitoraggio della pressione arteriosa cruenta), le linee guida indicano unanimemente che questi NON dovrebbero essere utilizzati per il prelievo, tranne nei casi in cui si sospetta un'infezione associata al catetere stesso o in caso di catetere vascolare in sede da >48 h e assenza di una fonte clinicamente evidente di infezione; in questo caso dovranno essere eseguiti un prelievo da vena periferica e uno da CVC in parallelo.

In caso di pazienti portatori di CVC senza evidenti segni di infezione del catetere stesso e con un'altra evidente fonte di infezione, allora si può procedere al prelievo, ma comunque almeno una <delle varie emocolture richieste dovrebbe essere ottenuta< da vena periferica.

SI RIMANDA AGLI ALLEGATI N. 1 E 2 DEL PRESENTE DOCUMENTO PER I DETTAGLI RELATIVI AL PRELIEVO PER EMOCOLTURA ED ALTRI CAMPIONI BIOLOGICI E ALL'ALGORITMO DECISIONALE DI SEGUITO DESCRITTO.

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDPTA/23/08		Pag. 22 di 126

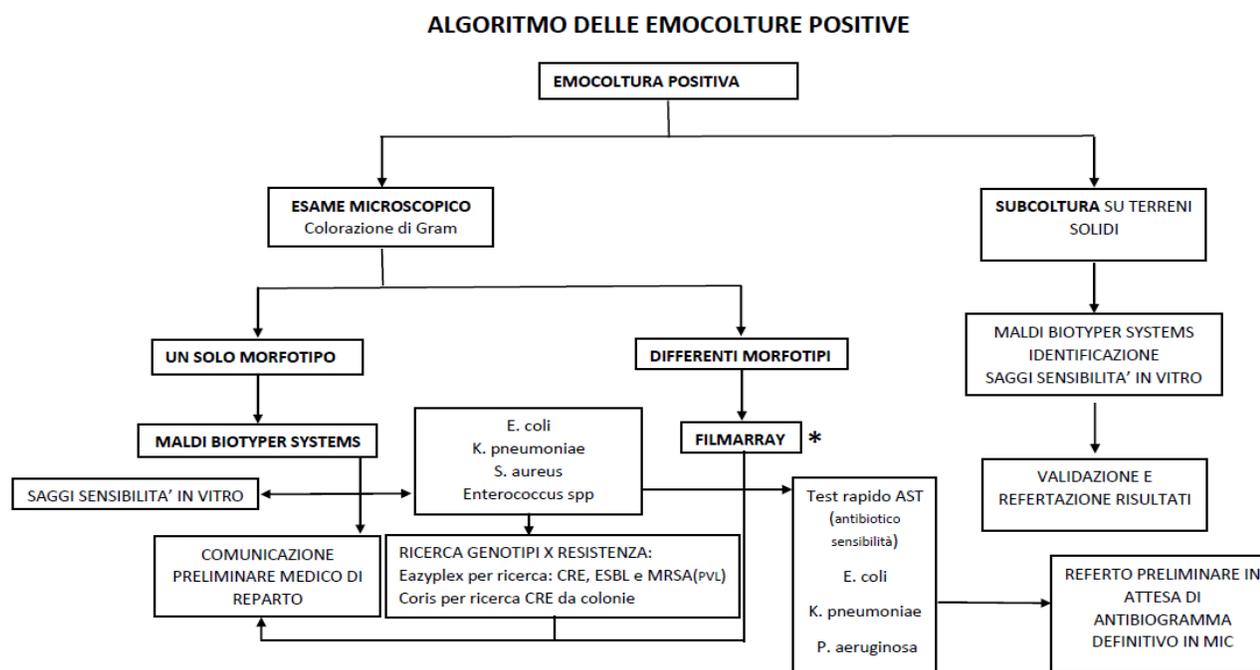
8.3.1.2. ELABORAZIONE E COMUNICAZIONE DEI RISULTATI DELL'EMOCOLTURA

ALGORITMO EMOCOLTURA

La positivizzazione delle emocolture e il rapido isolamento, tipizzazione e sensibilità agli antibiotici del germe responsabile, si è dimostrato incidere positivamente sulla prognosi della sepsi/shock settico.

L'emocoltura rappresenta uno degli esami più importanti nel Laboratorio di Microbiologia e Virologia per il rilevamento di batteri e miceti, utile a stabilire l'etiologia delle infezioni del torrente circolatorio. Una emocoltura positiva fornisce l'agente etiologico e consente l'esecuzione di test di sensibilità agli antibiotici per l'instaurazione di una terapia antibiotica mirata. In questi ultimi anni la diagnostica microbiologica si è adoperata per ottenere la possibilità di affiancare alle tecniche tradizionali rappresentate da esami colturali, identificazione biochimica e test di sensibilità, tecniche diagnostiche molecolari e di spettrometria di massa per una diagnosi più rapida e tempestiva. Qui di seguito viene riportato l'algoritmo che la UOC Microbiologia e Virologia esegue per la diagnostica delle infezioni ematiche.

DIAGNOSTICA MICROBIOLOGICA DA EMOCOLTURA POSITIVA



PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 23 di 126

L'algoritmo ha come punto di partenza **l'emocoltura positiva** e lo schema sopra riportato prevede una parte comune rappresentata dalla Microscopia, in base alla quale il Microbiologo Clinico, dopo aver osservato le caratteristiche morfologiche e tintoriali degli eventuali microrganismi alla colorazione di Gram allestita da flacone di sangue positivo, inoltra una **comunicazione del risultato preliminare dell'esame al Medico di Reparto**.

Dopo la fase comune di Microscopia, sono previsti due percorsi in simultanea, adeguatamente descritti nell'allegato sopra menzionato, le cui risultanze verranno comunicate tempestivamente al Medico di Reparto.

8.3.2. TRATTAMENTO

8.3.2.1. TERAPIA INFUSIONALE

Come fin qui ben descritto, la somministrazione dei liquidi è considerata manovra salva-vita e deve avvenire entro un'ora dal riconoscimento della sepsi se:

- Paziente ipoteso
- Lattati ≥ 4 mmol/L.

Per decenni la soluzione salina 0.9% è stato il liquido di scelta nella pratica comune, ma i potenziali effetti avversi quali acidosi ipercloremica, vasocostrizione renale, aumentata secrezione delle citochine e conseguente danno renale acuto (326-330 della LG 2021) hanno determinato una progressiva riduzione dell'uso delle soluzioni saline a fronte di un maggior uso delle soluzioni bilanciate.

La LG SSC UPDATE 2021 raccomanda fortemente l'uso di cristalloidi rispetto alla soluzione salina 0,9% ritenendo che la rianimazione con tali fluidi sia un passaggio chiave nella gestione della sepsi/shock settico. In particolare, si è visto che l'uso delle soluzioni saline bilanciate migliorano l'outcome dei pazienti sia in termini di mortalità che di tempi di degenza quando comparate con la soluzione fisiologica (331 LG 2021).

L'uso dell'albumina è stato studiato in comparazione con soluzioni cristalloidi ma non ha determinato miglioramenti nei risultati attesi e pertanto in considerazione del suo elevato costo il suo utilizzo è raccomandato solo quando sono già state utilizzate grandi quantità di cristalloidi (324-339-340 LG 2021)

Sono pertanto raccomandati

- nel paziente ipoteso l'infusione di 30ml/Kg peso in boli di 500 ml da somministrare entro 30 minuti fino ad un massimo di 60 ml/Kg con monitoraggio continuo della risposta emodinamica e della diuresi.

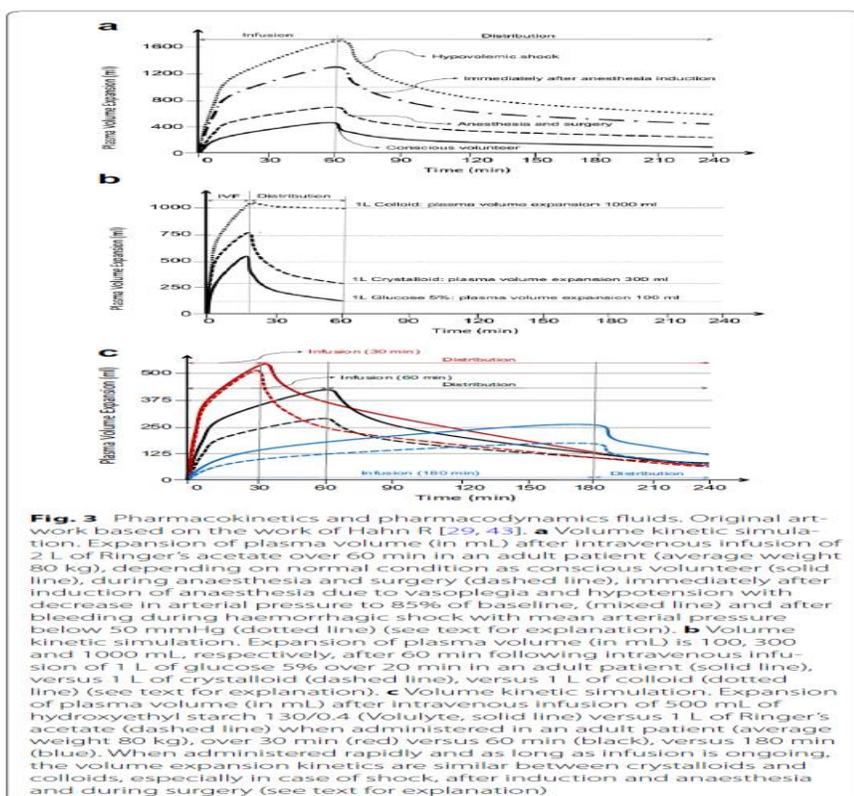
PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08	ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Pag. 24 di 126

- Nel paziente normoteso 500 ml di soluzione cristalloide in 30-60 minuti e successiva rivalutazione dovrebbe essere sufficiente.

Considerando che la quantità e la velocità dei liquidi infusi è elevata e che molto spesso si verificano fenomeni di sovraccarico del ventricolo sinistro, **la risposta alla rianimazione con fluidi** deve sempre essere valutata sia in termini di efficacia (miglioramento PA, perfusione periferica) che in termini di complicanze, in particolare respiratorie.

La reattività ai fluidi indica una condizione in cui il paziente risponderà alla somministrazione di liquidi in modo significativo con aumento della gittata sistolica e/o della gittata cardiaca. Molti studi hanno però dimostrato che la reattività ai fluidi, che è condizione fisiologica normale, esiste solo nella metà dei pazienti che ricevono un *fluid challenge* in unità di terapia intensiva.

In base alla distribuzione dei liquidi nel corpo riportata nella tabella 2 è importante considerare l'aspetto farmacodinamico in quanto l'effetto di una data quantità di liquido sulla funzione polmonare dipende dalla permeabilità vascolare polmonare, dalle caratteristiche del paziente e del fluido infuso.



Tab. 2 Farmacodinamica e Farmacocinetica dei fluidi
a. Simulazione della distribuzione del volume. Espansione del volume plasmatico (in ml) dopo infusione endovenosa di 2 L di Ringer acetato in 60 min in un paziente adulto (peso medio 80 kg), a seconda delle condizioni normali come volontario cosciente, durante l'anestesia e l'intervento chirurgico, subito dopo induzione dell'anestesia a causa di vasoplegia e ipotensione con diminuzione della pressione arteriosa all'85% del valore basale e dopo sanguinamento durante shock emorragico con pressione arteriosa media inferiore a 50 mmHg.
b. Simulazione della distribuzione del volume. L'espansione del volume plasmatico (in ml) è 100, 300 e 1000 ml, rispettivamente, dopo 60 minuti dall'infusione endovenosa di 1 L di glucosio 5% in 20 min in un paziente adulto), a confronto con 1 L di cristalloide e con 1 L di colloide .
c. Simulazione della distribuzione del volume. Espansione di volume plasmatico (in ml) dopo infusione endovenosa di 500 ml di amido idrossietilico 130/0.4 (Volulyte) contro 1 L di Ringer acetato quando somministrato in un paziente adulto (media peso 80 kg), oltre 30 min (rosso) rispetto a 60 min (nero), rispetto a 180 min (blu). Quando somministrato rapidamente e finché l'infusione è in corso, la cinetica di espansione del volume è simile tra cristalloidi e colloidi, soprattutto in caso di shock, dopo induzione e anestesia e durante l'intervento.

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 25 di 126

Nella tabella 3 è possibile evidenziare le fasi di somministrazione dei fluidi in base allo stato clinico del paziente che sono identificate con l'acronimo ROSE (**R**esuscitation, **O**ptimization, **S**tabilisation, **E**vacuation).

Tab. 3 Il concetto "ROSE" per evitare il sovraccarico di liquidi. Adattato da Malbrain ⁶⁶

	Resuscitation	Optimization	Stabilization	Evacuation
Hit sequence	First hit	Second hit	Second hit	Third hit
Time frame	Minutes	Hours	Days	Days to weeks
Underlying mechanism	Inflammatory insult	Ischaemia and reperfusion	Ischaemia and reperfusion	Global increased permeability syndrome
Clinical presentation	Severe shock	Unstable shock	Absence of shock or threat of shock	Recovery from shock, possible global increased permeability syndrome
Goal	Early adequate goal-directed fluid management	Focus on organ support and maintaining tissue perfusion	Late conservative fluid management	Late goal-directed fluid removal (de-resuscitation)
Fluid therapy	Early administration with fluid boluses, guided by indices of fluid responsiveness	Fluid boluses guided by fluid responsiveness indices and indices of the risk of fluid administration	Only for normal maintenance and replacement	Reversal of the positive fluid balance, either spontaneous or active
Fluid balance	Positive	Neutral	Neutral to negative	Negative
Primary result of treatment	Salvage or patient rescue	Organ rescue	Organ support (homeostasis)	Organ recovery
Main risk	Insufficient resuscitation	Insufficient resuscitation and fluid overload (e.g. pulmonary oedema, intra-abdominal hypertension)	Fluid overload (e.g. pulmonary oedema, intra-abdominal hypertension)	Excessive fluid removal, possibly inducing hypotension, hypoperfusion, and a "Fourth hit"

Nella fase iniziale, di solito durante le prime 3-6 ore dall'inizio della terapia, l'infusione di fluidi è somministrata in modo comune secondo una strategia di gestione precoce, adeguata e finalizzata al raggiungimento/mantenimento della stabilizzazione. Le modalità di somministrazione dei fluidi in questa fase iniziale sono state oggetto di un grande dibattito. Nello studio di Rivers et al. una gestione dei fluidi basata su protocollo chiamata *Early Goal Direct Therapy (EGDT)* è associata a una significativa riduzione della mortalità rispetto alle cure standard. Da questa pubblicazione, benefici di risultato simili sono stati riportati in oltre 70 studi controllati osservazionali e randomizzati che comprendono oltre 70.000 pazienti. Di conseguenza, L'EGDT è stato incorporato come un "pacchetto di rianimazione" nelle prime 6 ore di gestione della sepsi adottate dalla SCC. In quanto tale, è stato diffuso a livello internazionale come standard di cura per la gestione precoce della sepsi. Recentemente, tre grandi studi (ProCESS, ARISE e ProMISe, pur segnalando la più bassa mortalità per sepsi di tutti i tempi, non hanno mostrato alcun miglioramento nei risultati con EGDT, mettendo in evidenza che piuttosto che infondere una quantità di fluido predefinita, **l'obiettivo dovrebbe essere individualizzato per ogni paziente, sulla base della valutazione della necessità di liquidi e delle condizioni di pre-morbilità del paziente.**

In questa fase, su base individuale per ogni paziente, cerchiamo di trovare una risposta alla prima domanda: *"Quando iniziare la terapia fluida?"*

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDPTA/23/08		Pag. 26 di 126

Nella fase iniziale dello shock settico, **Resuscitation**, rispondere alla domanda è facile: la somministrazione dei fluidi aumenterà significativamente l'output cardiaco in quasi tutti i casi, ma, dopo i primi boli di fluido, la probabilità di mancata risposta al precarico è alta. Pertanto, in questa fase, la somministrazione del fluido dovrebbe essere condizionata dalla positività degli indici e dei test che prevedono la risposta all'infusione di liquido.

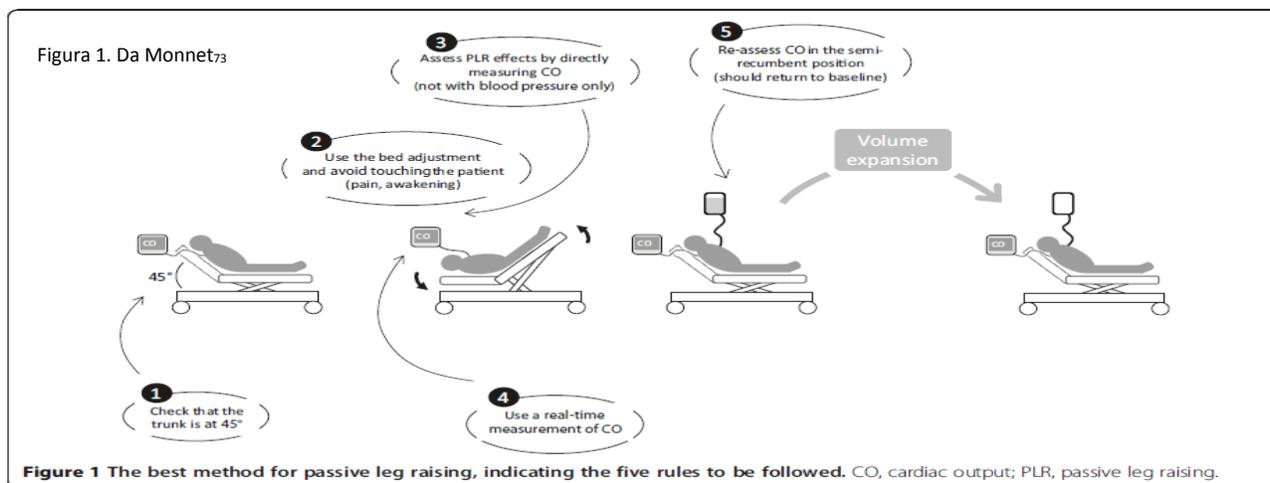
Il principio di questi indici/test è quello di osservare l'effetto sulla gittata cardiaca dovuto a cambiamenti nel precarico cardiaco sia spontaneamente indotto durante la ventilazione meccanica o provocato da alcune manovre.

Se la *fluid challenge* è stata a lungo praticata su raccomandazioni delle LLGG sullo shock settico, è altrettanto vero che l'infusione massiva di liquidi è un atto irreversibile che necessita di manovre che possano prevedere la risposta all'infusione di liquidi. Tra queste il **test di sollevamento passivo delle gambe** (PLR) che imita la somministrazione di liquidi, è stato ampiamente studiato ed è ora raccomandato da SSC.

Infatti, il PLR è un test che predice se la gittata cardiaca aumenterà con l'espansione del volume. Trasferendo un volume di circa 300 ml di sangue venoso dalla parte inferiore del corpo verso il cuore destro, il PLR imita un *fluid challenge*.

Il PLR si esegue ponendo il paziente in posizione semi-seduta con angolo di inclinazione di 45° e quindi sdraiato, lasciando le gambe adagiate sul lettino (vedi figura 1). Si misura la gittata cardiaca e non solo la variazione della pressione arteriosa periferica in quanto quest'ultimo dato non si correla univocamente con la variazione della gittata cardiaca ma anche con la compliance arteriosa e la propagazione dell'onda pressoria. Un incremento del 10% dello stroke volume e/o della gittata cardiaca è quanto avviene nella norma, al di sopra di tale valore il test depone per elevato rischio di sintomi di sovraccarico. Altro fattore da considerare è che eventuali sintomi che dovessero comparire regrediscono entro 1 minuto da quando il paziente è sistemato in posizione seduta. Un terzo fatto che rende forte la raccomandazione ad eseguire la PLR è dettato dalla facilità di ottenere il valore della gittata cardiaca tramite una ecocardiografia transtoracica o transesofagea al letto del paziente ovvero, se il paziente è intubato, misurando le variazioni di anidride carbonica di fine espirazione che riflettono i cambiamenti nella gittata cardiaca in corso di ventilazione meccanica. Peraltro, è fortemente consigliato misurare i valori di gittata cardiaca anche quando il paziente è tornato nella posizione iniziale, semiortopnoica.

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 27 di 126



Un altro test che è di facile esecuzione e che fornisce una risposta attendibile è il test di occlusione di fine espirazione, che può essere effettuato nei pazienti in ventilazione meccanica e che possono tollerare un'apnea di 15 secondi. Si tralascia in questo capitolo la descrizione della tecnica, in quanto tale misurazione si può eseguire solo nei pazienti intubati, così come per altri test che utilizzano le modifiche del precarico cardiaco indotto dalla ventilazione meccanica.

Le alterazioni respiratorie della pressione del polso e della gittata sistolica, o del diametro delle vene cave sono limitati perché non possono essere utilizzati in molti pazienti per le condizioni critiche in cui vertono.

NB: Poiché sintomi quali tosse, dispnea, dolore possono attivare una risposta adrenergica che interferisce con la misurazione della gittata cardiaca, è bene attuare tutte le accortezze al fine di evitare tali sintomi. Ad esempio, le gambe possono essere sollevate con l'ausilio del lettino senza doverle toccare provocando dolore, se presente catarro, aspirarlo prima di effettuare il test, ecc). Se la frequenza cardiaca aumenta senza significato è bene sospettare una scarica adrenergica che abbia determinato il sintomo ed alterato il risultato del test.

L'**ottimizzazione** è la seconda fase che occorre nelle prime ore e si riferisce alla gestione dell'ipoperfusione e dell'ischemia: in questa fase è necessario porsi la domanda "*quando interrompere l'infusione di liquidi?*"

Quando gli indici di reattività ai fluidi diventano negativi, allora dobbiamo fermare l'infusione; tra i sintomi che depongono per sovraccarico di liquidi infusi, l'edema polmonare è quello che generalmente si manifesta per primo.

Come per gli antibiotici, la durata della terapia fluidica deve essere il più breve possibile e il volume di liquidi infusi, deve essere ridotto quando lo shock viene risolto.

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 28 di 126

La **stabilizzazione** segue la fase di ottimizzazione e si manifesta nei giorni successivi al primo trattamento. La domanda cui rispondere in questa fase è *“quando iniziare la rimozione dei liquidi?”*. Questa fase si distingue dalle precedenti in quanto il paziente ha una normale volemia e pressione arteriosa e di conseguenza un riempimento capillare adeguato. La fluidoterapia in questa fase ha lo scopo di mantenere e/o correggere il bilancio idrico, compensando il fabbisogno del paziente e preservando quindi le funzioni di organi ed apparati. Da tenere presente che **nei pazienti settici un bilancio costantemente positivo è associato ad una più alta mortalità**.

In base a queste considerazioni quindi i liquidi di mantenimento devono essere somministrati esclusivamente per coprire le perdite giornaliere e, qualora al paziente sia già fornito il fabbisogno giornaliero di acqua, glucosio elettroliti con nutrizione enterale/parenterale e/o soluzioni farmaceutiche, i liquidi di mantenimento dovranno essere sospesi.

Dopo questa fase il paziente può raggiungere la stabilizzazione clinica con l'eliminazione dei liquidi in eccesso, precedentemente somministrati, oppure, come spesso accade nei pazienti critici, andare incontro ad imbibizione del terzo spazio dovuto ad un globale aumento della permeabilità capillare. In entrambi i casi questa fase è denominata di **Evacuazione** o *“de-resuscitation”* e si riferisce alla rimozione tardiva dei liquidi infusi durante la prima fase (EGDT) ed alla gestione mirata e conservativa dei liquidi. In questa fase la rimozione dei liquidi somministrati durante la EGDT avviene in modo *“aggressivo”* utilizzando diuretici e, se occorre, anche l'ultrafiltrazione. È caratterizzato quindi dalla sospensione delle terapie invasive e da una transizione ad un bilancio idrico negativo.

La gestione tardiva dei liquidi ha lo scopo di evitare ulteriore sovraccarico di liquidi. Un recente studio ha dimostrato che due giorni consecutivi di bilancio negativo ha un forte valore predittivo positivo ed indipendente sulla sopravvivenza.

In questa fase quindi ci dobbiamo domandare *“quando interrompere l'infusione dei liquidi?”* al fine di trovare il giusto equilibrio tra i benefici dovuti alla riduzione dell'accumulo di liquidi ed edema tissutale nel secondo e terzo spazio ed il rischio di ipoperfusione per la rimozione sproporzionata dei liquidi. Per rispondere a questa domanda può essere ancora utile misurare la reazione al precarico con la manovra del PLR, per cui se il test non modifica il precarico è ragionevole pensare che l'eliminazione dei liquidi in eccesso non determini una riduzione della gittata cardiaca.

È chiaro che il rischio è quello di provocare ipovolemia ed un ulteriore episodio di ipotensione ed ipoperfusione. In questa fase, qualora ci fosse la necessità di infondere liquidi, può essere utile utilizzare l'albumina in caso di ipoalbuminemia, che sembra avere un effetto positivo sull'integrità delle pareti vasali facilitando il bilancio negativo e riducendo così l'imbibizione tissutale e il rischio di nefrotossicità.

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 29 di 126

8.3.2.2. TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA

La corretta gestione della terapia antibiotica costituisce un passaggio fondamentale nella gestione del paziente critico con diagnosi di sepsi o shock settico, rappresentando uno dei principali elementi che ne condizionano la prognosi.

La somministrazione precoce di un trattamento antimicrobico appropriato costituisce uno degli interventi più efficaci per ridurre la mortalità nei pazienti con sepsi. La somministrazione di farmaci antimicrobici nei pazienti con sepsi o shock settico dovrebbe quindi essere sempre considerata come un'emergenza. L'imperativo di fornire antimicrobici nel più breve tempo possibile, tuttavia, deve essere equilibrato contro i potenziali danni associati alla somministrazione di antimicrobici non necessari a pazienti senza una vera infezione. Questi includono una serie di eventi avversi come reazioni allergiche o di ipersensibilità, danno renale, trombocitopenia, infezione da Clostridioides difficile e insorgenza di resistenza antimicrobica.

La accurata diagnosi di sepsi è tuttavia spesso problematica in relazione a quadri clinici non chiari nell'immediato ed alcuni quadri clinici ascrivibili inizialmente a cause di origine infettiva possono poi rivelarsi essere di altra natura. La necessità di impostare una terapia antimicrobica in regime di urgenza deve quindi sempre essere ricondotta ad una corretta analisi del caso clinico, della probabilità che sia sostenuto da una causa infettiva e dalla gravità del quadro di presentazione.

I dati di letteratura documentano che la riduzione di mortalità in relazione alla somministrazione precoce di terapia antimicrobica risulta più evidente nei pazienti con shock settico rispetto a quelli con quadri settici ma senza shock. Va notato che molti di questi studi sono analisi osservative e quindi a rischio di molteplici possibili bias, dovuti a dimensioni del campione insufficienti, aggiustamento del rischio inadeguato, progettazione dello studio, differenti tempistiche di inizio di terapia antimicrobica. Nei pazienti con sepsi senza la presenza di shock, l'associazione tra mortalità e tempo di inizio della terapia antibiotica risulta decisamente meno consistente. Sempre studi osservazionali tuttavia suggeriscono un aumento di mortalità laddove il riconoscimento del quadro clinico di sepsi possa tardare di 3-5 h. Come indicato nelle recenti linee guida sulla Survival Sepsis Campaign del 2021, la terapia antimicrobica dovrebbe essere iniziata nei pazienti con possibile quadro di sepsi, sebbene senza shock, appena tale diagnosi sia disponibile e comunque non oltre le tre ore dal primo sospetto di sepsi, se tale sospetto sussiste anche successivamente.

Indicazione A

TIMING INIZIO TERAPIA ANTIMICROBICA

Come indicato nelle recenti linee guida sulla Survival Sepsis Campaign del 2021 (**Tabella 1**):

- **A1) Viene raccomandato (STRONG RECOMMENDATION) che l'inizio della terapia antimicrobica avvenga immediatamente e comunque non oltre l'intervallo di una ora, nei pazienti con potenziale shock settico. Anche nei pazienti con una diagnosi confermata o molto probabile di sepsi, nelle stesse linee guida viene raccomandato (STRONG RECOMMENDATION) di iniziare la terapia antibiotica immediatamente.**
- **A2) Nei pazienti con possibile quadro di sepsi, senza evidenza di shock, viene invece individuata la possibilità di condurre i necessari accertamenti diagnostici, continuando una ininterrotta osservazione clinica, al fine di stabilire nel contesto**

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 30 di 126

di una tempistica di 3 ore, se necessario iniziare la terapia antimicrobica o se invece possibile posticiparne l'inizio.

- **A3). Nei pazienti con diagnosi confermata o sospetta per meningite batterica le evidenze di letteratura indicano la necessità di iniziare la terapia antimicrobica precocemente entro la prima ora (Tabella 2).**

Indicazione B. Diagnostica Microbiologica

Nel contesto della Sepsis e dello Shock Settico, le attuali procedure di "Fast microbiology" possono certamente essere di fondamentale sostegno nel confermare la diagnosi di infezione e di guidare verso una terapia antimicrobica fin dall'inizio mirata (VEDI CAPITOLO DIAGNOSTICA MICROBIOLOGICA).

Indicazione C. Procalcitonina

Sempre nell'ambito dei possibili supporti diagnostici, nelle linee guida della Survival Sepsis Campaign 2021, viene sconsigliato l'uso della Procalcitonina per decidere se iniziare o meno la terapia antimicrobica. Il suo utilizzo è invece utile, nei pazienti con sepsi e shock settico, per valutare la risposta alla terapia antibiotica impostata e per guidare la durata o la sospensione della terapia. Vi è evidenza in letteratura che gli algoritmi basati sull'utilizzo della procalcitonina siano molto utili nel ridurre la durata della terapia antibiotica. Tali approcci, su larga scala, sono risultati sicuri, efficaci e significativamente associati ad una riduzione dell'utilizzo di antimicrobici.

Secondo quanto indicato nelle Linee Guida della Survival Sepsis Campaign del 2021:

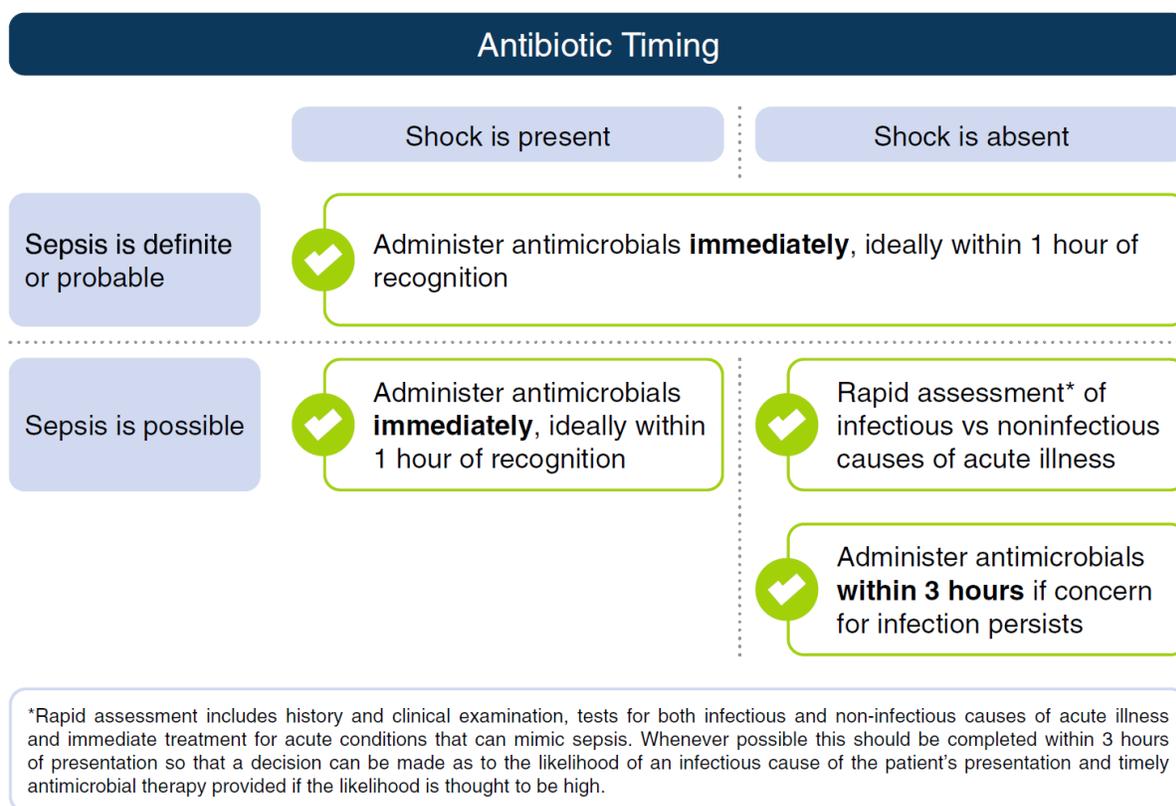
C1) Per gli adulti con una diagnosi iniziale di sepsi o shock settico e un adeguato controllo del focolaio infettivo in cui la durata ottimale della terapia non sia chiara, viene consigliato di utilizzare la procalcitonina oltre alla valutazione clinica per decidere quando sospendere gli antimicrobici rispetto alla sola valutazione clinica. Tuttavia a commento viene indicata come "Raccomandazione debole con qualità della evidenza scientifica molto bassa".

Indicazione D. β -D-glucano

L'utilizzo di biomarcatori, come il β -D-glucano, è consigliato nei pazienti con sepsi e shock settico che presentano fattori di rischio per infezione fungina, per valutare la risposta alla terapia impostata e per guidarne la durata o l'eventuale sospensione. (1-3) β -D -Glucano è un componente della parete di Candida spp. e di altre specie fungine. La sua utilità come strumento diagnostico precoce è stata ampiamente dimostrata in numerosi studi, in particolare nel paziente ematologico. Vi è crescente evidenza in letteratura che tale biomarcatore sia affidabile anche nei pazienti ricoverati in Terapia Intensiva.

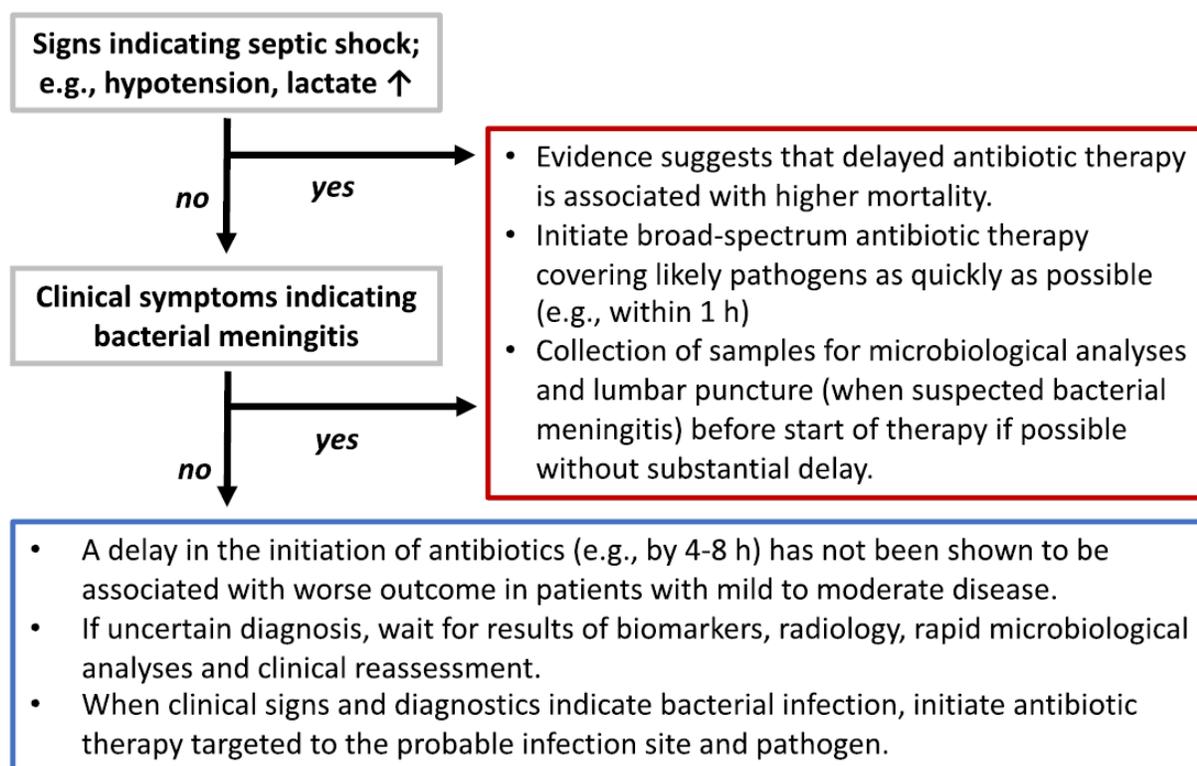
PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDPTA/23/08		Pag. 31 di 126

TABELLA 1. Raccomandazioni sul timing di somministrazione della terapia antimicrobica



PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDPA/23/08		Pag. 32 di 126

TABELLA 2. Approccio suggerito per la terapia antibiotica precoce o ritardata nei pazienti che si presentano al pronto soccorso con sospetta infezione batterica.



PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDТА/23/08		Pag. 33 di 126

Indicazione E SCELTA DELLA TERAPIA ANTIMICROBICA

La scelta della terapia antibiotica, non potendosi inizialmente basare su dati microbiologici definitivi, deve tenere innanzitutto in considerazione quale sia il focolaio infettivo più probabile o confermato (terapia empirico-ragionata): questo passaggio rappresenta un punto chiave per l'appropriatezza della scelta. L'obiettivo della terapia sarà quindi quello di ottenere una attività ad ampio spettro che comprenda tutti i possibili patogeni responsabili della sepsi/shock settico a partenza da quel determinato focolaio infettivo. La adeguatezza della terapia antimicrobica impostata e la risposta clinica dipendono anche da fattori più propriamente legati al paziente come ad esempio (**Tabella 3**):

- La presenza di fattori di rischio per microrganismi multi-antibiotico-resistenti
- La presenza di fattori di rischio per infezioni fungine
- Il suo assetto immunitario
- La presenza di comorbidità
- Terapie antibiotiche pregresse
- Insufficienze d'organo acute o croniche (tra queste la presenza di insufficienza renale acuta o cronica) che richiedano adeguamento di corrette posologie.

La sede anatomica del focolaio infettivo condiziona sicuramente la scelta della terapia antimicrobica in funzione del grado di penetrazione dei farmaci in quella sede.

Importante è anche poter valutare se si tratta di infezione contratta in comunità o in ambiente nosocomiale, per le relative implicazioni legate a considerazioni di possibile antibiotico resistenza e conoscenze della epidemiologia locale.

In particolare, ove sussistano fattori di rischio per microrganismi multiresistenti è suggerito, ove necessario, avvalersi della consulenza dell'Infettivologo per la scelta della terapia più appropriata. Inoltre, oltre a microrganismi di natura batterica, vanno considerati anche germi atipici, virus e funghi se ritenuti potenzialmente implicati nel processo infettivo.

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 34 di 126

TABELLA 3. Fattori di rischio per differenti tipi di patogeni e tipologia del paziente.

MRSA (Methicillin Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>)	<ol style="list-style-type: none"> 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 30-90 gg, in particolare con fluorochinolonici e cefalosporine) 5. residente in long-term care facility o carcere o ricovero negli ultimi 12 mesi 6. contatto stretto con persone colonizzate da MRSA 7. immunodepressi 8. tossicodipendenza
ESBL (Extendend Spectrum Beta-lactamase)	<ol style="list-style-type: none"> 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 fluorochinolonici, cefalosporine) 4. Catetere vescicali a permanenza 5. PEG
Pseudomonas aeruginosa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pregressa colonizzazione e/o infezione da <i>P. aeruginosa</i> (negli ultimi 12 mesi) 2. Multipli cicli di terapia antibiotica (almeno 5 giorni negli ultimi 30 in particolare con FQ) 3. Anatomia polmonare sovvertita con infezioni ricorrenti (es: bronchiectasie) 4. Fibrosi cistica 5. Prolungato utilizzo della terapia steroidea (> 6 settimane) 6. Diabete mellito non controllato/scompenso diabetico e/o piede diabetico 7. Catetere vescicale a permanenza 8. Età avanzata (> 80 anni)
Candidemia	<ol style="list-style-type: none"> 1. immunocompromissione (neutropenia, chemioterapia, trapianto di organo o di midollo, diabete mellito, insufficienza epatica cronica, insufficienza renale cronica) 2. portatore di device vascolari invasivi (catetere per emodialisi; catetere venoso centrale) 3. nutrizione parenterale totale 4. pancreatite necrotizzante 5. recente intervento di chirurgia maggiore, soprattutto addominale 6. prolungata somministrazione di antibiotici ad ampio spettro 7. prolungato ricovero in ospedale (in particolare in terapia intensiva) 8. recente infezione fungina e colonizzazione multi-sito
Definizione di Immunodepresso	<ol style="list-style-type: none"> 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/mmc)

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 35 di 126

Indicazione E. Fattori di rischio per microrganismi multi-antibiotico resistenti.

Nella impostazione della terapia antimicrobica nel paziente con diagnosi sospetta o certa di sepsi/shock settico, è importante analizzare la presenza di fattori di rischio per microrganismi caratterizzati da:

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

Laddove sussista una elevata probabilità che il processo infettivo sia sostenuto da un microrganismo MDR (**Tabella 4**), può essere indicato il ricorso a una terapia di combinazione, che possa idealmente basarsi sulla conoscenza dell'epidemiologia locale per ridurre il rischio di una terapia empirica non adeguata. La terapia di combinazione è una terapia antibiotica caratterizzata dalla associazione di due o più molecole attive verso lo stesso microorganismo noto o sospetto, con l'obiettivo di accelerare la clearance del microorganismo piuttosto che di ampliare lo spettro di copertura (ad esempio: piperacillina/tazobactam associata ad un aminoglicoside per patogeni Gram negativi). Generalmente tale approccio comprende antibiotici appartenenti a classi farmacologiche differenti e quindi dotati di diverso meccanismo di azione. È stato dimostrato che nel paziente settico con fattori di rischio per germi multi-resistenti la terapia di combinazione sia associata ad una miglior prognosi; sebbene le evidenze scientifiche siano ancora limitate, è giustificato il ricorso ad una terapia di combinazione in quadri clinici di maggiore complessità, soprattutto in presenza di fattori di rischio per germi Gram negativi MDR. I fattori di rischio per germi MDR devono essere valutati considerando il quadro clinico del paziente e l'epidemiologia locale; i dati di epidemiologia locale richiedono un aggiornamento periodo (non superiore ad una volta/anno) relativo alle colonizzazioni da germi MDR e alla tipizzazione fenotipica degli stessi.

Secondo quanto riportato nelle linee guida della Survival Sepsis Campaign del 2021:

E1) Nei pazienti ad alto rischio di aver contratto una infezione causata da microrganismi MDR, viene consigliato di utilizzare due agenti attivi su patogeni Gram-negativi per aumentare la probabilità di una terapia adeguata. La terapia con due farmaci potenzialmente attivi sui Gram negativi diviene estremamente indicata nei pazienti ad alto rischio di microrganismi resistenti che presentano un quadro clinico di gravità, in particolare se con shock settico. Tuttavia a commento viene indicata come "Raccomandazione debole con qualità della evidenza scientifica molto bassa".

E2) Nei pazienti a basso rischio di aver contratto una infezione causata da microrganismi MDR, viene consigliato di utilizzare una monoterapia, poiché non vi sarebbero vantaggi apparenti nell'utilizzo di due agenti a fronte di un aumento del rischio di effetti indesiderati associati alla terapia di combinazione, inclusa aumento di possibile tossicità diretta, infezione da Clostridioides difficile e sviluppo di antibiotico-resistenza. Tuttavia a commento viene indicata come "Raccomandazione debole con qualità della evidenza scientifica molto bassa".

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 36 di 126

E3) Per gli adulti con sepsi o shock settico, si consiglia di non utilizzare la doppia terapia anti Gram-negativi una volta che l'agente patogeno e le sue sensibilità antimicrobiche siano note. Anche tale affermazione viene indicata come una "Raccomandazione debole con qualità della evidenza scientifica molto bassa".

TABELLA 4. Fattori di rischio per resistenza antimicrobica [modificata]

Caratteristiche di base del paziente

Età > 65 anni	
DM (diabete mellito)	
BPCO	
Uso di corticosteroidi	
Immunosoppressione o patologia ematologica	
Neutropenia	
Neoplasia	
Trapianto d'organo solido	
Insufficienza renale cronica in trattamento dialitico	

Caratteristiche acquisite del paziente

Recente o prolungata (>2 settimane) ospedalizzazione	
Residenza in lungodegenza o istituto riabilitativo	
Recente chirurgia o trauma	
Recente ricovero in ambiente intensivo	
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 devices a permanenza	catetere vescicale, PEG o digiunostomia, CVC o devices intravascolari, SNG
Ventilazione meccanica	

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 37 di 126

Indicazione F. Fattori di rischio per Staphylococcus aureus resistente a Meticillina (MRSA).

L'incidenza di MRSA varia a seconda delle varie regioni (ampia variabilità in Europa con alta incidenza in Italia) e dalle caratteristiche correlate al paziente. I fattori di rischio correlati al paziente per MRSA includono una precedente infezione o colonizzazione da MRSA, recenti terapie antibiotiche per via endovenosa, storia di infezioni cutanee ricorrenti o ferite croniche, presenza di dispositivi invasivi, emodialisi, recenti ricoveri ospedalieri e gravità della malattia

La decisione di includere un antibiotico attivo contro MRSA in un regime di trattamento empirico per la sepsi e lo shock settico dipende dai seguenti fattori:

- (a) la probabilità che l'infezione del paziente sia causata da MRSA
- (b) il rischio di danno associato alla sospensione di un trattamento per MRSA in un paziente con MRSA
- (c) il rischio di danno associato ad un trattamento con antimicrobici attivi contro MRSA in un paziente senza MRSA

Secondo quanto riportato dalle Linee Guida della Survival Sepsis Campaign del 2021:

F1) Per adulti con sepsi o shock settico ad alto rischio di infezione sostenuta da MRSA viene consigliato di utilizzare antimicrobici con attività anti- MRSA rispetto all'utilizzo di antimicrobici privi di attività anti-MRSA (affermazione indicata come "Best Practice statement")

F2) Per adulti con sepsi o shock settico con basso rischio di infezione sostenuta da MRSA viene sconsigliato di utilizzare antimicrobici con attività anti-MRSA. Tale affermazione viene indicata come una "Raccomandazione debole con qualità della evidenza scientifica molto bassa".

Indicazione G. Terapia antifungina.

La sepsi e lo shock settico causati da infezioni fungine sono per la gran parte osservati in pazienti degenti in Terapia Intensiva e sono associati ad esito infausto. Alcuni studi osservazionali hanno suggerito che il precoce inizio di una appropriata terapia antifungina può essere associato a una riduzione della mortalità, tuttavia questi studi non dimostrano una relazione causale tra la terapia antimicotica e l'esito, né chiariscono il ruolo della tempistica di inizio del trattamento e altri studi non sono riusciti a dimostrare questa associazione.

Mentre i pazienti con sepsi o shock settico potrebbero non riscontrare un beneficio generale dall'inizio di terapia antifungina in empirico, alcuni pazienti con particolari fattori di rischio per infezioni fungine potrebbero trarne vantaggio, per esempio pazienti con neutropenia febbrile che non riuscissero a sfebbrare dopo 4-7 giorni di terapia antibatterica ad ampio spettro sono ad aumentato rischio di contrarre malattie fungine. In generale, la decisione di iniziare la terapia antimicotica empirica dipende dal tipo e dal numero di fattori di rischio, insieme all'epidemiologia locale per quanto riguarda le infezioni fungine.

Di conseguenza, secondo le Linee Guida della Survival Sepsis Campaign del 2021 viene indicato:

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 38 di 126

G1) Per gli adulti con sepsi o shock settico ad alto rischio di infezione fungina, viene consigliato di utilizzare la terapia antimicotica empirica piuttosto che nessuna terapia antimicotica. Tale affermazione viene indicata come una "Raccomandazione debole con qualità della evidenza scientifica bassa".

G2) Per gli adulti con sepsi o shock settico a basso rischio di infezione fungina, viene espresso parere sfavorevole contro l'uso empirico della terapia antimicotica. Tale affermazione viene indicata come una "Raccomandazione debole con qualità della evidenza scientifica bassa".

Indicazione H. Terapia antivirale.

Nelle linee guida della Survival Sepsis Campaign 2021 non sono state date indicazioni alla terapia antivirale, rimandando alle linee guida specifiche e alle recenti evidenze di letteratura sulla Pandemia da SARS CoV-2.

Mentre non sembra esserci alcun effetto complessivo degli inibitori della neuraminidasi sulla mortalità nei pazienti con polmonite correlata ad influenza, tuttavia vi potrebbe essere un effetto quando tali farmaci venissero somministrati precocemente nel corso della malattia.

Indicazione I. Modalità di somministrazione e la posologia dei farmaci antibiotici prescritti nel paziente con sepsi e shock settico.

Nell'impostazione della terapia antimicrobica la scelta della modalità di somministrazione e della posologia rivestono una rilevante importanza così come la scelta dello spettro di attività antibiotica. Nella scelta della terapia antimicrobica devono essere attentamente valutate le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche come, ad esempio, la tempo-dipendenza o concentrazione-dipendenza, le capacità della singola molecola di raggiungere il sito di infezione identificato o sospetto. Inoltre, si deve tenere conto delle proprietà specifiche dei farmaci antibiotici come ad esempio la stabilità della molecola una volta ricostituita e possibilità di utilizzo in infusione prolungata o continua se necessario.

Debbono inoltre essere considerate le caratteristiche del paziente settico come la variazione dei volumi di distribuzione fluidici intra ed extravascolari, della clearance renale, della necessità di utilizzo di metodiche sostitutive della funzione renale, della funzionalità epatica metabolica ed escretoria che, singolarmente o più spesso associate, possono essere responsabili di sottodosaggio, con conseguente fallimento terapeutico e selezione di ceppi antibiotico-resistenti, o di sovradosaggio, con il rischio di tossicità.

Per quanto riguarda gli antibiotici beta-lattamici, questi possono essere soggetti a rilevanti modifiche dei loro parametri farmacocinetici nel setting della sepsi e dello shock settico con conseguente rischio di raggiungere concentrazioni sub-terapeutiche. La modalità di infusione endovenosa prolungata di antimicrobici beta lattamici, sia tramite infusione estesa (antibiotico somministrato per una durata almeno equivalente alla metà dell'intervallo fra le varie dosi) o come infusione continua, in alternativa alla somministrazione intermittente (infusione ≤ 30 min), si traduce in una prolungata e sostenuta concentrazioni di beta-lattamici che si allineano con le proprietà farmacodinamiche di questi farmaci.

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 39 di 126

L'infusione prolungata è un intervento fattibile se risulta presente un idoneo accesso vascolare e se risultano disponibili le adeguate risorse per garantire che il beta-lattamico venga infuso per la durata necessaria. La somministrazione di una dose da carico iniziale di antibiotico prima dell'inizio della infusione prolungata è essenziale per evitare ritardi nel raggiungimento delle concentrazioni efficaci di beta-lattamici. Altrettanto importante è tenere in considerazione anche la stabilità del farmaco nel tempo (alcuni beta lattamici come ad esempio i carbapenemi, hanno stabilità limitata rispetto ad altri). Alla luce delle evidenze dalla letteratura, le Linee Guida della Survival Sepsis Campaign del 2021 indicano:

I1) Per gli adulti con sepsi o shock settico, viene consigliata la somministrazione di beta lattamici in modalità di infusione prolungata/continua dopo la somministrazione di un bolo iniziale (Raccomandazione debole, qualità delle evidenze scientifiche moderata).

Il raggiungimento del target terapeutico è un elemento fondamentale per la correttezza della terapia antibiotica (empirica o mirata). Tale obiettivo può essere realizzato attraverso la applicazione di principi di farmacocinetica e farmacodinamica (PK/PD) piuttosto che il rispetto delle raccomandazioni di dosaggio fornite nelle informazioni sul prodotto dal produttore. Il raggiungimento del target terapeutico può a sua volta essere verificato attraverso il monitoraggio diretto dei livelli plasmatici di farmaci o Therapeutic Drug Monitoring (TDM), che virtualmente, laddove fosse disponibile un moderno Servizio di Farmacologia Clinica, potrebbe essere disponibile per la maggior parte degli antimicrobici e degli antifungini. Sono disponibili pochi studi che confrontano la validità clinica di una terapia antibiotica guidata da TDM rispetto alla terapia antibiotica classica, ma il monitoraggio diretto dei livelli plasmatici dei farmaci può rappresentare un ausilio importante nelle mani del clinico, soprattutto nel paziente critico dove le variabili che possono modificare la concentrazione degli antibiotici sono maggiori (aumentato volume di distribuzione, alterata clearance renale, necessità di trattamenti extracorporei di emofiltrazione e assorbimento, la presenza di supporto meccanico al circolo).

Indicazione M. Criteri di de-escalation della terapia antimicrobica.

I pazienti critici con sepsi o shock settico necessitano di un tempestivo trattamento antibiotico ad ampio spettro o una terapia di combinazione nel sospetto di infezioni da microrganismi multi antibiotico resistenti. Tuttavia, la esposizione, a maggior ragione se prolungata, alla terapia antimicrobica e pertanto tutti gli sforzi per ridurre sia il numero di antibiotici somministrati sia lo spettro della loro attività, sono strategie importanti nei pazienti con sepsi e shock settico.

In un corretto programma di stewardship antibiotica, la terapia empirica ad ampio spettro, soprattutto nel paziente critico in shock settico, dovrebbe essere "de-escalata" il prima possibile, sospendendo farmaci non necessari nella terapia di combinazione e restringendo lo spettro di azione di farmaci attivi sul microrganismo isolato. Questo approccio consentirebbe la riduzione del rischio di selezione di ceppi multiresistenti e di colonizzazione da tali microrganismi. Pertanto, appena risultasse disponibile l'isolamento microbiologico con il profilo di sensibilità, occorre semplificare la terapia antibiotica, soprattutto se il quadro clinico, gli indici di flogosi e i biomarcatori risultino in miglioramento.

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 40 di 126

La de-escalation antimicrobica dovrebbe idealmente essere fatta il prima possibile e la corretta e precoce applicazione delle tecniche di diagnostica microbiologica rapida (Fast Microbiology) possono facilitare questo processo e ottimizzare i tempi di de-escalation della terapia antimicrobica.

Secondo le evidenze dalla letteratura, le Linee Guida della Survival Sepsis Campaign del 2021 indicano:

M1) Per gli adulti con sepsi o shock settico, viene consigliata una valutazione clinica quotidiana per attuare la de-escalation della terapia antimicrobica, piuttosto che basarsi su durate preordinate di terapia a prescindere dalla rivalutazione quotidiana mirata alla de-escalation (Raccomandazione debole, qualità delle evidenze scientifiche molto bassa).

La de-escalation è generalmente sicura e può offrire risparmi sui costi quando gli antibiotici non necessari vengono interrotti, e contribuire alla riduzione del rischio di resistenza antimicrobica, alla riduzione di tossicità e al contenimento degli effetti collaterali.

Indicazione N. Durata della terapia antimicrobica.

Sebbene non vi sia una chiara associazione fra durata della terapia antibiotica ed outcome, la durata delle terapie antibiotiche dovrebbe essere ottimizzata al fine di evitare possibili eventi avversi farmaco-relati, la selezione di germi multi-antibiotico resistenti e la comparsa di sovrainfezioni. Le terapie antibiotiche dovrebbero sicuramente essere sospese nel caso fosse stata esclusa la natura infettiva di un processo infiammatorio, tenendo conto che la sintomatologia febbrile e la conta leucocitaria possono essere alterate anche in assenza di patologie infettive in atto. Nel corso degli ultimi due decenni sono stati compiuti notevoli sforzi per chiarire la durata ottimale dell'antimicrobica terapia confrontando corsi "brevi" con quelli tradizionali ("più lunghi"). Ci sono dati da RCT per specifiche condizioni come polmonite, infezioni del tratto urinario, batteriemia e infezioni intraddominali (**Tabella 5**). In molti di tali studi le terapie di più breve durata risultavano altrettanto efficaci di quelle con durata maggiore, ed inoltre associate a minore incidenza di conseguenze negative. Tuttavia, ad oggi pochi studi si sono concentrati esclusivamente sui pazienti critici con sepsi o shock settico e la qualità complessiva delle evidenze è risultata piuttosto bassa. Per quanto riguarda i pazienti affetti da polmoniti associate a ventilazione meccanica (VAP), una recente meta-analisi ha evidenziato che una terapia più breve (7 giorni) paragonata ad una terapia prolungata (15 giorni) non espose ad aumentato rischio di recidiva dell'infezione e soprattutto riduceva significativamente la selezione di germi MDR; unica eccezione era rappresentata dalle VAP sostenute da infezioni da bacilli Gram negativi non fermentanti, dove la recidiva era più elevata, ma non vi era differenza in termini di mortalità. Questi dati risultano in linea con le attuali LG sulle polmoniti acquisite in Ospedale. Uno studio randomizzato monocentrico ha evidenziato che nelle infezioni intraddominali complicate, dopo accurato controllo della fonte infettiva, una terapia antibiotica di circa 4 giorni è risultata non inferiore all'effetto di una terapia della durata di oltre una settimana, anche nei pazienti più gravi con APACHE II maggiore di 20, su un outcome che prendeva in considerazione infezione della ferita, recidiva d'infezione intraddominale e mortalità a 30 giorni. Una recente meta-analisi di 13 studi condotti su pazienti con sepsi evidenziava che una durata di terapia antibiotica pari a 5-7 giorni non risultava associata ad un aumento di complicanze confrontata con pazienti trattati fino 21 giorni.

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 41 di 126

Secondo le evidenze dalla letteratura, le Linee Guida della Survival Sepsis Campaign del 2021 indicano:

N1) Per gli adulti con una diagnosi iniziale di sepsi o shock settico, nei quali sia stato ottenuto un adeguato controllo del focolaio infettivo di partenza, viene consigliato di utilizzare una terapia antimicrobica di durata più breve rispetto ad una di durata più lunga (Raccomandazione debole, qualità delle evidenze molto bassa).

Una durata di terapia più prolungata andrebbe considerata quando il controllo del focolaio di partenza della infezione non è completo, se la terapia antibiotica iniziale non è stata appropriata, se sono coinvolti microrganismi multi-resistenti trattati con antibiotici dal profilo farmacologico subottimale e quando la sede di infezione non è facilmente raggiungibile dalle terapie in atto per ragioni di distribuzione tissutale. Inoltre, in caso di batteriemie complicate (ad esempio endocarditi, infezioni di protesi, batteriemie persistenti, evidenza di localizzazioni a distanza), in particolare se è presente un'infezione da *Staphylococcus aureus*, potrebbe essere necessario prolungare il trattamento antibiotico anche oltre le 6 settimane. Lo stesso si dovrebbe verificare in caso di un'infezione invasiva da *Candida* ove la durata della terapia antifungina non può essere inferiore alle 2 settimane dalla negativizzazione delle emocolture. Anche in presenza di pazienti neutropenici, la terapia antimicrobica potrebbe essere proseguita fino al ripristino di un valore normale di globuli bianchi. Allo stesso modo, per i pazienti immunodepressi (ad esempio i pazienti sottoposti a terapie immunomodulanti con farmaci biologici o a terapie steroidee di lungo corso), una precoce interruzione della terapia antibiotica deve essere considerata con prudenza, per il rischio di recidive precoci. Pertanto, sebbene nei pazienti di Terapia Intensiva spesso una durata breve di terapia antibiotica possa essere considerata adeguata, specifiche considerazioni vanno adottate per categorie di pazienti ad elevato rischio di fallimento terapeutico o di recidiva.

Tabella 5. Durata programmata della terapia antimicrobica empirica in studi RCT di confronto tra durata della terapia più breve rispetto a quella più lunga secondo varie sindromi cliniche.

Population/syndrome	RCT/systematic review (data extracted from)	Shorter duration	Longer duration	Outcomes	
Pneumonia	[301]	Capellier (2012)	8 days	15 days	No difference
	[301, 302]	Chastre (2003)	8 days	15 days	No difference
	[302]	El Moussaoui (2006)	3 days	8 days	No difference
	[301-303]	Fekih Hassen (2009)	7 days	10 days	No difference
	[302, 303]	File (2007)	5 days	7 days	No difference
	[302, 303]	Kollef (2012)	7 days	10 days	No difference
	[302, 303]	Leophonte (2002)	5 days	10 days	No difference
	[301]	Medina (2007)	8 days	12 days	No difference
	[302, 303]	Siegel (1999)	7 days	10 days	No difference
	[302, 303]	Tellier (2004)	5 days	7 days	No difference
Bacteremia	[302]	Chaudhry (2000)	5 days	10 days	No difference
	[302]	Runyon (1991)	5 days	10 days	No difference
	[304]	Yahav (2018)	7 days	14 days	No difference
Intra-abdominal infection	[305]	Montravers (2018)	8 days	15 days	No difference
	[293]	Sawyer (2015)	Max. 5 days	Max. 10 days	No difference
Urinary tract infection	[290]	Peterson (2008)	5 days	10 days	No difference

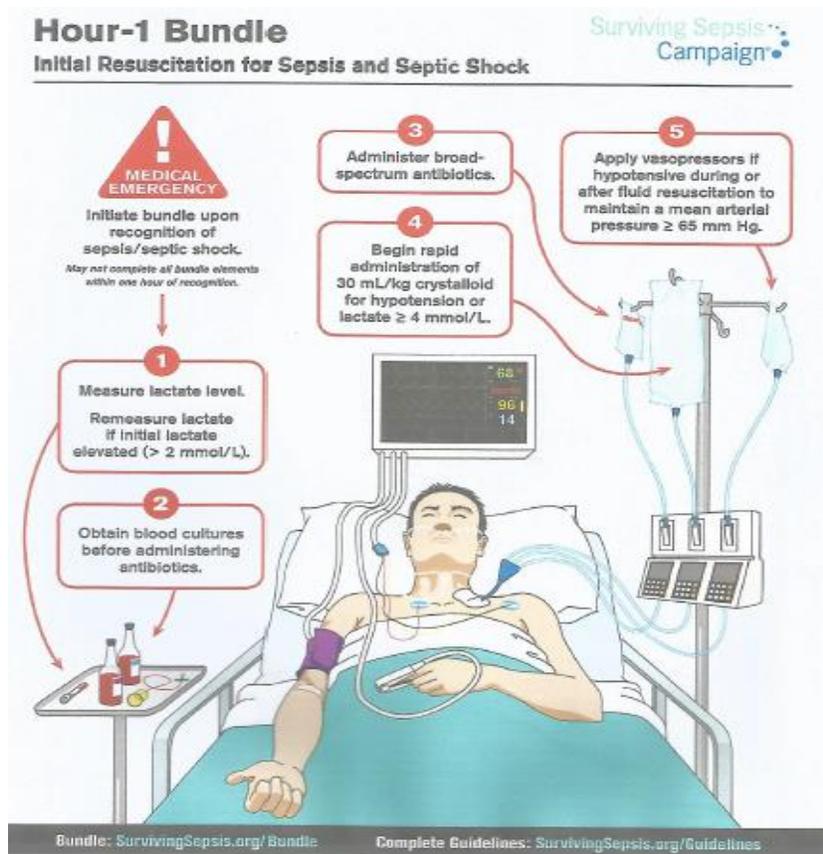
PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 42 di 126

PROPOSTA DI PROTOCOLLI DI TERAPIA ANTIMICROBICA EMPIRICA per il trattamento delle principali fonti di sepsi/shock settico (infezioni delle vie respiratorie, infezioni intraddominali, infezioni urinarie, infezioni della cute e dei tessuti molli), in attesa dei risultati microbiologici definitivi (**vedi ALLEGATO 3 del presente documento**)

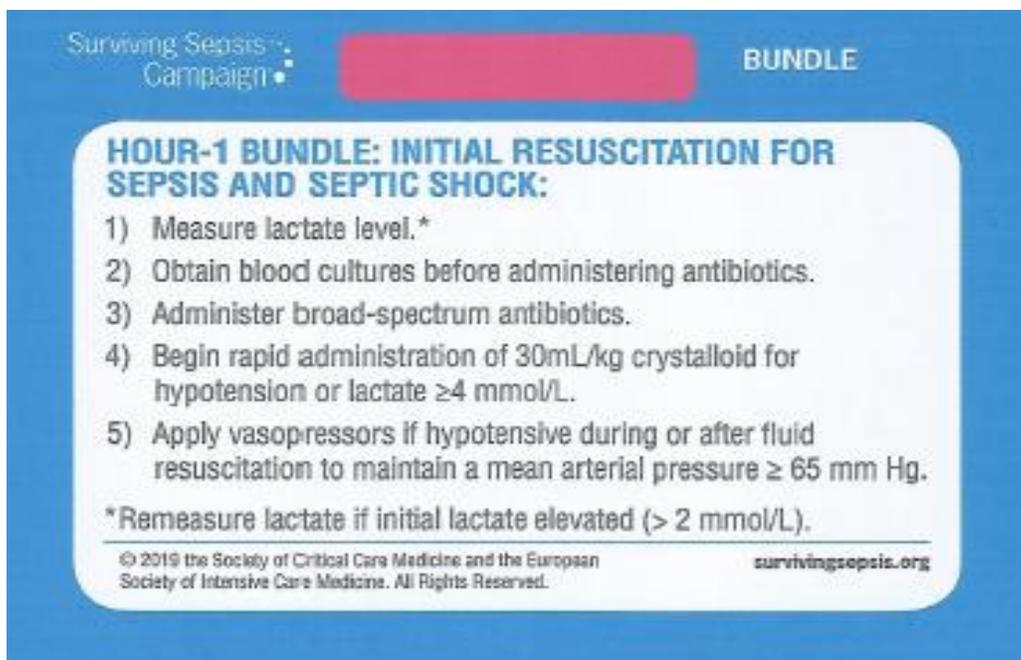
8.3.2.3. TERAPIA CON AGENTI VASOPRESSORI E INOTROPI

USO DI INOTROPI NELLO SHOCK SETTICO: COSA C'È DI NUOVO?

L'ipotensione nello shock settico è uno dei più importanti indicatori di outcome e di mortalità. Le linee guida per il management dello Sepsis severa e dello shock settico della Surviving Sepsis Campaign sono ben note. Cosa fare entro 1 ora [1]:



PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 43 di 126



L'ipotensione nello shock settico può essere correlata a 3 fattori:

- 1) Perdita del tono vascolare;
- 2) Inadeguata volemia;
- 3) Disfunzione miocardica;

La perdita del tono vascolare è determinata dalla potente vasodilatazione per aumentata produzione di NO (ossido nitrico) al livello endoteliale, come risultato della risposta infiammatoria all'infezione, accompagnato alla ridotta produzione endogena di catecolamine e vasopressina.

I farmaci vasopressori possono essere distinti in catecolaminici e non catecolaminici. Nella prima classe, la noradrenalina viene raccomandata come farmaco di prima linea nello shock settico. Incrementa il tono vascolare attivando soprattutto i recettori Alfa 1 adrenergici e analoghi l'adrenalina e la dopamina agiscono attivando anche i Beta recettori.

L'uso della dobutamina, in aggiunta agli altri vasocostrittori, è raccomandata, in caso di disfunzione cardiaca (bassa gittata e/o elevate pressioni di riempimento).

Nel secondo gruppo non catecolaminico, si colloca la VASOPRESSINA, conosciuta anche come argipressina, ormone endogeno umano che determina vasocostrizione attivando i recettori V1a.

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 44 di 126

Tutti i suindicati vasopressori tramite l'attivazione dei recettori α , β e V1 determinano l'incremento del Calcio intracellulare nei miociti con conseguente effetto vasoconstrictore ed aumento della pressione media (MAP).

Table 1

The major vasopressors and their related effects

Agents	Receptors	Major effects	Major side-effects
Norepinephrine	α_1, β_1	↑ venous and arterial tone ↑ preload, ↑ contractility	Cardiac arrhythmia Peripheral ischemia Inadvertent immunomodulation
Epinephrine	$\alpha_1, \beta_1, \beta_2$	↑ contractility, ↑ preload ↑ venous and arterial tone ↑ heart rate	Tachycardia, tachyarrhythmia Peripheral ischemia Splanchnic ischemia Increased myocardial oxygen consumption lactic acidosis, hyperglycemia
Dopamine	α_1, β_1 D ₁ , D ₂	↑ contractility, ↑ heart rate ↑ venous and arterial tone ↑ renal and mesenteric vasodilation	Tachycardia, tachyarrhythmia
Angiotensin II	ATR ₁ , ATR ₂	↑ venous and arterial tone ↑ ACTH, ADH, aldosterone (reabsorption)	Tachycardia Peripheral ischemia Thromboembolic events
Vasopressin	V1 _a V2 V1 _b	↑ venous and arterial tone, platelet aggregation ↑ water retention, release of coagulation factors ↑ corticotropic axis stimulation, insulin secretion	Peripheral ischemia Mesenteric ischemia Cardiac arrhythmia

Nello shock settico refrattario, l'infusione di catecolamine non è in grado di determinare l'effetto voluto, per down regulation o disaccoppiamento degli α_1 recettori, determinato da multipli e complessi meccanismi patofisiologici. Tale definizione può essere applicata quando l'ipotensione persiste nonostante infusione di Noradrenalina > di 0,2-0,3 mcg /kg/min associato ad idonea infusione di fluidi e adeguata gittata cardiaca. In questo caso, è raccomandato associare un vasoconstrictore non catecolaminico, quali la vasopressina. È quindi, un agente vasoattivo da usare come secondo step (dosaggio 0.01-0,03 IU/min), quando l'infusione di Noradrenalina non risulta

PDТА	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDТА/23/08		Pag. 45 di 126

efficace o per ridurre l'elevato dosaggio. La precoce associazione di vasopressina con la noradrenalina sembra ridurre la necessità di RRT (Renal Replacement Therapy) del 55%, nei pazienti ad alto rischio di insufficienza renale (creatinina sierica 1,5mg/dl) in caso di shock settico. Inoltre sembra ridurre l'incidenza di fibrillazione atriale, probabilmente per riduzione dello stimolo adrenergico e non sembra determinare costrizione dei vasi polmonari alle dosi raccomandate (0.1-0,3 IU/min), consentendone l'utilizzo anche in nei pz con ipertensione polmonare. La sua emivita è breve, 5- 20 min circa. Questo permette che il suo effetto vasocostrittore sia rapidamente bloccato, in caso di interruzione dell'infusione per effetti collaterali indesiderati. Non è raccomandata la somministrazione come singolo ed iniziale vasopressore per il trattamento dello shock.

QUANDO E COME USARE I VASOPRESSORI:

- 1) la noradrenalina deve essere iniziata precocemente, anche se l'ipovolemia non è stata completamente rimpiazzata, al fine di ottenere la MAP > 65 mmHg;
- 2) l'adrenalina in aggiunta alla noradrenalina quando è necessario un ulteriore farmaco per mantenere la MAP > 65 mmHg (ma debole evidenza e debole raccomandazione);
- 3) l'uso della dopamina in alternativa alla noradrenalina solo in casi altamente selezionati (a basso rischio di tachiaritmie e con assoluta o relativa bradicardia);
- 4) la VASOPRESSINA può essere aggiunta (fino a 0,3 Units/min) alla noradrenalina con lo scopo di aumentare la MAP e/o ridurre il dosaggio;
- 5) l'aggiunta della dobutamina fino a 20 mcg/kg/min, ai vasopressori in corso, è raccomandata nei casi di disfunzione miocardica.

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 46 di 126

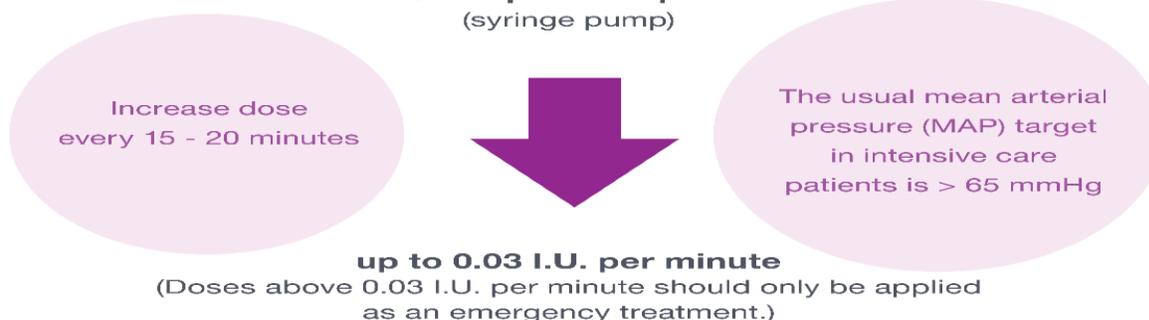
Dosage Empressin®

40 I.U./ 2 ml solution for injection (= one ampoule)

Prepare a solution for infusion by diluting 2 ml of the concentrate with 48 ml of Sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution (equivalent to 0.8 I.U. argipressin per ml). The total volume after dilution should be 50 ml.

Titration dose

0.01 I.U. Empressin® per minute
(syringe pump)



Dose Empressin®/min	Dose Empressin®/hour	Infusion rate
0.01 I.U.	0.6 I.U.	0.75 ml / hour
0.02 I.U.	1.2 I.U.	1.50 ml / hour
0.03 I.U.	1.8 I.U.	2.25 ml / hour

8.4. IDENTIFICAZIONE FONTE DELL'INFEZIONE: DIAGNOSTICA DI IMMAGINE

L'esecuzione di indagini diagnostiche di Imaging (Rx, TC, Eco, RM), nella maggior parte dei casi, è necessaria a identificare la sorgente di infezione, a definirne l'estensione e a monitorizzarne l'evoluzione nei controlli di follow-up, consentendo un precoce riconoscimento dell'insorgenza di eventuali complicanze.

Ad oggi, in prima istanza, la **radiografia del torace** continua a rappresentare lo strumento diagnostico più facilmente accessibile per la diagnosi dei focolai infettivi pleuropolmonari, eseguibile, con sufficiente accuratezza, anche a letto del paziente.

Analogamente, per la valutazione delle possibili infezioni a partenza addominale (es. colecistite, raccolte ascessuali addominali) o dei tessuti molli (ascessi sottocutanei, flemmoni) e nel riconoscimento dell'idroureteronefrosi, certamente trova un ruolo di rilievo l'**ecografia**, anch'essa facilmente eseguibile (e frequentemente ripetibile) al letto del paziente, qualora l'instabilità emodinamica ne renda difficile la trasportabilità in sicurezza presso la Radiologia.

Rimane in ogni caso incontrovertibile che la metodica di maggiore accuratezza, sensibilità e specificità sia certamente la **TC**, che grazie alla elevata risoluzione spaziale, alla possibilità di eseguire ricostruzioni multiplanari, permette una completa ed agevole definizione dei quadri

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 47 di 126

infettivi più frequenti, fornendo inoltre un supporto di guida per le procedure interventistiche, ad esempio, di drenaggio delle raccolte ascessuali addominali o pleuriche, di verifica del corretto posizionamento di uno stent nefrovescicale o di una nefrostomia.

Dai dati della letteratura, l'impatto nel trattamento del paziente settico è più frequentemente modificato dall'esecuzione della TC addome, rispetto alla TC torace, in particolare nei pazienti post-chirurgici.

Nel paziente emodinamicamente stabile, pertanto, appare indicata l'esecuzione dell'esame TC torace-addome con mezzo di contrasto (con le opportune valutazioni in merito alla funzionalità renale, e alla eventuale necessità di trattamento sostitutivo renale in caso di insufficienza renale), da effettuare il prima possibile, in urgenza, garantendo il trasporto in sicurezza del paziente settico e la sua assistenza durante le diverse fasi della diagnostica.

Considerando prioritaria la diagnosi quanto più tempestiva, rapida ed accurata possibile, un ruolo molto limitato, in questo senso, è ricoperto dalla **RM**, anche per l'accesso più complicato, legato ai lunghi tempi di permanenza del paziente all'interno della macchina, difficilmente compatibili con un paziente critico come quello settico.

In conclusione, appare prioritario condividere con lo specialista radiologo quale metodica rappresenti la migliore scelta per ciascun paziente, in base alle condizioni cliniche di quest'ultimo e alla possibilità di poter eseguire gli esami diagnostici in sicurezza, in modo da ottimizzare i tempi di esecuzione, rendendoli i più rapidi possibili, tenendo presente la possibilità, già operativa e presente in Azienda, di effettuare esami diagnostici in urgenza h24 presso la Radiologia del DEA.

8.4.1. CONTROLLO DEL FOCOLAIO SETTICO

L'identificazione precoce della fonte settica e l'eventuale controllo/bonifica è indispensabile per il successo del trattamento della sepsi e shock settico e dovrebbe essere effettuato **il prima possibile e non oltre 6-12 ore dalla diagnosi.**

È preferibile usare la tecnica di controllo della fonte meno invasiva e più efficace in rapporto ai rischi e benefici (drenaggio, sbrigliamento, rimozione dei dispositivi potenzialmente infetti).

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 48 di 126

8.4.1.2. RADIOLOGIA VASCOLARE: COSA, COME, QUANDO E DOVE

Una volta rilevata la presenza di una raccolta settica (più o meno fluida) tale raccolta andrà drenata (per i Latini: "Ubi pus, ivi vacuo"). Questo compito e' storicamente attribuito alla Chirurgia (Addominale, Toracica, generale, etc.). Molti di questi pazienti settici, sono però estremamente delicati, vulnerabili e difficilmente potranno essere sottoposti con ad una procedura Chirurgica Maggiore. Inoltre, la terapia Chirurgica delle raccolte settiche spesso è infruttuosa, non definitiva e spesso gravata da recidive (oltre che da complicanze).

Il drenaggio delle raccolte settiche con approccio percutaneo (mini-invasivo), sotto controllo Radiologico (Eco, Tac, radioscopico, etc) permette invece un drenaggio completo e con possibilità di "bonifica" delle pareti di lesione, con minimo impatto clinico sul paziente.

Il Drenaggio Percutaneo sotto guida Radiologica è stato sviluppato già a partire dagli anni '70, entrando "a pieno regime", già con i primi anni 80, ed ha avuto da subito immediato successo, al punto da far dire a due massimi chirurghi dell'epoca, Welch e Malt, nel 1983, che si trattava di "uno dei più grandi avanzamenti clinici degli anni '80".

Nel complesso si possono identificare i seguenti "passaggi":

- 1) Diagnosi di lesione settica e indicazione al trattamento percutaneo;
- 2) Fattibilità tecnica: scelta della via (finestra)/scelta della Metodica (Eco-Rx/Tac)
- 3) Diagnosi di certezza (campionamento);
- 4) Visualizzazione della Camera di Raccolta;
(eventuali concamerazioni / tramiti / fonte settica)
- 5) Posizionamento del Drenaggio (tipo, calibro, sede dell'estremo; più drenaggi)
- 6) Terapia: Modalità del "Lavaggio"; Terapia Antibiotica.
- 7) Controlli (Interventistica; Eco-Tac)
- 8) Rimozione finale del drenaggio;
- 9) Controlli post-trattamento.

1. INDICAZIONE AL DRENAGGIO: tutte le raccolte settiche sono di principio drenabili (a patto di "trovare la strada", la "finestra radiologica"). Non c'è un limite dimensionale "superiore" definito, che possa rappresentare un limite fisico, una "riga rossa" dimensionale. Una raccolta più ampia sarà solo più impegnativa, richiederà forse l'uso di più drenaggi, andrà "lavato-irrigato" per più tempo, dovrà fare più controlli, il paziente sarà forse in condizioni cliniche più severe: ma questo sarà un motivo in più per "tentare" un trattamento percutaneo, che invece avrà comunque successo. Invece può essere difficile individuare un "limite inferiore". Raccolte molto piccole, ovvero al di sotto del centimetro o due, saranno con successo trattabili con la sola terapia antibiotica. Sarà a questo punto determinante lo stato clinico del paziente: un paziente con una raccolta molto piccola, ma in condizioni cliniche critiche, o non responsivo alla terapia antibiotica, con inaspettata

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 49 di 126

resistenza antibiotica, si gioverà del trattamento percutaneo, anche perché questo trattamento permetterà di identificare il germe responsabile e trovare l'antibiotico più adatto. Andrà eseguito un "bilancio clinico" di costo-beneficio, bilancio molto semplice perché il drenaggio percutaneo ha un "costo biologico" molto limitato, rappresentando al più un problema "logistico" dovendo essere trasportato il paziente nella Suite Radiologica. Ed in caso di paziente grave, o anche "intubato", con più terapie infusionali, può essere logisticamente complicato.

Tutte le lesioni settiche sono quindi "di principio" drenabili, previa identificazione di una "via" (finestra) dal piano cutaneo alla raccolta. A parità di trattamento clinico (e antibiotico) il posizionamento di un drenaggio percutaneo accorcia di moltissimo i tempi di trattamento, ed aumenta di molto la percentuale di successo (nel trattamento).

Identificata una raccolta fluida, sia libera che saccata (Peritoneo, fegato, colecisti, intra-pielorenale o cisti renale, Pseudocisti pancreatica, intrafasciale muscolare, Toracica, etc.) saranno necessarie due cose: 1) identificare una "via di accesso percutaneo" "sicura" ovvero senza toccare/attraversare strutture sensibili (quali per esempio le anse intestinali, strutture vascolari, etc.), valutando la "fattibilità di metodica".

2. FATTIBILITA' TECNICA: scegliere la metodica radiologica di supporto, ovvero se con uso della guida Ecografica (più rapida e versatile), oppure della Tac (più precisa). Ormai abbandonato l'utilizzo della Radioscopia "da sola", la Radioscopia è invece utilmente associata alla metodica Ecografica. Allo stato ancora non percorribile la strada del centraggio sotto controllo RM, sebbene già effettuato sin dalla fine degli anni '90, ma costo di una maggiore indaginosità e complessità stante anche l'esigenza di non poter utilizzare presidi metallici (magneticamente suscettibili), senza contropartite diagnostiche rispetto alla TAC.

Una volta identificata la "finestra" (il tragitto, il percorso), un Ago mandrinato di calibro (generalmente 18 Gouge) e lunghezza (15, 20 o 10 cm) congrui, sarà introdotto e quindi fatto progredire nel corpo, sotto controllo strumentale (Eco-Rx o Tac), sino al raggiungimento della/e raccolta/e settiche.

Nella scelta della sede di approccio alla lesione più opportuna, si dovrà tenere conto, contemperare, più fattori quali: ovviamente evitare l'attraversamento di strutture nobili, quindi la vicinanza al piano cutaneo, la necessità di raggiungere la sede di più probabile origine della raccolta, posizionare l'estremo del drenaggio nella parte più declive, etc.

3. DIAGNOSI DI CERTEZZA-CAMPIONAMENTO: l'ago mandrinato, una volta introdotto con l'estremo all'interno della lesione, ne permetterà la diagnosi di certezza (presenza di pus) e quindi il campionamento. Una congrua quantità di pus sarà (possibilmente il primissimo campione) posizionato sia in barattolo sterile che in bottiglie per coltura (brodo di arricchimento), nelle varie specifiche: aerobi, anaerobi, miceti, Tbc, etc.

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 50 di 126

4. VISUALIZZAZIONE DELLA CAMERA DI RACCOLTA: una volta eseguito il campionamento, sarà quindi possibile eseguire una visualizzazione (di massima) della raccolta tramite l'immissione di mezzo di contrasto iodato e il posizionamento di un tubo (catetere) di drenaggio, questo di dimensioni congrue in rapporto alla densità del fluido settico. La opacizzazione della camera (o camere) di raccolta eseguita inizialmente sarà solo orientativa, in rapporto alla difficoltosa e incogrua diffusione del MdC all'interno della raccolta (pus più o meno denso e sotto pressione). Una più fedele rappresentazione del cavo di raccolta, le reali dimensioni, possibili concamerazioni, eventuali tramiti con strutture limitrofe (sia organi che strutture vascolari), e possibilmente anche la sede di origine della raccolta (vie biliari, vie urinarie, strutture vascolari, canale gastro-enterico, etc) sarà possibile solo una volta posizionato il drenaggio ed eseguito lo svuotamento (avanzato) della raccolta. Essenziale è evitare di creare una condizione di ipertensione all'interno del cavo, frequente causa di ulteriore diffusione settica sistemica, potenzialmente anche fatale. Sarà quindi posizionato il drenaggio. Generalmente questo sarà di Polietilene (relativamente morbido), con fori multipli preterminali, e con estremo "arrotondato" ("pig-tail") in modo non essere traumatico, e garantire l'"ancoraggio" all'interno della camera di raccolta.

5. POSIZIONAMENTO DEL DRENAGGIO: il drenaggio sarà avanzato all'interno della lesione con la metodica inventata da "Seldinger", ovvero avanzando il Drenaggio sopra la "guida angiografica" già introdotta sull'ago di puntura iniziale. In caso di raccolte con camere settiche multiple (concamerazioni), dovrà essere valutata l'opportunità di posizionare più drenaggi.

6. MODALITA' DEL LAVAGGIO-TERAPIA ANTIBIOTICA: una volta posizionato il drenaggio (o "I" drenaggi), gli stessi daranno l'opportunità si eseguire i "lavaggi", grandissimo vantaggio rispetto ai drenaggi chirurgici. Il lavaggio del cavo rappresenta un momento semplice, banale, ma essenziale: 1) mantenere pervio il drenaggio; 2) "ammorbidire", rendere più fluido il pus, cosa molto importante nelle raccolte più ampie, dove il pus più periferico si è "indurito", seccato, e quindi permetterne la fuoriuscita attraverso il catetere; 3) mitigare progressivamente l'infiammazione di parete, e ridurne l'iperemia, fenomeno che alimenta la raccolta settica attraverso un continuo, e talora imponente micro-sanguinamento interno alla raccolta, alimentandola. Nelle raccolte settiche si crea infatti un fenomeno di "feed forward" che autoalimentandosi porta alla sua stessa crescita, poi non più controllabile. "Sfiammare" la parete della raccolta, rappresenta quindi un momento terapeutico essenziale per fermarne la progressione e riportare sotto controllo la situazione]. Questo ultimo punto rappresenta un unico del trattamento percutaneo, ed un ulteriore ed essenziale vantaggio del drenaggio percutaneo nei confronti della Chirurgia open. Posizionare un drenaggio in una raccolta, ma poi non fare i dovuti lavaggi, vuol dire perdere uno strumento essenziale e decisivo del trattamento e poi vuol dire anche allungare inevitabilmente il tempo di trattamento.

Questi lavaggi saranno eseguiti con soluzione fisiologica, eventualmente medicata con agenti disinfettanti (come il Betadine).

I lavaggi potranno essere eseguiti con la metodologia del "va-e-vieni" (10-20 cc per volta, più volte)

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 51 di 126

fino ad avere un liquido refluo ragionevolmente chiaro, poco corpuscolato. Altro metodo di lavaggio, chiamato "irrigazione", è iniettare nel cavo una quantità congrua di liquidi, in rapporto al volume originario della raccolta (fra il 10 ed il 20% del volume originario), lasciandola nel cavo per qualche ora- Dopo tale intervallo si aprirà il rubinetto esterno, lasciando defluire i liquidi nella sacca a caduta. Questa seconda metodologia di lavaggio sarà più indicata nelle raccolte più ampie, o anche inveterate, ove è presente perifericamente una quota di pus indurito, di difficile evacuazione. TERAPIA ANTIBIOTICA. Per tutto il periodo di posizionamento di drenaggio(i) percutaneo(i) sarà indispensabile proseguire il trattamento antibiotico (per os, im, o ev) in linea con i risultati delle colture microbiologiche. Può capitare che, una volta posizionato il drenaggio percutaneo, il paziente, anche critico, abbia un repentino miglioramento. Questo fatto può portare a ritenere ormai superflua la terapia antibiotica. Invece questa rimane essenziale, sino ad una completa bonifica della parete della camera di raccolta, pena la recrudescenza dello stato settico, o un estenuante prolungamento dei tempi di trattamento.

7. CONTROLLI: saranno necessari ovviamente necessari controlli: Angiografici, con immissione contrastografica sotto guida radioscopica direttamente nei drenaggi, e quindi controlli Tac (assolutamente "CON" MdC). 1) L'esame in Radioscopia, sarà necessario per valutare il cavo, la sua probabile diminuzione, il riarrangiamento della morfologia delle camera/e di raccolta, la possibile visualizzazione di tramiti con le strutture adiacenti, la verifica del congruo posizionamento del drenaggio, etc. Con l'occasione si potrà meglio valutare la qualità del liquido refluo, e quindi l'intensità della infezione; con l'occasione si potranno eseguire anche lavaggi più decisi, con maggiore quantità di liquidi, state il controllo radioscopico- Questi saranno molto utili, potendo rimuovere il pus più periferico, più duro, e più attaccato alla parete. 2) Sarà ineludibile anche una verifica spaziale completa, tramite TAC con MdC, per un più completo bilancio spaziale e la possibile concamerazione. E' poi di assoluta rilevanza la visualizzazione e la analisi della "parete" della lesione: lo spessore della parete, ma soprattutto l'intensità di assunzione contrastografica (contrast-enhancement) daranno un parametro valutativo essenziale sull'intensità residua della condizione infettivo-infiammatoria.

8. RIMOZIONE DEL DRENAGGIO: una volta risolta la condizione infettivo-infiammatoria della parete della camera ascessuale, non si avrà più produzione di pus, e contestualmente, ai controlli Tac si osserverà una riduzione dello spessore della parete ascessuale e la riduzione (o la scomparsa) del contrast-enhancement di parete. La contemporanea presenza di entrambe queste condizioni sarà necessaria per porre l'indicazione alla rimozione del (dei) Drenaggio (i). La rimozione del drenaggio (i) sarà eseguito presso la Suite Angiografica, sotto controllo radioscopico. Il periodo di trattamento tramite drenaggio percutaneo generalmente oscilla fra una e le due settimane. In alcuni casi sarà necessario il prolungamento del trattamento tramite drenaggio percutaneo, periodo necessario per permettere la completa bonifica della parete ascessuale, pena la recidiva. In caso di trattamento prolungato (oltre le 2 settimane), in caso di paziente stabile e complessivamente in buone

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 52 di 126

condizioni, sarà possibile proseguire il trattamento al domicilio in "Codice 6", con trattamento antibiotico e lavaggi al domicilio.

9. CONTROLLI POST-TRATTAMENTO: il corretto trattamento con drenaggio percutaneo e la sua corretta gestione, con particolare riguardo alla corretta tempistica della rimozione del drenaggio stesso, porterà alla eradicazione completa della condizione infettivo-infiammatoria. Risultato raggiunto nello stragrande numero di casi trattati. Può accadere (soprattutto in caso di rimozione troppo precoce del drenaggio) di incompleta eradicazione della infezione. In questo caso sarà possibile la recidiva infettiva (che, in caso, andrà immediatamente ritrattata con posizionamento di nuovo drenaggio percutaneo!). Saranno quindi indispensabili controlli Radiologici con angio-Tc. La tempistica sarà decisa in rapporto al decorso clinico del pz. Orientativamente i controlli Tac saranno intorno al mese (3-5 settimane) e a 2-3 mesi.

RACCOLTE SETTICHE IN SEDI SPECIFICHE: peculiarità di indicazione al trattamento, tempistica, raccordo con un successivo tempo chirurgico, tecnica esecutiva (**vedi ALLEGATO 4 del presente documento**)

8.4.1.3. CHIRURGIA D'URGENZA: COSA, COME, QUANDO E DOVE

La diagnosi di infezione intraddominale (IA) si ottiene dai dati anamnestici, clinici, di laboratorio e radiologici previsti dal PDTA.

Il Chirurgo chiamato in Consulenza Urgente, dovrà provvedere alla scelta del trattamento che potrà comprendere, oltre la terapia antibiotica, un drenaggio Eco e/o TAC guidato, un intervento chirurgico volto alla eliminazione delle cause scatenanti che può consistere in un debridement con bonifica dei tessuti cutanei coinvolti, l'apposizione di drenaggi a cielo aperto, oppure un atto chirurgico che può consistere in una Laparostomia o una Laparotomia o una Videolaparotomia volte alla rimozione di organi infetti, di tessuti e organi necrotici, resezione di tratti intestinali, riparazioni di lesioni post traumatiche con o senza damage control.

Tabella 1: Fonti di infezione in 4553 pazienti, studio multicentrico (ottobre 2014-febbraio 2015).

Fonte dell'infezione	%
Appendicite	34,2
Colecistite	18,5
Perforazioni gastroduodenali	11
Peritoniti post-operatorie	8,5

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 53 di 126

Altro	7,7
Perforazioni coliche non diverticolari	5,9
Diverticolite	5,2
Perforazioni ileali	5,2
Perforazioni post traumatiche	2,5
PID	1,1

Il paziente con IA che giunge al Pronto Soccorso o che si trova in un Reparto di degenza, dopo lo studio completo previsto dal protocollo, ove richiesto, **deve essere visitato dal Chirurgo Generale o altro Specialista in tempi rapidissimi (entro 60 minuti)**.

Il riconoscimento precoce della sepsi addominale è lo step essenziale per un trattamento efficace. La mortalità, infatti, in questa patologia aumenta progressivamente e dall'1,2% nei casi di infezione non complicata, sale dal 4,4% al 27,8% e raggiunge il 67,8% nello shock settico.

Le patologie sono classificabili in non complicate e complicate.

Le infezioni non complicate coinvolgono generalmente un singolo organo senza interessamento peritoneale e spesso possono essere trattate con terapia antibiotica (per es. ascesso epatico inferiore a 3-4 cm).

Se l'infezione si estende al peritoneo può provocare una peritonite localizzata o diffusa che, secondo la patologia che l'ha originata, può essere trattata con terapia conservativa o chirurgica.

Spetta sempre al Chirurgo decidere quale sia il trattamento più adatto, in linea con i PDTA per ciascuna patologia.

Meritano una sintetica puntualizzazione due patologie tra quelle classificate come "Altre" nella tabella: **la colangite acuta e la tubercolosi addominale.**

Causa più comune di **colangite** è la litiasi coledocica che dovrà essere trattata con ERCP dal Gastroenterologo che deciderà se apporre sonde naso-biliari o stent dopo la sfinterotomia (Raccomandazione 1A).

Il drenaggio trans epatico sarà eseguito dai Radiologi Vascolari in caso di insuccesso della ERCP. Questo trattamento consente un significativo calo della mortalità rispetto all'intervento laparotomico con posizionamento di tubo a T.

La tubercolosi extra polmonare è più frequente in addome interessando la regione ileociecale e l'ileo terminale con occlusioni e perforazioni singole o multiple. I segni clinici sono però variabili, non specifici, sovrapponibili a quelli di altre malattie infiammatorie o neoplastiche. **In caso di perforazione si impone l'intervento chirurgico che riveste carattere di urgenza.**

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 54 di 126

Per quanto riguarda la **peritonite post-operatoria** è utile sottolineare che ha un alto tasso di mortalità ed è causata più frequentemente da un leakage anastomotico. Non essendo sempre presenti chiari sintomi, ma solo il dato anamnestico, la diagnosi può essere difficile o tardiva. Per questo si impone sempre uno studio Radiologico con TAC con m.d.c. **In questi casi la scelta chirurgica di un Open Abdomen è sempre più frequente.** L'intervento precoce risulta essere il più efficace dopo che il paziente è stato trattato con manovre rianimatorie, e **comunque non oltre le 24 ore** per contenere la elevata mortalità dovuta anche alla re- laparotomia.

Un capitolo a parte è quello delle **Infezioni Necrotizzanti dei tessuti molli (NSTI)** la cui mortalità è variabile tra il 6% e il 76% potendo coinvolgere insieme o separatamente il derma, il sottocute, il piano fasciale, le logge muscolari. Il coinvolgimento del piano perineale e dei genitali è noto come Gangrena di Fournier la cui mortalità è pari al 20% - 50%. Dopo la diagnosi secondo le linee guida WSES, perfezionata con Ecografia, TC o la RMN, **le NSTI rappresentano una vera Emergenza Chirurgica** il cui caposaldo di trattamento è un ampio debridement dei tessuti necrotici da effettuarsi tempestivamente (Raccomandazione 14, Grade 1C) non escludendo di ricorrere alla colostomia.

Le patologie causa di sepsi che non sono di competenza del Chirurgo Generale per es. Polmonari, Urologiche, Ortopediche, ORL... , dovrebbero essere affrontate dai singoli specialisti che, in caso di necessità, possono richiedere la Consulenza Chirurgica.

Tutti i pazienti da sottoporre ad intervento chirurgico saranno trasferiti alla Sala Operatoria DEA dopo la consultazione e valutazione del Chirurgo Generale anche in considerazione dei problemi logistici di organizzazione ed occupazione delle Sale.

8.5. MONITORAGGIO EMODINAMICO DEL PAZIENTE CON SEPSI/SHOCK SETTICO LIVELLO 1

Nella fase iniziale della sepsi è necessario eseguire frequentemente una valutazione della risposta all'infusione di fluidi ricorrendo semplicemente all'esame dei parametri clinici di base:

- Pressione arteriosa media
- Frequenza cardiaca
- Refill capillare
- Sensorio
- Diuresi
- Lattati

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 55 di 126

Sebbene non sia necessario ricorrere ad un sistema di monitoraggio avanzato, i suddetti parametri devono essere rilevati frequentemente per poterne valutare il trend a causa della ridotta riserva cardiaca del paziente settico.

Il target iniziale dell'efficacia del trattamento è una PA media di 65 mmHg.

LIVELLO 2

Nel caso in cui la persistenza di segni di ipoperfusione nonostante la somministrazione di fluidi renda necessaria l'infusione di farmaci vasoattivi, è indicato il ricorso al monitoraggio continuo della pressione arteriosa: suggeriamo il monitoraggio invasivo.

Inizialmente, senza ulteriori perdite di tempo, il/i vasocostrittori possono essere somministrati in accesso venoso periferico.

Il target dell'efficacia del trattamento è sempre una PA media di 65 mmHg.

LIVELLO 3

La persistenza di segni di ipoperfusione nonostante il riempimento volemico e l'infusione di farmaci vasoattivi suggerisce l'opportunità di un monitoraggio multiparametrico avanzato che consenta di valutare oltre agli indici di perfusione periferica anche la responsività all'infusione di fluidi, cioè la capacità di aumentare lo stroke volume in risposta ad un carico volemico. Anche in caso di risposta al trattamento deve essere ottimizzato il trasporto di O₂ agli organi periferici per prevenire il danno d'organo conseguente all'ipoperfusione e/o all'edema.

Inoltre deve essere attentamente valutata attraverso il monitoraggio emodinamico, in particolare nei casi in cui è necessario somministrare noradrenalina ad alto dosaggio (in questo caso in un vaso venoso centrale), l'eventuale indicazione alla somministrazione di farmaci inotropi (es: valutazione ecocardiografica).

In aggiunta ai parametri del livello 1 devono pertanto essere rilevati:

- Bilancio idrico
- Pressione venosa centrale
- Saturazione venosa centrale di ossigeno (ScvO₂)
- Valutazione della funzione cardiaca
- Responsività alla somministrazione di fluidi

Utile il ricorso all'ecografia per la valutazione di deplezione o sovraccarico idrico (vena cava, linee B...)

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 56 di 126

La tipologia di monitoraggio invasivo deve essere scelta in base al quadro clinico, alla gravità e all'esperienza del team. In ordine crescente di invasività si potrà ricorrere a:

- Sistemi Pulse Contour non calibrati
- Sistemi Pulse Contour calibrati
- Catetere arterioso polmonare (Swan-Ganz)

Le sedi opportune per gestire il monitoraggio adatto al paziente sono:

Livello 1: **degenza ordinaria**, se assenza di danno d'organo

Livello 2: **ambiente sub-intensivo**, se controllo pressorio ottenuto

Livello 3: **ambiente intensivo**, se shock settico persistente

Opportuno uno screening valutativo dello stato generale dovuto a sepsi con Score come il qSofa (Livelli di degenza 1-2) o SOFA SCORE (livello di degenza 3).

8.6. QUANDO E DOVE RICOVERARE IL PAZIENTE SETTICO

La sede più idonea di ricovero va individuata e coincide con i livelli sopra descritti. In caso di difficoltà nel reperimento di una destinazione adeguata, verrà richiesto il supporto della Direzione Sanitaria.

8.7. ... OLTRE LE PRIME ORE

Dopo la somministrazione dei fluidi e degli antibiotici la risposta terapeutica dovrebbe essere rivalutata frequentemente. La maggior parte dei pazienti rispondono al riempimento iniziale tra le 6 e le 24 ore successive. Tuttavia, in alcune circostanze, la risposta potrebbe essere più tardiva richiedendo l'utilizzo di ulteriori fluidi ma anche una rimodulazione della terapia antibiotica e del controllo della fonte dell'infezione.

Laboratorio

Misurare i **lattati** ogni sei ore fino ad un chiaro decremento. Una loro normalizzazione però non è per forza associata ad un miglioramento dell'outcome e possono essere un marker tissutale scadente dopo che la perfusione è stata ristabilita. Un loro incremento, tuttavia, dovrebbe subito portare ad una rivalutazione dell'adeguatezza della perfusione.

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 57 di 126

Utile il monitoraggio dell'**emogasanalisi** in quanto un peggioramento degli scambi respiratori potrebbe indicare la presenza di un edema polmonare da eccessivo carico di fluidi o identificare altre complicanze come un PNX da posizionamento di CVC, ARDS, tromboembolismo venoso. Monitorare conta piastrinica, indici di funzionalità renale, elettroliti e indici di funzionalità epatica ogni 6 ore fino alla normalizzazione. Emocromo ed esami colturali addizionali sono utili, oltre al controllo degli indici dell'infezione, anche per un'eventuale rimodulazione della terapia antibiotica.

8.7.1 Se fallimento terapia iniziale

Se ipoperfusione persistente nonostante i fluidi, la terapia antibiotica e l'inizio della terapia con vasopressori (**noradrenalina** come agente di I scelta, **dobutamina** in casi selezionati di bradicardia significativa e **NON a dosaggio renale**), è necessario rivalutare la risposta ai fluidi (predittori statici e dinamici), l'adeguatezza della terapia antibiotica, il controllo della fonte dell'infezione o l'insorgenza di complicanze inaspettate (es. PNX post CVC).

In mancanza di noradrenalina utilizzare epinefrina e dopamina ponendo attenzione ai pazienti che possono sviluppare aritmie.

Per il trattamento dell'ipoperfusione persistente valutare l'uso di altri vasopressori, inotropi, glucocorticoidi, ed emotrasfusioni.

VASOPRESSORI E INOTROPI

Come già descritto al paragrafo 8.3.2.3, in caso di shock vasodilatatore refrattario o allo scopo di ridurre la dose della noradrenalina, si può associare la **Vasopressina** quando la dose già utilizzata di noradrenalina è compresa in un range di 0.25-0.5 mcg/Kg/min. La dose da utilizzare è di 0.03 unità/min. Dosi maggiori sono state associate ad ischemia cardiaca, digitale e splancnica.

Se i valori di MAP rimangono inadeguati nonostante l'uso di noradrenalina e vasopressina, aggiungere **epinefrina**.

NON è raccomandato l'uso di **terlipressina**.

La **Dobutamina** è utile in aggiunta alla noradrenalina nello shock settico refrattario associato a basso output cardiaco.

Nei pazienti con shock settico e disfunzione cardiaca, in presenza di ipoperfusione persistente nonostante adeguato riempimento volemico, NON è raccomandato l'uso di **levosimendan**.

E' preferibile un accesso venoso centrale o arterioso, soprattutto se somministrazione prolungata, se alte dosi o se somministrazione di agenti multipli dallo stesso accesso. **In mancanza di accesso centrale, iniziare comunque i vasopressori tramite accesso periferico per ristabilire una MAP adeguata.**

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 58 di 126

GLUCOCORTICOIDI

Glucocorticoidi, agenti inotropi ed emotrasfusioni non sono giustificati di routine. Possono tuttavia essere utili in speciali circostanze.

Si raccomanda l'uso di **glucocorticoidi** nei pazienti con shock settico che richiedono supporto vasopressorio. La dose ottimale, il timing per iniziare e la durata non sono ancora ben definiti. Somministrare **idrocortisone** ad un dosaggio di 200 mg/die suddiviso in dosi (50 mg ogni 8 ore) per 5-7 giorni riducendo gradualmente. Stretto monitoraggio raccomandato se interruzione non graduale. L'interruzione brusca può essere associata ad un peggioramento dell'emodinamica e all'incremento dei markers infiammatori.

EMODERIVATI

Trasfusione di emazie concentrate solo se $Hb \leq 7$ g/dl a meno che non ci sia il sospetto di un concomitante shock emorragico o un'ischemia acuta del miocardio. Non è stata evidenziata una differenza significativa nella mortalità a 90 giorni nei pazienti trasfusi con valori di $Hb < 7$ g/dl (strategia restrittiva) rispetto a quelli trasfusi con valori di $Hb < 9$ g/dl (strategia liberale). La strategia restrittiva ha comportato una riduzione del 50% delle emotrasfusioni e non ha avuto effetti avversi sull'incidenza di eventi ischemici.

La somministrazione di **eritropoietina** per il trattamento dell'anemia associata alla sepsi non è raccomandata a meno che non sussistano condizioni morbose concomitanti che ne richiedano l'utilizzo. L'uso dell'eritropoietina, tra l'altro, potrebbe incrementare il rischio di eventi trombotici.

La somministrazione di **plasma fresco congelato** per correggere anomalie della coagulazione non è raccomandata in assenza di sanguinamenti attivi o di procedure invasive.

La trasfusione profilattica di piastrine è raccomandata se $< 10000/mm^3$ in assenza di sanguinamenti o se $< 20000/mm^3$ se il rischio di sanguinamento è alto. Mantenere una conta piastrinica più alta $> 50000/mm^3$ in presenza di sanguinamento attivo o in vista di procedure invasive o chirurgia.

Non è raccomandata l'infusione di **immunoglobuline IV** in quanto il loro utilizzo non ha dimostrato un aumento della sopravvivenza.

Non è raccomandato l'uso di tecniche di purificazione del sangue come l'emofiltrazione ad alto volume.

L'uso di anticoagulanti come l'**antitrombina** non è raccomandato in quanto, pur essendo la sua attività compromessa nella sepsi e correlata all'insorgenza di CID (coagulazione intravascolare disseminata), il suo utilizzo non si è dimostrato efficace nel ridurre la mortalità ma ha aumentato il rischio di sanguinamenti.

La proteina C attivata ricombinante, precedentemente raccomandata nel 2004 e nel 2008 dalle linee guida SSC, non ha mostrato efficacia ed è stata ritirata dal mercato dopo i risultati del trial PROWESS-SHOCK.

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 59 di 126

8.7.2 Se risposta a terapia iniziale

Se il paziente ha risposto alla terapia iniziale l'attenzione dovrebbe essere rivolta al controllo del focolaio settico e alla riduzione dei fluidi e della terapia antibiotica. Questo può avvenire in ore o in giorni in base alla risposta.

Riduzione dei fluidi – Nel momento in cui la perfusione è ristabilita e il circolo non è più fluid responsive i fluidi dovrebbero essere ridotti o sospesi insieme allo svezzamento dai vasopressori in quanto il loro utilizzo potrebbe essere inutile o addirittura nocivo in quanto questi pazienti potrebbero sviluppare edema polmonare cardiogenico e non cardiogenico (es. ARDS).

Nei pazienti con ARDS un approccio restrittivo alla somministrazione dei fluidi ha mostrato una riduzione della durata della ventilazione meccanica e della degenza in ICU rispetto ad un approccio più liberale. Il sovraccarico di fluidi è comune nei pazienti con sepsi ed è associato ad un aumento degli interventi medici (es. toracentesi, diuretici).

De-escalation della terapia antibiotica – Una volta ottenuti i risultati delle colture e in seguito al miglioramento clinico, è raccomandato restringere lo spettro della terapia antibiotica.

La de-escalation della terapia antibiotica e la sua durata dovrebbe essere rivalutata giornalmente. Se il patogeno non è stato identificato, la riduzione della terapia antibiotica è affidata al giudizio clinico (es. interrompere la vancomicina se non è stato identificato uno staphylococcus).

La **durata** della terapia dovrebbe essere individualizzata. Per la maggior parte dei pazienti essa è di 7-10 giorni. Terapie più lunghe sono appropriate nei pazienti che hanno mostrato una risposta più lenta, in caso di focolai settici non drenabili, nelle batteriemie da *S. Aureus*, in alcune infezioni fungine (es. *Candida*) o virali (herpes o CMV), nelle endocarditi, nelle osteomieliti, in caso di patogeni gram negativi multiresistenti, nei deficit immunologici e neutropenie.

Terapie più brevi sono invece giustificate nei pazienti con colture negative e rapida risoluzione clinica e laboratoristica.

Nei pazienti **neutropenici** proseguire la terapia antibiotica sino alla risoluzione della neutropenia o al completamento del ciclo antibiotico prestabilito. Nei **non neutropenici** senza evidenza di infezione sospendere il prima possibile per minimizzare la colonizzazione o lo sviluppo di microrganismi resistenti.

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDPTA/23/08		Pag. 60 di 126

TERAPIE ADDIZIONALI

OSSIGENOTERAPIA AD ALTI FLUSSI (HFNC)

Nei pazienti con insufficienza respiratoria ipossiémica non ipercapnica indotta dalla sepsi è suggerito l'utilizzo dell'ossigenoterapia ad alti flussi.

VENTILAZIONE MECCANICA

Si raccomanda l'utilizzo di un **tidal volume target** di 6 mL/Kg del predicted body weight (PBW) anziché 12 ml/Kg sia nell'ARDS che nell'insufficienza respiratoria sepsi-relata in assenza di ARDS mantenendo un plateau di ≤ 30 cmH₂O (lung-protective strategy).

Si raccomanda di utilizzare **PEEP** più alte che basse nei pazienti con ARDS moderato-severo associata a sepsi per aumentare il reclutamento alveolare e migliorare la PaO₂.

La posizione **prona** può migliorare il reclutamento alveolare nei pazienti con ARDS e P/F < 150.

La ventilazione oscillatoria ad alta frequenza (HFOV) non è raccomandata.

Non si raccomanda l'utilizzo di ventilazione non invasiva (NIV) nei pazienti con ARDS.

Possono eventualmente essere utilizzati **bloccanti neuromuscolari** per ≤ 48 ore nei pazienti con ARDS e P/F < 150 mmHg.

I **fluidi** vanno usati con moderazione in assenza di segni di ipoperfusione.

L'utilizzo di **β -2 agonisti** non è raccomandato per il trattamento dell'ARDS in assenza di broncospasmo.

In presenza di ARDS severa è suggerito l'utilizzo di veno-venous ECMO se la ventilazione meccanica fallisce.

I pazienti in ventilazione meccanica vanno mantenuti tra i 30° e i 45° per limitare il rischio di aspirazione e prevenire lo sviluppo di polmonite associata a ventilazione (VAP).

Si raccomanda svezamento progressivo dalla ventilazione meccanica lì dove possibile.

SEDAZIONE E ANALGESIA

Si raccomanda di minimizzare la sedazione nei pazienti ventilati in quanto la limitazione dell'uso di sedativi riduce la durata della ventilazione meccanica e la degenza in terapia intensiva.

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 61 di 126

CONTROLLO DELLA GLICEMIA

Si raccomanda l'utilizzo di protocolli specifici per il controllo della glicemia nei pazienti in ICU con sepsi iniziando l'insulina dopo due misurazioni consecutive >180 mg/dl. Il target dovrebbe essere quello di mantenere una glicemia \leq 180 mg/dl anziché 110.

Monitorare la glicemia ogni 1-2 ore fino a raggiungimento del target, poi ogni 4 ore nei pazienti che ricevono insulina in infusione. Valutare con attenzione i valori ottenuti con la misurazione della glicemia capillare, non sempre accurata come quella misurata nel plasma o nel sangue arterioso. Si suggerisce di misurare la glicemia su sangue arterioso se il paziente è portatore di catetere arterioso.

TERAPIA RENALE SOSTITUTIVA

La terapia renale sostitutiva continua (CRRT) o intermittente (RRT) può essere utilizzata nei pazienti con sepsi e danno renale acuto. Sugeriamo l'utilizzo della CRRT per facilitare il bilancio idrico nei pazienti emodinamicamente instabili.

Non si raccomanda l'utilizzo di RRT nei pazienti con sepsi e danno renale acuto se non presenti indicazioni specifiche alla dialisi oltre all'aumento della creatininemia e all'oliguria.

VITAMINA C

Non si raccomanda l'uso di vitamina C.

TERAPIA CON BICARBONATI

Non si raccomanda l'utilizzo di bicarbonati per migliorare l'emodinamica o ridurre l'utilizzo dei vasopressori nei pazienti con ipoperfusione indotta dall'acidemia lattica se $\text{pH} > 7.15$.

PROFILASSI TROMBOEMBOLICA

Si raccomanda l'uso di profilassi tromboembolica farmacologica con eparina a basso peso molecolare in assenza di controindicazioni.

Se possibile, si raccomanda l'uso combinato di profilassi farmacologica e meccanica con calze compressive graduate.

Si raccomanda profilassi meccanica con calze antitrombo laddove sia controindicata la profilassi farmacologica.

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 62 di 126

PROFILASSI ULCERE DA STRESS

Le ulcere da stress sono ulcerazioni del tratto superiore dell'apparato digerente correlate all'ospedalizzazione e sono associate ad un incremento della mortalità. Più comuni nel fondo e nel corpo dello stomaco, possono comunque presentarsi in altre localizzazioni.

Si raccomanda l'utilizzo di **inibitori di pompa protonica (IPP)** come profilassi delle ulcere da stress nei pazienti con sepsi o shock settico che presentano un alto rischio di sanguinamenti gastrointestinali. Preferibile IPP per via orale che parenterale.

Se intolleranza ai IPP utilizzare sucralfato per os.

Sono considerati **pazienti ad alto rischio**: pazienti ventilati meccanicamente >48 ore; pazienti con diatesi emorragica (plt<50000/m3 e/o INR>1.5, sanguinamenti gastrointestinali negli ultimi 12 mesi; trauma cranico; trauma midollare; ustioni >35% della superficie corporea; terapia steroidea o con FANS.

Non si raccomanda la profilassi nei pazienti senza fattori di rischio per sanguinamenti.

NUTRIZIONE

La nutrizione enterale è sempre preferibile alla parenterale in assenza di controindicazioni.

Per i pazienti che non hanno controindicazioni alla nutrizione enterale, si raccomanda di iniziare la **nutrizione enterale** il prima possibile (entro 48 ore).

Se presente instabilità emodinamica o se il riempimento volemico non è ancora adeguato, la nutrizione è controindicata.

Nei pazienti floridi, se controindicazioni alla nutrizione enterale, **NON** si raccomanda di iniziare precocemente la **nutrizione parenterale** ma di attendere almeno una o due settimane, in quanto può favorire il rischio di infezioni e prolungare i tempi di degenza in terapia intensiva.

Anche nei pazienti obesi con BMI>30 kg/m2 la nutrizione enterale è preferibile a quella parenterale. Un target iniziale accettabile è quello di 8-10 kcal/Kg al giorno, poi 18-25 kcal/kg e 1.5 g/kg al giorno di proteine per 5-7 giorni.

Verificare il residuo gastrico nei pazienti che non tollerano la nutrizione enterale o che sono ad alto rischio di aspirazione. È possibile eventualmente utilizzare procinetici.

L'uso degli acidi grassi omega-3 non è raccomandato.

Non è raccomandato inoltre l'uso di selenio, arginina e carnitina.

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 63 di 126

9. SCOSTAMENTI ED ECCEZIONI

I requisiti, gli standard e gli impegni presi nel redigere il presente PDTA rispettano le indicazioni della legislazione e la normativa vigente nazionale e regionale senza scostamenti od eccezioni, coerentemente alle linee guida. Ciò nonostante, si possono creare condizioni a causa delle quali non è possibile applicare alcune "azioni" del PDTA ad alcuni pazienti.

Gli scostamenti possono essere determinati da limiti strutturali (mancanza di stanza dedicate) o di carenza di personale dedicato.

Non sono viceversa ipotizzabili limiti organizzativi visto che non vi sono contrasti tra i professionisti che devono concorrere al perfetto funzionamento del PDTA

10. VALUTAZIONE, VERIFICA E MONITORAGGIO DEL PDTA

Modalità previste per la valutazione dell'applicabilità del PDTA sia dal punto di vista clinico - organizzativo sia per quanto riguarda la valutazione dell'efficacia.

INDICATORE	FONTE	VALORE ATTESO	RESPONSABILE
STRUTTURA			
Documentazione correttamente distribuita	100%	Direttore UU.OO. coinvolte	Documentazione correttamente distribuita
Disponibilità della documentazione nei luoghi ove la documentazione stessa deve essere applicata.	100%	CPSE UU.OO. coinvolte	Disponibilità della documentazione
PROCESSO			
% set contaminati (da CVC e periferico)/totale set pervenuti al laboratorio	Laboratorio	< 80 %	Direttore Laboratorio
% n. paz. con diagnosi SDO di sepsi-shock settico / n. totale paz. Dimessi	SDO	Prima rilevazione	SIO
ESITO			
% n. paz. deceduti con diagnosi SDO di sepsi - shock settico / n. paz. con diagnosi SDO di sepsi - shock settico	SDO	Prima rilevazione	SIO
% di terapia antibiotica empirica appropriata (schemi proposti nel presente documento) /terapie empiriche effettuate	Cartella Clinica*	> 80 %	Direttori UU.OO

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 64 di 126

% terapia antibiotica mirata modulata sulla base dell'esito dell'esame microbiologico / n. paz. con diagnosi SDO di sepsi - shock settico	Referto Microbiologico - Cartella Clinica*	> 90 %	Direttori UU.OO
effettuazione di almeno due set di emocolture a paz. con diagnosi di sepsi-shock settico	GIPSE**	> 80 %	Direttore P.S.
% di paz. che hanno eseguito esami emocolturali prima dell'inizio della terapia antibiotica	GIPSE**	> 80 %	Direttore P.S.

(*) per la rilevazione verranno prese in carico il 20 % delle cartelle di pazienti con diagnosi di SEPSI - SHOCK SETTICO.

(**) su GIPSE inserire i 3 criteri di screening per danno d'organo (qSOFA, Lattati venosi e NEWS) per i pz in PS.

11. EMISSIONE, DISTRIBUZIONE ED ARCHIVIAZIONE

- Il PDTA deve essere disponibile in forma cartacea presso la Direzione Sanitaria e presso la UOSD Qualità, Certificazione e Sicurezza delle Cure – Risk Management;
- In formato elettronico sul sito aziendale nella sezione Qualità e Sicurezza delle Cure - Risk Management;
- Presso tutte le UU.OO. / strutture coinvolte nel PDTA;
- In relazione agli ambiti di applicazione dello specifico PDTA, andranno indicati volta per volta ulteriori destinatari (es.: Medici di MG, Ambulatori Specialistici, Associazioni di Cittadini etc.).

12. REVISIONE E AGGIORNAMENTO

Il PDTA andrà periodicamente sottoposto a revisione/aggiornamento da parte del Gruppo di Lavoro incaricato della sua redazione, eventualmente integrato da altre figure professionali. Il processo di revisione/aggiornamento non dovrà in ogni caso essere superiore ai tre anni.

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 65 di 126

13. BIBLIOGRAFIA/SITOGRAFIA

CAPITOLI		N° PAGINA
8.1 – 8.3	Identificazione del paziente con sepsi	66
8.2	Identificazione del paziente con shock settico	
8.3	La Golden hour per la sepsi	
8.3.1	Diagnosi microbiologica di sepsi/shock settico	69
8.3.2.1	Terapia infusionale	70
8.3.2.2	Terapia antibiotica empirica	72
8.3.2.3	Terapia con agenti vasopressori e inotropi	76
8.4	Identificazione fonte di infezione: diagnostica di immagine	77
8.4.1.2	Radiologia vascolare: cosa, come, quando e dove	77
8.4.1.3	Chirurgia d'urgenza: cosa, come, quando e dove	79
8.5	Monitoraggio emodinamico del paziente con sepsi/shock settico	81
8.7	...Oltre le prime ore...	81

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 66 di 126

BIBLIOGRAFIA CAP. 8.1 – 8.3:

Identificazione del paziente con sepsi-Identificazione del paziente con shock settico- La Golden hour per la sepsi

1. Fleischmann et al Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis Current Estimates and Limitations Carolin; on behalf of the International Forum of Acute Care Trialists. Am J Respir Crit Care Med Vol 193, Iss 3, pp 259–272, Feb 1, 2016
2. Jean-Louis Vincent et al Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study*. Crit Care Med 2006 Vol. 34, No. 2
3. 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. 39:165227.
4. 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)
5. 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.
6. 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
7. Laura Evans, Andrew Rhodes et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. Intensive Care Medicine, October 2021
8. Daniels R, Nutbeam T, McNamara G, Galvin C. The sepsis six and the severe sepsis resuscitation bundle: a prospective observational cohort study. Emerg Med J. 2011 Jun;28(6):507-12. doi: 10.1136/emj.2010.095067. Epub 2010 Oct 29
9. R. Ferrer et al, Empiric Antibiotic Treatment Reduces Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock From the First Hour: Results From a Guideline-Based Performance Improvement Program, Crit Care Med 2014; 42: 1749-1755
10. La gestione della sepsi nell'adulto in Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza in Italia: le raccomandazioni della Consensus SIMEU – 25 Maggio 2018
11. Singer AJ. Quick SOFA Scores Predict Mortality in Adult Emergency Department Patients With and Without Suspected Infection <http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2016.10.007>
12. Freund J et al. Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department JAMA. 2017;317(3):301-308. doi:10.1001/jama.2016.20329
13. Tugul S. et al. Low sensitivity of qSOFA, SIRS criteria and sepsis definition to identify infected patients at risk of complication in the prehospital setting and at the emergency department triage Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine 2017 November 3, 25 (1): 108
14. Åsa Askim et al. Poor performance of quick-SOFA (qSOFA) score in predicting severe sepsis and mortality - a prospective study of patients admitted with infection to the emergency

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 67 di 126

department. Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine 2017 June 9, 25 (1): 56

15. Julian M Williams et al. Systemic Inflammatory Response Syndrome, Quick Sequential Organ Function Assessment, and Organ Dysfunction: Insights From a Prospective Database of ED Patients With Infection Chest 2017, 151 (3): 586596

16. Serafim R. A Comparison of the Quick-SOFA and Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for the Diagnosis of Sepsis and Prediction of Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis

17. Decreto n 7517 del 5/08/2013 regione Lombardia "Strategie integrate per ridurre la mortalità ospedaliera associata alla sepsi grave"

18. Percorso Sepsis Gestione della Sepsis e dello Shock Settico, Identificazione e Trattamento – Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA), Regione Toscana, Aprile 2016 (<https://goo.gl/I1oADa>) Regione Toscana, Delibera_n.752_del_10-07-2017-Allegato-A PROGRAMMA REGIONALE DI LOTTA ALLA SEPSI

19. 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 Regione Friuli Venezia Giulia (https://egas.sanita.fvg.it/media/uploads/2018/01/16/SEPSI%20PS_.pdf)

20. Singer t al. Diagnostic characteristics of a clinical screening tool in combination with measuring bedside lactate level in emergency department patients with suspected sepsis. 2014 Aug;21(8):853-7.

21. Surviving Sepsis Campaign responds to Sepsis-3, March 2016

22. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, et al: Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. Crit Care Med 2015; 43:567–573

23. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, et al; LACTATE study group: Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182:752–761

24. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al; Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators: Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. JAMA 2010; 303:739–746

25. Lyu X, Xu Q, Cai G, et al: [Efficacies of fluid resuscitation as guided by lactate clearance rate and central venous oxygen saturation in patients with septic shock]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2015; 95:496– 500

26. Tian HH, Han SS, Lv CJ, et al: [The effect of early goal lactate clearance rate on the outcome of septic shock patients with severe pneumonia]. Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue 2012; 24:42–45

27. Yu B, Tian HY, Hu ZJ, et al: [Comparison of the effect of fluid resuscitation as guided either by lactate clearance rate or by central venous oxygen saturation in patients with sepsis]. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue 2013; 25:578–58324

28. Gu WJ, Zhang Z, Bakker J: Early lactate clearance-guided therapy in patients with sepsis: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. Intensive Care Med 2015; 41:1862– 1863

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 68 di 126

29. Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy for the treatment of sepsis in intensive care settings and for suspected bacterial infection in emergency department settings: a systematic review and cost-effectiveness analysis"HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT VOLUME 19 ISSUE 96 NOVEMBER 2015 ISSN 1366-5278
30. The role of procalcitonin as a biomarker in sepsis, journal of infectious diseases and epidemiology, 2016,vol.3 issue 1 ISSN 2474-3658
31. Sager et al. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited BMC Medicine (2017) 15:15 DOI 10.1186/s12916-017-0795-7 27 Chanu Rhee Using Procalcitonin to Guide Antibiotic Therapy Open Forum Infect Dis. 2017 Winter; 4(1): ofw249. Published online 2016 Dec 7. doi: 10.1093/ofid/ofw249
32. Andriolo BNG, Andriolo RB, Salomão R, Atallah ÁN. Effectiveness and safety of procalcitonin evaluation for reducing mortality in adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. Cochrane Databas eof Systematic Reviews 2017,Issue1.Art.No.:CD010959. 29
33. Vincent JL, De Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. Crit Care Med. 1998 Nov; 26 (11): 1793-800.
34. Mitchell M. Levy1*, Laura E. Evans2 and Andrew Rhodes3 The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. Intensive Care Med (2018) 44:925–928
35. Pollack LA, Santen KL van, Weiner LM, Dudeck MA, Edwards JR, Srinivasan A. Antibiotic stewardship programs in U.S. acute care hospitals: findings from the 2014 National Healthcare Safety Network (NHSN) Annual Hospital Survey. Clin Infect Dis 2016;63:ciw323.
36. Vaughn VM, Chopra V. Revisiting the panculture. BMJ Qual Saf 2016;52:236–9

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 69 di 126

BIBLIOGRAFIA CAP 8.3.1:

Diagnosi microbiologica di sepsi/shock settico

- 1) Saiani L., Brugnolli A. Trattato di cure infermieristiche. Sorbona, 2013
- 2) Matata C, Michael B, Garner V, Solomon T, Lumbar puncture: diagnosing acute central nervous system infections, in Nurs Stand, vol. 27, n° 8, 2012, pp. 49-56
- 3) Alstadhaug KB, Odeh F, Baloch FK, Berg DH, Salvesen R, Post-lumbar puncture headache, in Tidsskr. Nor. Laegeforen., vol. 132, n° 7, Apr 2012, pp.
- 4) La gestione infermieristica della derivazione ventricolare esterna, Azienda USL Modena, U.O. Anestesia-Rianimazione e Neuroranimazione
- 5) L. RASERO, E. LUMINI, G. SENES (2002), L'assistenza al traumatizzato cranico. Dall'evento traumatico alla fase riabilitativa, Carocci, Roma
- 6) A. OWEN (1998), Il monitoraggio in area critica, McGraw Hill, Milano
- 7) 818-21
- 8) Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Principles and procedures for blood cultures; Proposed Guidelines. CLSI Document M47-P, 2006.
- 9) G.L. Mandell, J.E. Bennett, R. Dolin. Principles and Practice of Infectious Diseases. Elsevier, 6th Ed., 2004.
- 10) Bailey e Scott's Diagnostic Microbiology. A cura di B.A. Forbes, D.F. Sahn, A.S. Weissfeld. Mosby, 11th Ed., 2002.
- 11) Thailand Ministry of Public Health and U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). IEIP (International Emerging Infections Program) Microbiology Project. Population based surveillance for Microbial Agents of Pneumonia and Sepsis with Detection of Streptococcus pneumoniae. Standard Operating Procedures for Clinical and Laboratory Staff. Versione 1.2, 2005 (on line su www.cdc.gov)
- 12) T. J. Kirn, M.P. Weinstein Update on bloodcultures: hoe to obtain, process, report and interpret. (2013) Departments of Medicine (InfectiousDiseases) and Pathology&Laboratory Medicine, UMDNJ-Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick, NJ, USA

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 70 di 126

- 13) AMCLI. Infezioni del torrente circolatorio. Proposta di percorso diagnostico presentato durante il XXXVII Congresso Nazionale AMCLI- Stresa, 5-8 ottobre 2008. Revisione settembre 2014
- 14) UK Standards for Microbiology Investigations- Investigations of bloodcultures (for Organism other than Mycobacterium species)-Issued by the standards Unit, Microbiology Services, PHE;Bacteriology, B37. 14/11/14
- 15) How to optimize the use of bloodcultures for the diagnosis of bloodstream infections? A state-of-the art. B. Lamy. S. Dargere. MC Arendrup. JJ Parienti. 2016.
- 16) Garcia RA, et al. Multidisciplinary team review of best practices for collection and handling of bloodcultures to determine effective interventions for increasing the yield of true-positive bacteremias, reducing contamination, and eliminating false-positive central line-associated bloodstream infections. Am J Infect Control 2015;43:1222-37.
- 17) CLSI. Principles and Procedures for Blood Cultures; Approved Guideline. CLSI document M47-A. Wayne, PA; Clinical and Laboratory Standards Institute; 2007

BIBLIOGRAFIA CAP 8.3.2.1: Terapia Infusionale

- 1) Laura Evans, Andrew Rhodes et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. Intensive Care Medicine, October 2021
- 2) Bentzer P, Griesdale DE, Boyd J, MacLean K, Sirounis D, Ayas NT. Will this hemodynamically unstable patient respond to a bolus of intravenous fluids? JAMA. 2016;316(12):1298-309.
- 3) Hahn RG. Volume kinetics for infusion fluids. Anesthesiology.2010;113(2):470-81.
- 4) Malbrain M.L.N.G., Van Regenmortel N, Saugel B, De Tavernier B, Van Gaal PJ, Boyau OJ, Teboul JL, Rice TW, Mythen M, Monnet X Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. Ann Intens care 2018; 8:66
- 5) 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
- 6) Osborn TM. Severe sepsis and septic shock trials (ProCESS, ARISE, ProMISe): What is optimal resuscitation? Crit Care Clin. 2017;33(2):323-44.
- 7) Pro CI, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, Terndrup T, Wang HE, Hou PC, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. N Engl J Med. 2014;370(18):1683-93.

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 71 di 126

- 8) Investigators A, Group ACT, Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, Higgins AM, Holdgate A, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;371(16):1496–506.
- 9) Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, Jahan R, Tan JC, Harvey SE, Bell D et al. Protocolised Management In Sepsis (ProMISe): a multicentre randomised controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of early, goal-directed, protocolised resuscitation for emerging septic shock. *Health Technol Assess.* 2015;19(97):I-XXV, 1–150.
- 10) Vandervelden S, Malbrain ML. Initial resuscitation from severe sepsis: one size does not fit all. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2015;47:44–55.
- 11) Marik PE, Malbrain M. The SEP-1 quality mandate may be harmful: how to drown a patient with 30 mL per kg fluid! *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2017;49(5):323–8.
- 12) Weil MH, Henning RJ. New concepts in the diagnosis and fluid treatment of circulatory shock. Thirteenth annual Becton, Dickinson and Company Oscar Schwidetsky Memorial Lecture. *Anesth Analg.* 1979;58(2):124–32.
- 13) Monnet X, Teboul JL. Passive leg raising: five rules, not a drop of fluid! *Crit Care.* 2015;19:18.
- 14) Jabot J, Teboul JL, Richard C, Monnet X: Passive leg raising for predicting fluid responsiveness importance of the postural change. *Intensive Care Med* 2009; 35: 85-90.
- 15) Monnet X, Rienzo M, Osman D, Angel N, Richard C, Pinsky MR, Teboul JL. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care med* 2006; 34: 1402-1407.
- 16) Jozwiak M, Depret F, Teboul JL, Alphonsine JE, Lai C, Richard C, Monnet X. Predicting fluid responsiveness in critically ill patients by using combined end-expiratory and end-inspiratory occlusions with echocardiography. *Crit Care Med.* 2017;45(11):e1131–8.
- 17) Monnet X, Marik P, Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness: an update. *Ann Intensive Care.* 2017;6(1):111.
- 18) Sakr Y, Rubatto Birri PN, Kotfis K, Nanchal R, Shah B, Kluge S, Schroeder ME, Marshall JC, Vincent JL, Intensive Care Over Nations I. Higher fluid balance increases the risk of death from sepsis: results from a large international audit. *Crit Care Med.* 2017;45(3):386–94.
- 19) Acheampong A, Vincent JL. A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Crit Care.* 2015;19:251.
- 20) Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth.* 2012;108(3):384–94.
- 21) Malbrain ML, De Laet I. AIDS is coming to your ICU: be prepared for acute bowel injury and acute intestinal distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2008;34(9):1565–9.
- 22) Malbrain ML, Marik PE, Witters I, Cordemans C, Kirkpatrick AW, Roberts DJ, Van Regenmortel N. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2014;46(5):361–80
- 23) Cordemans C, De Laet I, Van Regenmortel N, Schoonheydt K, Dits H, Huber W, Malbrain MLNG. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water,

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 72 di 126

abdominal hypertension, capillary leak and fluid balance. *Annals Intensive Care*. 2012;2(Supplem 1):S1

24) Vincent JL, De Backer D, Wiedermann CJ. Fluid management in sepsis: the potential beneficial effects of albumin. *J Crit Care*. 2016;35:161-7

BIBLIOGRAFIA CAP 8.3.2.2: Terapia antibiotica empirica

- 1) Ferrer R, Artigas A, Suarez D et al (2009) Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 180(9):861-866
- 2) Kalil AC, Johnson DW, Lisco SJ et al (2017) Early goal-directed therapy for sepsis: a novel solution for discordant survival outcomes in clinical trials. *Crit Care Med* 45(4):607-614
- 3) Seymour CW, Gesten F, Prescott HC et al (2017) Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *N Engl J Med* 376(23):2235-2244
- 4) Klompas M, Calandra T, Singer M (2018) Antibiotics for sepsis-finding the equilibrium. *JAMA* 320(14):1433-1434
- 5) Prescott HC, Iwashyna TJ (2019) Improving sepsis treatment by embracing diagnostic uncertainty. *Ann Am Thorac Soc* 16(4):426-429
- 6) Baggs J, Jernigan JA, Halpin AL et al (2018) Risk of subsequent sepsis within 90 days after a hospital stay by type of antibiotic exposure. *Clin Infect Dis* 66(7):1004-1012
- 7) Branch-Elliman W, O'Brien W, Strymish J et al (2019) Association of duration and type of surgical prophylaxis with antimicrobial-associated adverse events. *JAMA Surg* 154(7):590-598
- 8) Hranjec T, Rosenberger LH, Swenson B et al (2012) Aggressive versus conservative initiation of antimicrobial treatment in critically ill surgical patients with suspected intensive-care-unit-acquired infection: a quasi-experimental, before and after observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 12(10):774-780
- 9) Ong DSY, Frencken JF, Klein Klouwenberg PMC et al (2017) Short-course adjunctive gentamicin as empirical therapy in patients with severe sepsis and septic shock: a prospective observational cohort study. *Clin Infect Dis* 64(12):1731-1736
- 10) Tamma PD, Avdic E, Li DX et al (2017) Association of adverse events with antibiotic use in hospitalized patients. *JAMA Intern Med* 177(9):1308-1315
- 11) Teshome BF, Vouri SM, Hampton N et al (2019) Duration of exposure to antipseudomonal beta-lactam antibiotics in the critically ill and development of new resistance. *Pharmacotherapy* 39(3):261-270
- 12) Klein Klouwenberg PM, Cremer OL, van Vught LA et al (2015) Likelihood of infection in patients with presumed sepsis at the time of intensive care unit admission: a cohort study. *Crit Care* 19:319
- 13) Heffner AC, Horton JM, Marchick MR et al (2010) Etiology of illness in patients with severe sepsis admitted to the hospital from the emergency department. *Clin Infect Dis* 50(6):814-820

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 73 di 126

- 14) Contou D, Roux D, Jochmans S et al (2016) Septic shock with no diagnosis at 24 hours: a pragmatic multicenter prospective cohort study. *Crit Care* 20(1):360
- 15) Rhee C, Kadri SS, Danner RL et al (2016) Diagnosing sepsis is subjective and highly variable: a survey of intensivists using case vignettes. *Crit Care* 20:89.
- 16) Kumar A, Roberts D, Wood KE et al (2006) Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 34(6):1589–1596
- 17) Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD et al (2017) The timing of early antibiotics and hospital mortality in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 196(7):856–863
- 18) Weinberger J, Rhee C, Klompas M (2020) A critical analysis of the literature on time-to-antibiotics in suspected sepsis. *J Infect Dis* 222(Supplement_2): S110–S118
- 19) Peltan ID, Brown SM, Bledsoe JR et al (2019) ED door-to-antibiotic time and long-term mortality in sepsis. *Chest* 155(5):938–946
- 20) Alam N, Oskam E, Stassen PM et al (2018) Prehospital antibiotics in the ambulance for sepsis: a multicentre, open label, randomised trial. *Lancet Respir Med* 6(1):40–50
- 21) Bloos F, Ruddel H, Thomas-Ruddel D et al (2017) Effect of a multifaceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: a cluster randomized trial. *Intensive Care Med* 43(11):1602–1612
- 22) Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W. et al (2021). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 47, 1181–1247 (2021).
- 23) P. Naucner, A. Huttner, C.H. van Werkhoven et al. (2021). Impact of time to antibiotic therapy on clinical outcome in patients with bacterial infections in the emergency department: implications for antimicrobial stewardship. *Clinical Microbiology and Infection* 27 (2021) 175e181
- 24) Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per il paziente con Sepsis e Shock Settico. SIAARTI. 10.11.2020
- 25) La gestione della sepsi nell'adulto in Pronto Soccorso e Medicina d'Urgenza in Italia: le raccomandazioni della Consensus SIMEU. LA CONSENSUS SIMEU – pubblicazione 29.11.2021
- 26) Tamma PD, Cosgrove SE, Maragakis LL et al. Combination Therapy for Treatment of Infections with Gram-Negative Bacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2012; 25:450.
- 27) Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, Chateau D. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: A meta-analytic/meta-regression study. *Crit Care Med.* 2010;38: 1651–64.
- 28) Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of Mortality in Bloodstream Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*: Importance of Combination Therapy. *Clin Infect Dis.* 2012; 55:943–50.
- 29) Poulidakos P, Tansarli GS, Falagas ME. Combination antibiotic treatment versus monotherapy for multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and pandrug-resistant

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 74 di 126

- Acinetobacter infections: a systematic review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2014; 33:1675–85.
- 30) Bass SN, Bauer SR, Neuner EA, Lam SW. Impact of Combination Antimicrobial Therapy on Mortality Risk for Critically Ill Patients with Carbapenem-Resistant Bacteremia. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59:3748-53.
 - 31) Arulkumar N, Routledge M, Schlebusch S et al (2020) Antimicrobial associated harm in critical care: a narrative review. Intensive Care Med 46(2):225–235
 - 32) European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2021. Stockholm: ECDC; 2022.
 - 33) Vincent JL, Sakr Y, Singer M, et al (2020) Prevalence and outcomes of infection among patients in intensive care units in 2017. JAMA 323(15):1478-1487
 - 34) Aliberti S, Reyes LF, Faverio P et al (2016) Global initiative for meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia (GLIMP): an international, observational cohort study. Lancet Infect Dis 16(12):1364–1376
 - 35) Rhee C, Kadri SS, Dekker JP et al (2020) Prevalence of antibiotic-resistant pathogens in culture-proven sepsis and outcomes associated with inadequate and broad-spectrum empiric antibiotic use. JAMA Netw Open 3(4): e202899
 - 36) Bassetti M, Righi E, Ansaldi F et al (2014) A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality. Intensive Care Med 40(6):839–845
 - 37) Kollef M, Micek S, Hampton N et al (2012) Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. Clin Infect Dis 54(12):1739–1746
 - 38) Magill SS, Edwards JR, Bamberg W et al (2014) Multistate point prevalence survey of health care-associated infections. N Engl J Med 370(13):1198–1208
 - 39) Mean M, Marchetti O, Calandra T (2008) Bench-to-bedside review: *Candida* infections in the intensive care unit. Crit Care 12(1):204
 - 40) Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR et al (2016) Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 62(4): e1-50
 - 41) Garey KW, Rege M, Pai MP et al (2006) Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. Clin Infect Dis 43(1):25–31
 - 42) Marriott DJ, Playford EG, Chen S et al (2009) Determinants of mortality in non-neutropenic ICU patients with candidaemia. Crit Care 13(4):R115
 - 43) Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH (2005) Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. Antimicrob Agents Chemother 49(9):3640–364
 - 44) Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA et al (2011) Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis 52(4): e56-93
 - 45) Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ et al (2018) Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 36(14):1443–1453.

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 75 di 126

- 46) Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM et al (2020) Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 46(5):854–887
- 47) Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR et al (2014) Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med* 2(5):395–404.
- 48) Goncalves-Pereira J, Pova P (2011) Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of beta-lactams. *Crit Care* 15(5): R206
- 49) Mohd Hafiz AA, Staatz CE, Kirkpatrick CM et al (2012) Continuous infusion vs. bolus dosing: implications for beta-lactam antibiotics. *Minerva Anestesiol* 78(1):94–104.
- 50) De Waele JJ, Lipman J, Carlier M et al (2015) Subtleties in practical application of prolonged infusion of beta-lactam antibiotics. *Int J Antimicrob Agents* 45(5):461–463.
- 51) De Bus L, Depuydt P, Steen J, et al (2020) Antimicrobial de-escalation in the critically ill patient and assessment of clinical cure: the DIANA study. *Intensive Care Med* 46(7):1404–1417
- 52) Chastre J, Wolff M, Fagon JY et al (2003) Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 290(19):2588–2598
- 53) Choudhury G, Mandal P, Singanayagam A et al (2011) Seven-day antibiotic courses have similar efficacy to prolonged courses in severe community-acquired pneumonia—a propensity-adjusted analysis. *Clin Microbiol Infect* 17(12):1852–1858
- 54) Kalil AC, Metersky ML, Klompas M et al (2016) Management of adult with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 63(5):e61–e111
- 55) Vaughn VM, Flanders SA, Snyder A et al (2019) Excess antibiotic treatment duration and adverse events in patients hospitalized with pneumonia: a multihospital cohort study. *Ann Intern Med* 171(3):153–163
- 56) Eliakim-Raz N, Yahav D, Paul M et al (2013) Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection—7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 68(10):2183–2191
- 57) Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR et al (1991) Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A randomized controlled study of 100 patients. *Gastroenterology* 100(6):1737–1742
- 58) Yahav D, Franceschini E, Koppel F et al (2019) Seven versus 14 days of antibiotic therapy for uncomplicated gram-negative bacteremia: a noninferiority randomized controlled Trial. *Clin Infect Dis* 69(7):1091–1098
- 59) Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB et al (2015) Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med* 372(21):1996–2005.
- 60) Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G. Short - course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital - acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 [cited 2019 Oct 1]; Available from: <https://www-cochranelibrary-com.bibliopass.unito.it/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007577.pub3/full>

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 76 di 126

- 61) Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. Eur Respir J. 2017; 50:1700582.
- 62) Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis. 2016;63: e61-111.
- 63) Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, Rotstein OD, Duane TM, Evans HL, et al. Trial of Short-Course Antimicrobial Therapy for Intraabdominal Infection. N Engl J Med. 2015; 372:1996-2005.
- 64) Havey TC, Fowler RA, Daneman N. Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2011;15: R267.
- 65) Havey TC, Fowler RA, Daneman N. Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2011;15: R267.
- 66) Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections in Adults and Children. Clin Infect Dis. 2011; 52: e18-55.
- 67) Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2016; 62: e1-50.
- 68) Penack O, Becker C, Buchheidt D, Christopeit M, Kiehl M, von Lilienfeld-Toal M, et al. Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 updated guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO). Ann Hematol. 2014;93: 1083-95

BIBLIOGRAFIA CAP 8.3.2.3:

Terapia con agenti vasopressori e inotropi

- 1) A Rhodes et al " Surviving Sepsis Campaign ": International Guidelines for management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2016 " Intens Care Med 2017 ; 43: 304-377
- 2) Delimonte et al " Vasoactive agents for adult septic shock. An update and review" J Pharm Pract, 2020: 33 (4) 523-532
- 3) Russel JA " Bench to bedside review: Vasopressin in the management of septic shock . Crit Care 2011(15(226) 1-19
- 4) Jentzer JC , Hollenberg SM " Vasopressor and inotrope Therapy in Cardiac Critical Care" J Intens Care Med 2020
- 5) Gordon AC et al " The effect of vasopressor on acute kidney in septic shock" Intens Care Med 2010 ;36:83-91
- 6) Levy et al " Vasoplegia treatments: the past , the present, and the future" Critical Care 2018; 22: 52

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 77 di 126

7)Mc Intyre WF et al " Association of Vasopressin Plus Cathecolamine Vasopressor vs Cathecolamines Alone with Atrial Fibrillation in patients with shock distributive. A systematic Review and Meta - analysis. Jama 2018 : 319 (18) 1889-1900

BIBLIOGRAFIA CAP 8.4:

Identificazione fonte dell'infezione: diagnostica di immagine

- 1)Impact of multidetector computed tomography on the diagnosis and treatment of patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis.
- 2)*Schleder S, Luerken L, Dendl LM, Redel A, Selgrad M, Renner P, Stroszczyński C, Schreyer AG .Eur Radiol. 2017 Nov; 27(11):4544-4551.*

BIBLIOGRAFIA CAP 8.4.1.2:

Radiologia vascolare: cosa, come, quando e dove

1. Fleischmann et al: Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis Current Estimates and Limitations. Carolin; on behalf of the International Forum of Acute Care Trialists. Am J Respir Crit Care. Med Vol 193, Iss 3; Feb 1, 2016: 259-272.
2. Sartelli M.A. Focus of intrabdominal infections .World J Emergency Surg. 2010; 5-9
3. Sartelli M, Abu-Zidan FM, Catena F, Griffiths EA, Di Saverio S, Coimbra L et al. Global validation of the WSES Sepsis Severity Score for patients with complicated intra-abdominal infections : a prospective multi center study (WISS Study) World J of Emerg Surg.2015;10:61.
4. Ordonez CA, Puyana JC, Management of peritonitis in the critically III patient. Surg Clin. North Am.2006;86:1323-49
5. Torer N, Yorganci K, Elker D, sayek I. Prognostic factors of the mortality of postoperative intraabdominal infections. Infection. 2010;38:255-60
6. Mulier S, Penninckx F, Verwaest C, et al. Factors affecting mortality in generalized postoperative peritonitis: multivariate analysis. World J Surg. 2003;27:379-84
7. Sartelli M, Malangoni MA, May KA, et al. World Society of emergency Surgery (WSES) guidelines for management of skin and soft tissue infections .World Journal of Emergency Surgery 2014,9:57-74.
8. Kinoshita K, Kawano D, Komatsu T, Sakurai A, Chiba Y, Tanjho K. Time from admission to initiation of surgery for source control is a critical determinant of survival in patients with gastrointestinal perforation with associated septic shock. Crit Care 2014;18:R87.
9. Haaga JR, Alfidi RJ, Coopermann Am, et Al. Definitive treatment of a large pyogenic liver abscesses with TC guidance. Cleve Clin Q, 1876; 43:85.88.

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 78 di 126

10. Gronval J, Gronvall S, Hegedus V. Ultrasound guided drainage of fluid-containing mass using angiographic catheterization technique. AJR,1977; 128:997-1002.
11. Gerzof SG, Robbins AH, Birkett DH. Computed tomography in the diagnosis and management of abdominal abscesses. Gastrointestinal Radiol 1978; 3:387-394.
12. Gerzof SG, Robbins AH, Birkett DH, et Al. Percutaneous catheter drainage of abdominal abscesses guided by ultrasound and computed tomography. AJR,1979; 133:1-8.
13. Johnson WC, Gerzof SG, Robbins AH, et Al. Comparative evaluation of operative drainage versus percutaneous catheter drainage guided by computed tomography or ultrasound. Ann Surg, 1981; 194:510-520.
14. Uflaker R, Wholey MH: Percutaneous drainage of abdominal fluid collections. In Interventional Radiology, 577-605; McGraw Hill, 1991.
15. Smith EH, Bartrum RJ. Ultrasonically guided percutaneous aspiration of abscesses. AJR, 1974; 122:308-312.
16. Welch CE. Editorial: catheter drainage of abdominal abscesses. N Engl Med 1981; 305:694-695.
17. Welch CE, Malt RA. Abdominal Surgery. N Engl J Med, 1983; 308:753-760.
18. Gerzof SG, Robbins AH, Johnson WC, et Al. Percutaneous catheter drainage of abdominal abscesses: a five years experience- N Engl J Med, 1981; 305:653-657.
19. Lang EK, Springer RM, Glorioso LW, Cammarata C. Abdominal Abscess drainage under radiological guidance. Causes of Failure. Radiology, 1986.; 159:329-336.
20. Azzarello G, Lanteri R, Rapisarda C, Santangelo M, Racialbuto A et al. Ultrasound guided percutaneous treatment of abdominal collections. Chir It, 2009; 61:337-40.
21. Torer N, Yorganci K, Elker D, sayek I. Prognostic factors of the mortality of postoperative intraabdominal infections. Infection. 2010;38:255-60
22. Yaffe TA, Nelson RC, DeLong D, Paulson EK. Practice patterns in percutaneous image -guided intra-abdominal abscess drainage survey of academic and private practice centers. Radiology, 2004; 233:750-6.
23. Mueller PF, VanSonnenberg e, Ferrucci JT. Percutaneous drainage of 250 abdominal abscesses and fluid collection II. Radiology, 1984; 151:343-347.
24. VanSonnenberg E, Verrucci JT, Mueller PR, et Al. Percutaneous radiografically guided catheter drainage of abdominal abscesses. JAMA,1982; 247:190-192.
25. VanWaes PFGM, Feldberg MAM, Mali WPTM, et Al. Management of loculated abscesses that are difficult to drain. A new approach. Radiology, 1985; 147:57-63.
26. VanSonnenberg E, Mueller PR, Ferrucci JT, Percutaneous drainage of 250 abdominal abscesses and fluid collections I. Radiology, 1984; 151:337-341
27. Jaques P, Mauro M, Safrit H, et Al. features of intra-abdominal abscesses: prediction of successful percutaneous drainage. AJR, 1986; 146:1041-1045

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 79 di 126

28. Gerzof SG, Robbins AH, Biskewtt DH, et Al. Percutaneous catheter drainage of abdominal abscesses guided by ultrasound and a computed tomography. AJR, 1979; 133: 1-8.
29. Gerzof SG, Robbins AH, Johnson WC, et Al. Percutaneous catheter drainage of abdominal abscesses: A five years experience. N Engl J Med, 1981; 305:653-657.
30. Haaga JR, Alfidi RJ, HAvreilla TR, et Al. CT detection and aspiration of abdominal abscesses. AJR, 1977; 128:465-474.
31. Haaga JR, Weinstein AJ. CT-guided percutaneous aspiration and drainage of abscesses. AJR. 1980; 135:1187-1194.
32. Lang EK, Springer RM, Glorioso LW, et Al. Abdominal abscesses drainage under radiological guidance. Causes of failure. Radiology, 1986; 159:329-336.
33. Johnson RJ, Mueller PR, Ferrucci JT, et Al. Percutaneous drainage of pyogenic liver abscesses. AJR, 1985; 144:463-467.
34. Herbert DA, Rothmans J, Simmonds f, et Al. Pyogenic liver abscesses. Successful non-surgical therapy. Lancet, 1982; 1:134.136
35. Greenwood LH, Collins TL, Yrizary JM. Percutaneous management of multiple liver abscesses. AJR, 1982; 139:390-392.
36. Schleder S, Luerken L, Dendl LM, Redel A, Selgrad M, Renner P, Stroszczynski C, Schreyer AG. Impact of multidetector computed tomography on the diagnosis and treatment of patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. Eur Radiol. 2017 Nov; 27(11):4544-4551

BIBLIOGRAFIA CAP 8.4.1.3:

Chirurgia d'urgenza: cosa, come, quando e dove

- 1) Azzarello G, Lanteri R, Rapisarda C, Santangelo M, Racialbuto A et al. Ultrasound guided percutaneous treatment of abdominal collections Chir It 2009;61:337-40.
- 2) Yaffe TA, Nelson RC, DeLong D, Paulson EK. Practice patterns in percutaneous image-guided intra-abdominal abscess drainage: survey of academic and private practice centers. Radiology 2004;233:750-6.
- 3) SIAARTI Tab 7E-pag 69 2/11/2020
- 4) Sartelli M.A. Focus of intrabdominal infections. World J Emergency Surg. 2010;5-9
- 5) Sartelli M, Abu-Zidan FM, Catena F, Griffiths EA, Di Saverio S, Coimbra L et al. Global validation of the WSES Sepsis Severity Score for patients with complicated intrabdominal infections: a prospective multi center study (WISS Study) World J of Emerg Surg. 2015;10:61.
- 6) Kokhar R, Banerjee S. Infection of the biliary tract. Gastrintest Endosc Clin N Am. 2013;23:199-218.
- 7) Yee AC, Ho CS. Complications of percutaneous biliary drainage: benign vs malignant diseases. AJR Am J Roentgenol. 1987;148: 1207-9

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 80 di 126

- 8) Saltzstein EC, Peacock JB, Mercer LC. Early operation for acute biliary tract stone disease. Surgery 1983;94:704-8.
- 9) Roherborn A, Thomas L, Potreck O, Ebener C, Ohmann C, Goretzki PE, et al. The microbiology of postoperative peritonitis. Clin Infect Dis. 2001;33:1513-9.
- 10) Mulier S, Penninckx F, Verwaest C, et al. Factors affecting mortality in generalized postoperative peritonitis: multivariate analysis ... World J Surg. 2003;27:379-84
- 11) Ordonez CA, Puyana JC. Management of peritonitis in the critically ill patient. Surg Clin. North Am. 2006;86:1323-49
- 12) Torer N, Yorganci K, Elker D, Sayek I. Prognostic factors of the mortality of postoperative intraabdominal infections. Infection. 2010;38:255-60
- 13) Hutchins RR, Gunning MP, Lucas DN, Allen-Mersh TG, Soni NC. Relaparotomy for suspected intraperitoneal sepsis after abdominal surgery. World J Surg. 2004;28:137-41
- 14) Sartelli M, Abu-Zidan FM, Ansaloni L, Bala M, Biffi WL, Beltran MA, et al. The role of the open abdomen procedure in managing severe abdominal sepsis: WSES position paper. World J Emerg Surg. 2015;10:35.
- 15) De Araujo AL. Relevance of imaging in the evaluation of abdominal tuberculosis. Radiol Bras. 2015;48:VII.
- 16) Sartelli M, Malangoni MA, May KA, et al. World Society of Emergency Surgery (WSES) guidelines for management of skin and soft tissue infections. World Journal of Emergency Surgery 2014;9:57-74.
- 17) El Bejjeloun B1, Souiki T, et al. Fournier's gangrene: our experience with 50 patients and analysis of factors affecting mortality. World J Emerg Surg 2013;8:13-16
- 18) McCloud JM, Doucas H, Scot AD, et al. Delayed presentation of life-threatening perineal sepsis following stapled haemorrhoidectomy. Ann R Coll Surg Engl 2007;89(3):301-302

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 81 di 126

BIBLIOGRAFIA CAP 8.5:

Monitoraggio emodinamico del paziente con sepsi/shock settico

- 1) Laura Evans, Andrew Rhodes et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. Intensive Care Medicine, October 2021
- 2) SIAARTI: Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per il paziente con Sepsis e Shock Settico Pubblicato il 10.11.2020

BIBLIOGRAFIA CAP 8.7:

...Oltre le prime ore...

- 1) Forsythe SM et al, "Sodium bicarbonate for the treatment of lactic acidosis", Chest 2000;117(1):260.
- 2) De Backer D. et al, "Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock", N Engl J Med. 2010; 362 (9):779.
- 3) McIntyre et al, "Association of Vasopressin Plus Catecholamine Vasopressor vs Catecholamine Alone with atrial fibrillation in patients with distributive shock: a systematic review and meta analysis", Jama 2018;319(18):1889
- 4) Nguyen HB et al, "Comparative Effectiveness of Second Vasoactive Agents in Septic Shock Refractory to Norepinephrine", J Intensive Care Med. 2017; 32(7):451
- 5) Ryg. rd SL, Butler E, Granholm A et al (2018) Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. Intensive Care Med 44(7):1003–1016
- 6) Holst LB et al, "Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock", N Engl J Med.2014;371(15):1381
- 7) Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JB 3rd (2013) Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. Cochrane Database Syst Rev 9:CD001090
- 8) Allingstrup M, Wetterslev J, Ravn FB, Moller AM, Afshari A (2016) Antithrombin III for critically ill patients. Cochrane Database Syst Rev 2:CD005370
- 9) Silversides JA et al, "Conservative fluid management or deresuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness:a systematic review and meta-analysis", Intensive Care Med.2017 Feb;43(2):155-170

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 82 di 126

- 10) Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC et al (2012) Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. Am J Respir Crit Care Med 186(8):724–731
- 11) American Diabetes Association (2014) Standards of medical care in diabetes—2014. Diabetes Care 37(Suppl 1):S14–S80
- 12) Brletta JF et al, Stress Ulcer Prophylaxis, Crit care Med. 20016;44(7):1395
- 13) Caeser MP et al, Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults, N Engl J Med.2011; 365(6):506. Epub 2011 Jun 29

14. ALLEGATI

1	Modalità di prelievo, conservazione e trasporto dei campioni biologici da sottoporre ad esame microbiologico
2	Algoritmo decisionale Laboratorio Microbiologia e Virologia
3	Proposta di protocolli di terapia antimicrobica empirica
4	Raccolte settiche in sedi specifiche

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 83 di 126

ALLEGATO 1

Modalità di prelievo, conservazione e trasporto dei campioni biologici da sottoporre ad esame microbiologico

EMOCOLTURE

Materiale

- Guanti sterili
- aghi e siringhe sterili
- guanti e quadretti sterili
- laccio emostatico
- ago a farfalla protetto 21G con adattatore luer sterile, adattatore luer singolo sterile, campane apposite per flacone emocoltura
- flaconi per anaerobi e flaconi per aerobi, tampone di cellulosa, cerotto, tappi sterili
- soluzione antisettica su base alcolica di PVP-Iodio o Clorexidina

Prelievo

1. predisporre 2 flaconi per ogni prelievo
2. lavarsi le mani con antisettico
3. posizionare il laccio emostatico
4. individuare il punto di prelievo tramite la palpazione della vena
5. rimuovere il laccio emostatico
6. indossare guanti monouso
7. pulire il sito scelto per il prelievo procedere alla disinfezione della cute con Soluzione Alcolica di Clorexidina o PVP Iodio utilizzando quadretti sterili in TNT con un passaggio dal centro alla periferia e lasciando agire il disinfettante per non meno di 2 minuti se si utilizza PVP Iodio, mentre 30 secondi in caso si utilizza Clorexidina in acido isopropilico.
8. eliminare il coperchio dai flaconi per la raccolta del sangue e disinfettare il gommino del flacone stesso con Soluzione alcolica di PVP Iodio o Clorexidina, utilizzando un diverso tampone per ogni flacone
9. posizionare nuovamente il laccio emostatico
10. procedere alla decontaminazione delle mani con soluzione alcolica
11. indossare i guanti sterili per effettuare il prelievo
12. effettuare il prelievo facendo attenzione a riempire ogni flacone **con 10 cc di sangue** iniziando dal flacone per aerobi
13. togliere il laccio emostatico
14. estrarre l'ago dalla vena ed eliminarlo nel contenitore rigido

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 84 di 126

EMOCOLTURA DA CVC / CATETERE VENOSO PERIFERICO

Materiale

- il materiale previsto per il prelievo da vena periferica
- tappi sterili (luerlock)

Prelievo

1. eseguire lavaggio antiseptico delle mani
2. sospendere tutte le soluzioni infusionali su tutti i lumi del CVC 2 minuti prima del prelievo
3. indossare i guanti puliti, posizionare un telino sterile sotto i lumi del CVC e procedere alla disinfezione del hub del lume distale del CVC con Clorexidina per medical devices (contenente acido isopropilico) e quadretti sterili in TNT per almeno 5 secondi e lasciare asciugare per almeno 30 secondi
4. non eseguire scarto dal lume dal quale verrà effettuato il prelievo; va inviato anche il primo sangue prelevato (i primi ml di sangue prelevati dal CVC hanno la più alta concentrazione di germi)
5. innestare l'adattatore luer sterile e l'apposita campana al lume distale del CVC
6. disinfettare il gommino del flacone con Clorexidina o PVP-Iodio utilizzando un diverso tampone sterile per ogni flacone
7. effettuare il prelievo facendo attenzione a riempire ogni flacone **con 10 cc di sangue**
8. rimuovere il sistema di prelievo, eseguire il lavaggio del lume utilizzando 10 ml di soluzione fisiologica con tecnica stop & go, disinfettare e posizionare un nuovo dispositivo di chiusura tappi luerlock sterile o valvole unidirezionali se disponibili
9. ripristinare le soluzioni
10. eseguire anche un'emocoltura da vena periferica insieme all'emocoltura da CVC
11. smaltire il materiale monouso negli appositi contenitori

Trasporto

- inviare al più presto in Laboratorio o, in caso di impossibilità, conservare i flaconi a temperatura ambiente non più di 2-3 ore (non superare comunque MAI le 12 h)
- trasportare i flaconi negli appositi sacchetti o contenitori rigidi a chiusura ermetica.

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 85 di 126

PRELIEVO LIQUOR

Una volta che l'ago ha raggiunto lo spazio e quindi il liquor, è necessario attendere che fuoriesca da solo, senza aspirare, per evitare di creare una pressione negativa all'interno del sistema nervoso centrale (favorendo un'erniazione cerebrale). Posizionare le provette sotto l'ago senza che esse tocchino l'ago e con tecnica sterile aspettare che il liquor cada dentro la provetta.

Raccogliere 3 provette per esame chimico-fisico e culturale (circa 10 gocce per ogni singola provetta).

NB: LE PROVETTE VANNO INVIATE IMMEDIATAMENTE IN LABORATORIO INSIEME AD UN CAMPIONE DI EMOCOLTURA. RICHIEDERE OLTRE ALL'ESAME CULTURALE, LA CONTA CELLULE E IL TEST MOLECOLARE PER LA RICERCA DEI PIU' COMUNI AGENTI EZIOLOGICI DI MENINGOENCEFALITE. AVVISARE AL CELLULARE IL MICROBIOLOGO DI GUARDIA.

BRONCOASPIRATO

Materiale

- guanti sterili
- sondini aspirazione
- lubrificante per aspirazione naso oro tracheale
- recipienti sterili con tappo a vite e/o provette sterili
- soluzione fisiologica sterile
- cannula orofaringea (guedel) NON NECESSARIA PER PAZIENTE INTUBATO

Prelievo

1. lavarsi accuratamente le mani
2. indossare i guanti sterili e maschera chirurgica / FFP2
3. aspirare le secrezioni tracheo-bronchiali con tecnica "no-touch", raccordare il set alla fonte di aspirazione
4. lubrificare il sondino per aspirazione naso-oro-tracheale
5. posizionare cannula guedel
6. introdurre il sondino nella narice e/o nella cannula guedel

Trasporto

- inviare subito al laboratorio
- se laboratorio è chiuso conservare a 4° C e inviare appena possibile, è comunque preferibile inviare il materiale appena raccolto
- trasportare il campione negli appositi sacchetti

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 86 di 126

BRONCOASPIRATO PER PAZIENTE INTUBATO

1. Posizionare il malato in posizione semiseduta
2. Valutare saturazione del paziente
3. Collegare il catetere di aspirazione sterile con contenitore di raccolta, e collegare la fonte di aspirazione
4. Indossare un guanto sterile nella mano dominante
5. Lubrificare il sondino di aspirazione impugnandolo con la mano dominante
6. Accendere l'aspiratore con la mano non dominante
7. Scollegare il circuito di aspirazione con la mano non dominante e appoggiarlo sul telino sterile
8. Introdurre il sondino NON in aspirazione
9. Una volta raggiunto il riflesso carenale del paziente, iniziare la bronco aspirazione in maniera intermittente, roteando delicatamente il sondino uscendo dal tubo endotracheale
10. Limitare la bronco aspirazione a 10 secondi massimo per evitare complicanze iposiemiche
11. Ricollegare il circuito con la mano non dominante
12. Sconnettere il tubo di aspirazione e chiudere il contenitore BAS con la mano sterile.

NB: nel paziente con tracheotomia la procedura è la medesima, ma invece che attraverso il tubo endotracheale, l'aspirazione andrà effettuata attraverso la tracheotomia

Trasporto

- inviare subito al laboratorio
- se laboratorio è chiuso conservare a 4° C e inviare appena possibile, è comunque preferibile inviare il materiale appena raccolto
- trasportare il campione negli appositi sacchetti

COPROCOLTURA E RICERCA ANTIGENE E TOSSINA CLOSTRIDIUM DIFFICILE

Materiale

- contenitore sterile per raccolta campione feci
- guanti

Prelievo

1. raccogliere un piccolo quantitativo di materiale fecale (5-10 ml. se liquido o dimensioni equivalenti a quelle di una noce se solido o poltaceo)
2. non raccogliere mai il campione dalla tazza del wc
3. richiudere il contenitore assicurandosi che i tappi siano ben chiusi

Trasporto: invio in Laboratorio entro due ore dal prelievo

Documento di proprietà dell'Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini

È vietata la riproduzione e la diffusione, anche parziale, senza specifica autorizzazione scritta del Direttore Generale

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 87 di 126

FERITE CHIRURGICHE / PIAGA O ULCERA / FISTOLA

Materiale

- guanti
- ago sterile / catetere sterile
- tamponi sottili con provetta con terreno di trasporto
- iodopovidone in soluzione acquosa
- soluzione fisiologica

Prelievo

1. lavaggio delle mani indossare i guanti
2. lavare la ferita e la zona circostante con soluzione fisiologica sterile e tamponare con garze sterili per rimuovere l'eccesso di liquido
3. disinfettare i margini della ferita con iodopovidone
4. rimuovere con una garza sterile l'eccesso di liquido
5. ruotare il tampone, precedentemente imbibito di soluzione fisiologica o acqua sterile, in profondità all'interno della ferita /piaga /ulcera penetrando nel focolaio suppurativo e/o aspirare il materiale con una siringa
6. posizionare il tampone o il materiale nella provetta

Trasporto

- inviare al più presto possibile in laboratorio

URINOCOLTURA

Urinocoltura Per paziente con catetere vescicale

Materiale

- guanti
- contenitore sterile per urine, provetta urinocoltura
- sapone liquido

Prelievo

1. Determinare il numero di giorni in cui il catetere urinario è stato posizionato; se superiore ai 14 giorni, valutare la possibilità di sostituire il catetere prima della raccolta del campione
2. Assicurarsi che siano presenti indicazioni appropriate alla raccolta del campione
3. Procurarsi un kit di raccolta approvato dalla struttura

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 88 di 126

4. Non raccogliere mai l'urina dalla sacca di raccolta
5. Eseguire l'igiene delle mani e indossare i guanti
6. Chiudere il tubo della sacca del catetere a circa 7 cm da punto di prelievo
7. Quando l'urina è visibile sotto il punto di prelievo, disinfettare il punto di campionamento
8. Utilizzare una tecnica asettica per raccogliere il campione utilizzando una siringa nelle modalità indicate dal produttore della sacca di raccolta
9. Trasferire il campione nel contenitore indicato dal laboratorio di microbiologia
10. Togliere i guanti ed eseguire l'igiene delle mani

N.B. Nel caso in cui il paziente è portatore di nefrostomia, prelevare il campione con tecnica sterile dal rubinetto a 3 vie posto in posizione distale al catetere nefrostomico

Trasporto

- Inviare il campione in laboratorio immediatamente o refrigerarlo a 4°C per non più di 2 h

Urinocoltura per paziente senza catetere vescicale

Materiale

- come sopra per prelievo da catetere vescicale

Prelievo

1. il paziente provvede al lavaggio dei genitali
2. su minzione mattutina o nel caso in cui il paziente non urini da più di 2 h, invitare il paziente a urinare il getto intermedio all'interno del contenitore per la raccolta sterile delle urine
3. per i prelievi in altri orari è sufficiente che il paziente urini il I getto

URINE PER RICERCA STREPTOCOCCO PNEUMONIAE O LEGIONELLA PNEUMOPHILA

Procedere a prelievo per esame urine direttamente dal catetere vescicale o spontaneamente nel caso in cui il paziente urini spontaneamente, AVENDO CURA DI NON DISCONNETTERE LA SACCA O PRELEVARE DALLA SACCA DI RACCOLTA

- INVIARE SUBITO IN LABORATORIO

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 89 di 126

TORACENTESI

Materiale

- telino sterile
- garze
- disinfettante
- Kit per toracentesi disponibile in azienda
- guanti sterili
- camice sterile

Prelievo

1. Dopo aver spiegato al paziente la manovra, si procede a vestizione sterile
2. Disinfezione con iodopovidone o clorexidina della regione medio-ascellare o sottoscapolare
3. Inserire l'ago sulla linea medio-scapolare o ascellare posteriore sul margine superiore della costola
4. Il medico attraverso tecnica Seldinger o kit disponibile in azienda preleva materiale pleurico e con tecnica sterile riempie la provetta o i flaconi per emocolture precedentemente disinfettati
5. Assistenza post-procedura al medico facendo attenzione alla conservazione del campione prelevato e alle contaminazioni

Nel caso in cui il catetere per toracentesi sia già inserito, prelevare tale campione con tecnica sterile dal rubinetto a 3 vie disponibile in posizione distale al catetere inserito.

Nel caso in cui il paziente abbia un sistema Pleur Evac provvedere al prelievo attraverso il sistema Luer Lock sul retro con tecnica sterile e dopo aver disinfettato il punto di inserzione.

Trasporto

- Inviare in laboratorio i campioni nel più breve tempo possibile, comunque conservarli a temperatura ambiente

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 90 di 126

RACCOLTA DA DRENAGGI ADDOMINALI, TORACICI O ALTRO DISTRETTO

Prima di inviare il materiale da mettere in coltura identificare il distretto da cui proviene il materiale biologico e concordare la modalità del prelievo con il Microbiologo di Guardia

Materiale

- Guanti
- Siringa da 20 ml
- Barattolo sterile per raccolta urine
- Flaconi di emocolture per Aerobi o Anaerobi

Raccolta

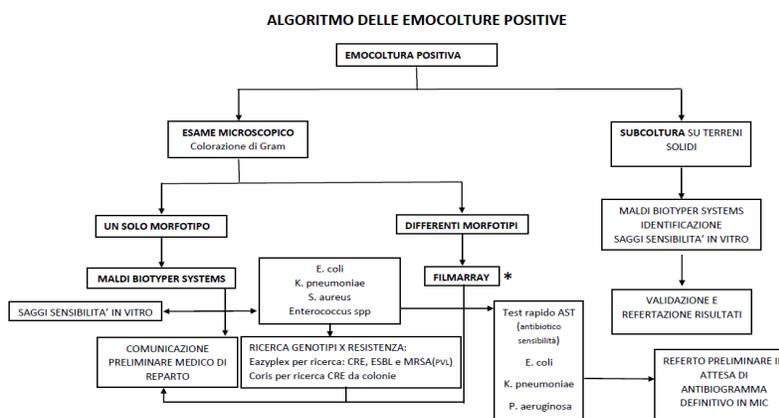
1. Predisporre un telino sterile sotto al drenaggio per evitare contaminazioni ambientali
2. Aprire il drenaggio nel sistema chiuso e far scorrere il materiale biologico nel contenitore sterile per le urine
3. In caso di materiale liquido predisporre una raccolta con Siringa da 20 ml e inserire da 0,5 a 5 ml nei flaconi per Emocolture Aerobi e Anaerobi. In caso di materiali ottenuti da procedura chirurgica, **concordare con il Microbiologo di Guardia la modalità più idonea per la raccolta del campione**
4. Nel caso il materiale sia corpuscolato, predisporre o nello stesso contenitore sterile per urine, o altrimenti all'interno di provette sterili senza anticoagulante o altre sostanze per evitarne la contaminazione e chiudere ermeticamente il campione

Trasporto

- Trasporto immediato in laboratorio, e se impossibilitati nell'immediato, mantenere a temperatura ambiente

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 91 di 126

**ALLEGATO 2
 ALGORITMO DECISIONALE MICROBIOLOGIA-EMOCOLTURE**



L'algoritmo ha come punto di partenza l'emocoltura positiva e lo schema sopra riportato si divide in due parti che prevedono una parte comune:

Microscopia:

da flacone di sangue positivo viene allestito un vetrino e colorato secondo la colorazione Gram. Il Dirigente osserva le caratteristiche morfologiche e tintoriali degli eventuali microrganismi presenti e, se tali requisiti risultano soddisfacenti, segue **comunicazione del risultato preliminare dell'esame al Medico di Reparto**.

Dopo la fase comune di Microscopia, sono previsti due percorsi in simultanea:

1) A destra algoritmo tradizionale:

- l'esame colturale con la semina su terreni solidi prestabiliti (cromogeni e non) atti a rilevare l'isolamento della maggior parte dei batteri e miceti
- incubazione di 24h
- identificazione delle specie microbiche cresciute con la spettrometria di massa eseguita su strumentazione Maldi tof.
- test di sensibilità in vitro con determinazione della MIC
- validazione dei risultati
- per la validazione dei test di sensibilità si procede secondo Eucast per le specie batteriche e secondo CLSI per i miceti
- refertazione.

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDPTA/23/08		Pag. 92 di 126

2) **A sinistra il nuovo algoritmo** sulla base delle più recenti tecniche molecolari e non, per quanto riguarda sia l'identificazione delle specie che l'esecuzione dell'antibiogramma molecolare che rivela i principali genotipi di resistenza presenti nei batteri.

Da emocoltura positiva, **dopo la lettura dell'es. batterioscopico**, si procederà come segue:

- Per una sola specie microbica evidenziata:
- estrazione diretta da sangue
- identificazione della specie microbica con la tecnica di spettrometria di massa (Maldi tof)

Se l'identificazione così eseguita soddisfa dei requisiti stabiliti dallo strumento:

comunicazione del risultato al Medico di Reparto.

- Nel caso in cui la specie microbica identificata appartenga alle specie sottoelencate:

rilevamento, in PCR Real Time, di geni che codificano per la resistenza ad antibiotici come sotto riportato:

- E.coli K.pneumoniae

ricerca delle carbapenemasi: KPC,VIM,OXA 48,NDM, VIM,OXA181

ricerca delle betalattamasi: CTX M1,CTX M9

- S.aureus

ricerca Mec A, Mec C

da colonie: **ricerca di PVL**

- **Enterococcus spp:** resistenza a Vancomicina.

Comunicazione delle resistenze rilevate in molecolare al Medico di Reparto.

Verranno eseguiti i test di sensibilità fenotipici in MIC, direttamente da sangue dopo estrazione, se l'emocoltura è monomicrobica, dopo almeno 5h di incubazione dagli isolati, se l'emocoltura è polimicrobica.

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 93 di 126

FILM ARRAY

Nel caso in cui dall'es. batterioscopico si evidenzino più specie microbiche o dall' estrazione Maldi non si ottenga nessun risultato, laddove se ne ravvisi l'urgenza e la necessità di diagnosi tempestiva, sentito il Medico di Reparto, si eseguirà il **film array da emocoltura positiva** che permette l'identificazione in PCR Real Time multiplex di:

- n. 9 specie microbiche Gram +
- n. 15 specie microbiche Gram-
- n.6 specie di Candida + Cryptococcus neoformans

Inoltre, è possibile rilevare alcuni meccanismi di resistenza:

Resistenza alla Meticillina: - Mec A/C; - MecA/C e MREJ(MRSA)

Resistenza alla vancomicina: - VAN A, VAN B

Carbapenemasi: KPC, IMP, OXA-48 like, NDM, VIM

ESBL: CTX-M

Resistenza a colistina: Mcr-1

N.B. La negatività del risultato per la ricerca di Carbapenemasi, Beta lattamasi non esclude la presenza di altri meccanismi di resistenza.

Comunicazione preliminare dei risultati al Medico di Reparto.

Alle comunicazioni preliminari sopracitate seguirà referto completo definitivo.

Antibiogramma RAST per alcune specie microbiche da emocoltura positiva monomicrobica:

- Su richiesta del Medico di Reparto si esegue antibiogramma rapido con lettura (Sensibile, Resistente) a 6h per P. aeruginosa al quale seguirà antibiogramma definitivo in MIC

PDTA
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08

**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO
 ASSISTENZIALE DELLA SEPSI**

Rev. 00 del 30/10/2023
Pag. 94 di 126

	AZIENDA OSPEDALIERA San CAMILLO – FORLANINI C.ne Giancolense 87 – 00151 ROMA C.F. e P.IVA 04733051009 U.O.C. Microbiologia e Virologia Direttore f.f.dott.ssa G.Parisi	
--	---	--

CAP

In caso di ricovero ospedaliero per quadro di sepsi/shock settico

INDAGINI MICROBIOLOGICHE/COLTURALI STANDARD² su s.respiratorie + 2
 SET EMOCOLTURE + Ag urinari Leg./PN + F.array²

Film Array

Respiratorio 2.1 plus *

Polmoniti plus **

Da Emocoltura positiva***

Su richiesta del Medico

<p>NEL BAMBINO/NEONATO <u>Es. microbiologico:</u> neonato <30 gg: S. agalact.B S. aureus, Legionella <u>Es. molecolare:</u> B.pertussis B. paraptussis virus respiratori², Ca MRSA (PVL), Legionella^o, C. pneumoniae, M. pneumoniae <u>Sierologia:</u> C. trachomatis, M. pneumoniae, C. Pneumoniae, Legionella Virus respiratori² <u>Ricerca Ag³:</u> S. pneumoniae Legionella</p>	<p>NELL'ADULTO <u>Es. microbiologico:</u> Ca MRSA_BGN, Legionella <u>Es. molecolare:</u> CaMRSA(PVL),CRE, GN ESBL, Legionella, Virus respiratori² SarsCoV2 <u>Sierologia:</u> C. pneumoniae, Micoplasmi, Rickettsie, Legionella <u>Ricerca Ag³:</u> S. pneumoniae, Legionella</p>	<p>NEL VIAGGIATORE <u>Es. microbiologico:</u> batteri a seconda epidemiol. di provenienza, Legionella <u>Es. molecolare:</u> V. respiratori², SarsCoV2 <u>Sierologia:</u> V. Respiratori, Rickettsie, Legionella PAZ. A CONTATTO CON ANIMALI <u>Es. microbiologico:</u> P. multocida, R. Equi, etc. <u>Es. molecolare:</u> Come sopra <u>Sierologia:</u> C.psittaci,Leptospira spp,</p>	<p>PATOLOGIE STRUTTURALI (FIBROSISTICA, etc.) <u>Es. microbiologico:</u> P. aeruginosa B. cepacia complex Aspergillus spp <u>Es. molecolare:</u> Virus respiratori² C. pneumoniae Micoplasmi <u>Sierologia:</u> Virus respiratori² C. pneumoniae M. pneumoniae</p>	<p>IMMUNODEPRESSO <u>Es. microbiologico:</u> Nocardia spp, Micobatteri, Aspergillus spp, BGN-MDR, Criptococco, Legionella <u>Es. molecolare:</u> MRSA (PVL), CRE, GN-ESBL, Micobatteri, P. jirovecii, virus Respiratori², CMV, HH6, VZV, HSV1, HSV2, SarsCoV2, Legionella <u>Sierologia:</u> M. pneumoniae, C.pneumoniae, Legionella, V.resp², CMV, VZV, HSV, etc. <u>Ricerca:</u> galattomannano (BAL, SIERO) Ag Criptococcus (Siero, Liquor) Parassiti: S. stercoralis, Cryptosporidium spp</p>	<p>BPCO <u>Es. microbiologico:</u> Micobatteri, Nocardia Spp, Aspergillus spp, Legionella <u>Es. molecolare:</u> Micobatteri, Legionella, C. pneumoniae, Micoplasmi, V.respiratori² <u>Ricerca:</u> Ag x Legionella³, galattomannano (BAL, SIERO) <u>Sierologia:</u> V. respiratori², Legionella, Micoplasmi C. pneumoniae</p>
--	---	---	--	--	--

^o parto in acqua

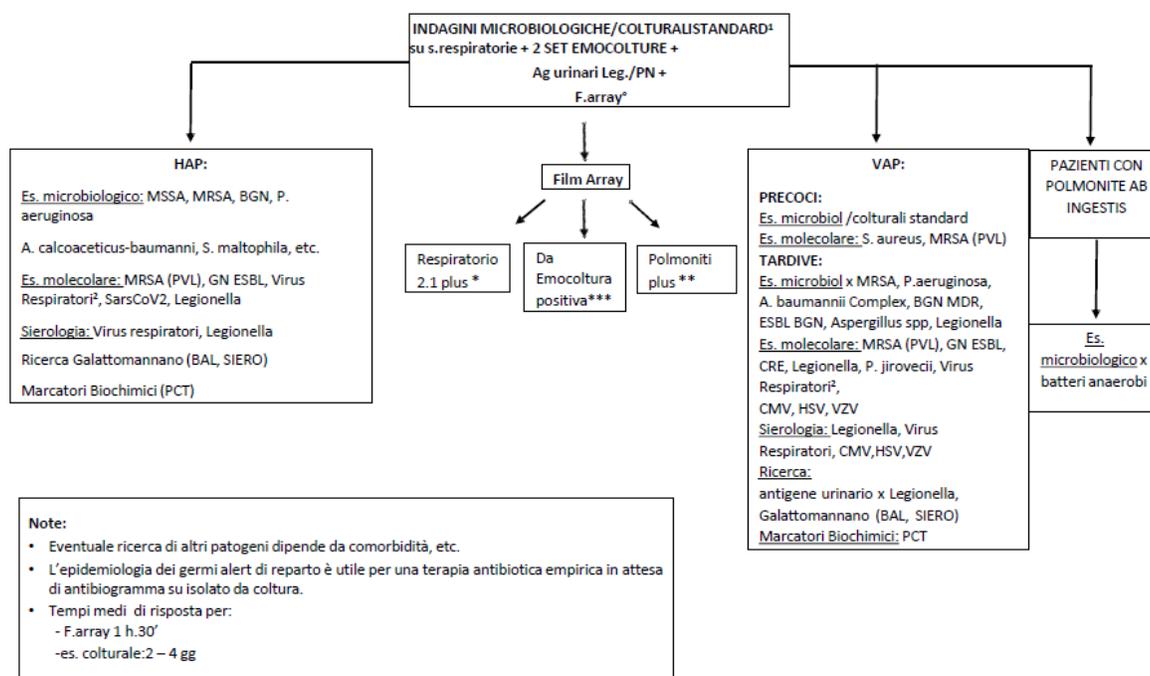
N.B. Per tempi di risposta vedi Polmoniti nosocomiali

Dott.ssa G.Parisi

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 95 di 126



POLMONITI NOSOCOMIALI
 con quadro di sepsi/shock settico



Note:

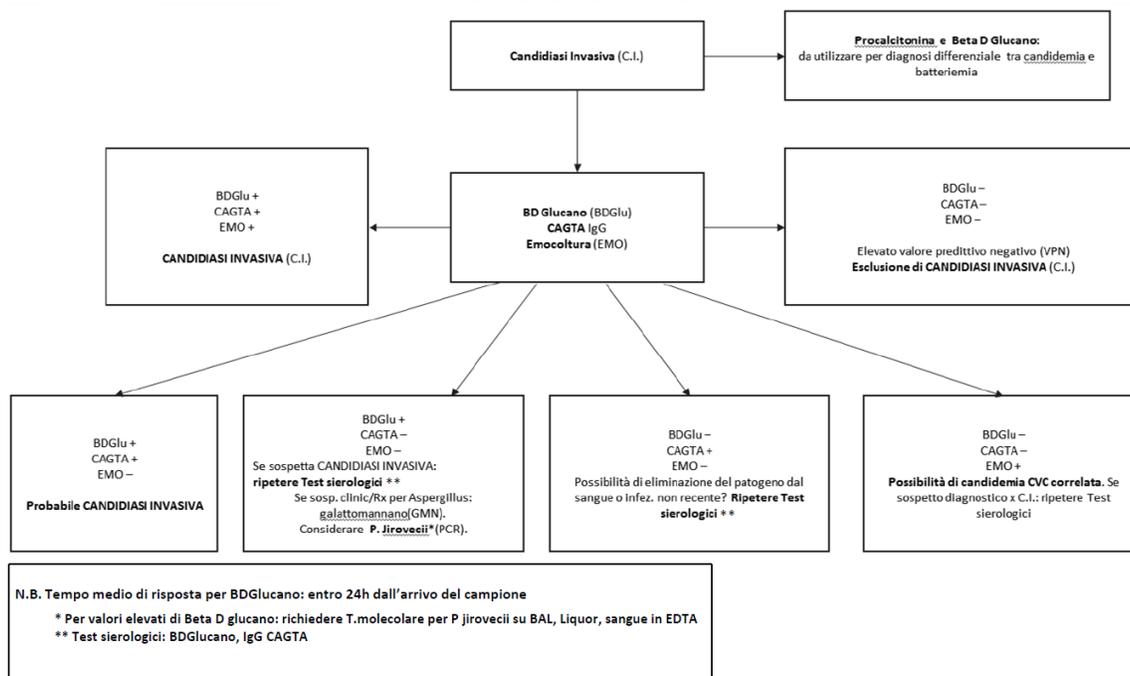
- Eventuale ricerca di altri patogeni dipende da comorbidità, etc.
- L'epidemiologia dei germi alert di reparto è utile per una terapia antibiotica empirica in attesa di antibiogramma su isolato da coltura.
- Tempi medi di risposta per:
 - F.array 1 h.30'
 -es. colturale:2 – 4 gg

Dott.ssa G.Parisi

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 96 di 126

	AZIENDA OSPEDALIERA San CAMILLO – FORLANINI C.ne Gianicolense 87 – 00151 ROMA C.F. e P.IVA 04733051009 U.O.C. Microbiologia e Virologia Direttore f.f.dott.ssa G.Parisi	
---	--	---

ALGORITMO PER DIAGNOSTICA DI LABORATORIO DI CANDIDIASI INVASIVA



PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 97 di 126

	AZIENDA OSPEDALIERA San CAMILLO – FORLANINI C.ne Gianicolense 87 – 00151 ROMA C.F. e P.IVA 04733051009 U.O.C. Microbiologia e Virologia Direttore f.f.dott.ssa G.Parisi	
---	--	---

*

BioFire® Pannello Respiratorio 2.1 plus (RP2.1 plus)

1 Test. 23 Target. In 45 min.

Virus	Batteri
Adenovirus	<i>Bordetella pertussis</i>
Coronavirus HKU1	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
Coronavirus NL63	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Coronavirus 229E	<i>Bordetella pertussis</i>
Coronavirus OC43	
Metapneumovirus umano	
Rhinovirus/Enterovirus umano	
Influenza A	
Influenza A/H1	
Influenza A/H1-2009	
Influenza A/H3	
Influenza B	
Parainfluenza 1	
Parainfluenza 2	
Parainfluenza 3	
Parainfluenza 4	
Virus respiratorio sinciziale (VRS)	
MERS-CoV	
SARS-CoV-2 NEW	

Tipo di campione: Tampone nasofaringeo raccolto su terreno di trasporto virale
Volume campione: 300 µL
Performance: Sensibilità 97.1% e Specificità 99.3%



**

BioFire® Pannello Polmoniti plus (Pneumo plus)

1 Test. 34 Target. In circa 1 ora.

Batteri (Valutazione semiquantitativa)	Virus	Geni di resistenza agli antibiotici
Complesso <i>Acinetobacter calcoaceticus baumannii</i>	Adenovirus	RESISTENZA ALLA METICILLINA mecA/C e MREJ
Complesso <i>Enterobacter cloacae</i>	Coronavirus	
<i>Escherichia coli</i>	Rhinovirus/Enterovirus umani	CARBAPENEMASI KPC
<i>Haemophilus influenzae</i>	Metapneumovirus umano	
<i>Klebsiella aerogenes</i>	Influenza A	NDM OXA-48-like
<i>Klebsiella oxytoca</i>	Influenza B	
Gruppo <i>Klebsiella pneumoniae</i>	MERS-CoV	VM
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Virus parainfluenzale	IMP
<i>Specie Proteus</i>	Virus respiratorio sinciziale (VRS)	ESBL
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		CTX-M
<i>Serratia marcescens</i>		
<i>Staphylococcus aureus</i>		
<i>Streptococcus agalactiae</i>		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
<i>Streptococcus pyogenes</i>		

Tipo di campione: Espettorato (incl. ETA) e BAL (incl. mini-BAL)
Volume campione: 200 µL - **Performance:** BAL-like Sensibilità 96.2% e Specificità 98.3%, sputum-like - Sensibilità 96.3% e Specificità 97.2%



BioFire® Pannello Emocolture 2 (BCID2)

1 Test. 43 Target. In circa 1 ora.

Batteri Gram +	Batteri Gram -	Geni di resistenza agli antimicrobici
<i>Enterococcus faecalis</i>	Complesso <i>Acinetobacter calcoaceticus baumannii</i>	CARBAPENEMASI IMP
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>	
<i>Listeria monocytogenes</i>	Enterobacteriales	KPC
<i>Staphylococcus aureus</i>	Complesso <i>Enterobacter cloacae</i>	OXA-48-like
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Escherichia coli</i>	NDM
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	<i>Klebsiella aerogenes</i>	VM
<i>Streptococcus</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	RESISTENZA ALLA COLISTINA mcr-1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Gruppo <i>Klebsiella pneumoniae</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Proteus</i>	ESBL
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Salmonella</i>	CTX-M
	<i>Serratia marcescens</i>	RESISTENZA ALLA METICILLINA mecA/C
	<i>Haemophilus influenzae</i>	
	<i>Neisseria meningitidis</i>	RESISTENZA ALLA VANCOMICINA vanA/B
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	

Tipo di campione: Emocoltura positiva
Volume campione: 200 µL
Performance: Sensibilità 99% e Specificità 99.8%



Il sistema BioFire® FilmArray® (approvato FDA e marcato CE-IVD)

Dott.ssa G.Parisi

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 98 di 126



NOTE ESPLICATIVE

IDONEITA' DEL CAMPIONE:

Il laboratorio di Microbiologia/Virologia, deve analizzare un campione rappresentativo del sito di infezione, prelevato prima dell'inizio della t. antibiotica.

Campioni idonei sono i seguenti: BAL, BAL con cateterino, protected specimen brush (PSB), broncoaspirati etc.

Campioni contaminati frequentemente da saliva sono: espettorato, espettorato indotto, espettorato protetto e aspirato da tracheostomia.

Per il materiale da inviare per indagini molecolari, fare riferimento all'elenco esami in biologia molecolare già inviato ai reparti.

1. INDAGINI MICROBIOLOGICHE STANDARD comprendono:

Batteri a rapida crescita: Enterobacteriaceae, BGN, M. catarrhalis, S. aureus, S. pneumoniae, S. pyogenes

Batteri esigenti: Haemophilus spp, Legionella spp, etc.

2. virus respiratori:	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 2px;">Molecolare: Infl. A (+ H1N1), B, RSV, Enterovirus, Adenovirus, v. parotite, v. rosolia, v. morbillo</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Sierologia (IgG/IgM): Adenovirus, v. influenza A, B, RSV, v. parainfluenza 1-2-3, v. morbillo, v. rosolia, v. parotite, VZV</div>
Altri virus:	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Molecolare: HSV 1, 2, 6,7,8, CMV,EBV,VZV,BKV,JCV,HBV,HCV,B19</div>
Sierologia:	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Sierologia (IgG/IgM): Echovirus, Coxsackie virus, CMV, EBV, HSV 1,2, HIV, VZV, Schistosoma</div>
Sierobatterologia (IgG/IgM):	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">C. pneumoniae, M. pneumoniae, Legionella pneumophila, Rickettsie</div>
Sieroparassitologia:	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">IgG anti Entamoeba histolytica e Ig G anti Echinococco</div>
Filmarray:	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 2px;">FILMARRAY Respiratori 2.1 plus da TNF: 23 target per virus e batteri</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; margin-bottom: 2px;">FILMARRAY Polmoniti plus** da s. respiratorie: 34 target per batteri, virus, batteri atipici, geni di resistenza ad antibiotici</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">FILMARRAY da Emocultura positiva*** : 43 target per batteri e lieviti; 10 geni di resistenza ad antibiotici</div>

3. Ricerca Ag. Pneumococcico: in età pediatrica la positività ha valore solo se associata a quadro clinico suggestivo per polmonite.

3.Ricerca Ag. urinario Legionella: la positività si riferisce prevalentemente a L. pneumophila sg.1. Ha elevato valore diagnostico soprattutto quando associato a quadro clinico suggestivo per polmonite. In caso di positività per Ag urinario inviare **SEMPRE** al laboratorio un campione respiratorio per esame culturale per Legionella.

Dott.ssa G.Parisi

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 99 di 126

ALLEGATO 3 PROPOSTA DI PROTOCOLLI DI TERAPIA ANTIMICROBICA EMPIRICA

- PDTA SEPSI - PROPOSTA DI PROTOCOLLI TERAPIA ANTIMICROBICA EMPIRICA in attesa dei dati microbiologici. OVE DISPONIBILE FAST MICROBIOLOGY, SE PAZIENTE STABILE, SI CONSIGLIA DI INIZIARE TERAPIA ANTIMICROBICA MIRATA.
- **Modificati da:**
 - «Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per il paziente con Sepsis e Shock Settico. SIAARTI 10.11.2020)
 - Sartelli et al. WSES/GAIS/SIS-E/WSIS/AAST global clinical pathways for patients with intra-abdominal infections World Journal of Emergency Surgery 2021; 16:49
 - G. Bonkat et al. EAU Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology 2022
- Necessario consultare le specifiche linee guida per i necessari approfondimenti

Fattori di rischio per differenti tipi di patogeni e tipologia del paziente da considerare per impostare la terapia antibiotica empirica (1).

MRSA (Methicillin Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>)	<ol style="list-style-type: none"> 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 30-90 gg, in particolare con fluorochinoloni e cefalosporine) 5. residente in long-term care facility o carcere o ricovero negli ultimi 12 mesi 6. contatto stretto con persone colonizzate da MRSA 7. immunodepressi 8. tossicodipendenza
ESBL (Extendend Spectrum Beta-lactamase)	<ol style="list-style-type: none"> 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 vescicali a permanenza 5. PEG
Pseudomonas aeruginosa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pregressa colonizzazione e/o infezione da <i>P. aeruginosa</i> (negli ultimi 12 mesi) 2. Multipli cicli di terapia antibiotica (almeno 5 giorni negli ultimi 30 in particolare con FQ) 3. Anatomia polmonare sovvertita con infezioni ricorrenti (es: bronchiectasie) 4. Fibrosi cistica 5. Prolungato utilizzo della terapia steroidea (> 6 settimane) 6. Diabete mellito non controllato/scompenso diabetico e/o piede diabetico 7. Catetere vescicale a permanenza 8. Età avanzata (> 80 anni)

CONSENSUS SIMEU – LA GESTIONE DELLA SEPSI NELL’ADULTO IN PRONTO SOCCORSO E MEDICINA D’URGENZA IN ITALIA: LE RACCOMANDAZIONI DELLA CONSENSUS SIMEU 29.11.2021

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 100 di 126

Fattori di rischio per differenti tipi di patogeni e tipologia del paziente da considerare per impostare la terapia antibiotica empirica (2).

Candidemia	<ol style="list-style-type: none"> 1. immunocompromissione (neutropenia, chemioterapia, trapianto di organo o di midollo, diabete mellito, insufficienza epatica cronica, insufficienza renale cronica) 2. portatore di device vascolari invasivi (catetere per emodialisi; catetere venoso centrale) 3. nutrizione parenterale totale 4. pancreatite necrotizzante 5. recente intervento di chirurgia maggiore, soprattutto addominale 6. prolungata somministrazione di antibiotici ad ampio spettro 7. prolungato ricovero in ospedale (in particolare in terapia intensiva) 8. recente infezione fungina e colonizzazione multi-sito
Definizione di Immunodepresso	<ol style="list-style-type: none"> 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/mmc)

CONSENSUS SIMEU – LA GESTIONE DELLA SEPSI NELL’ADULTO IN PRONTO SOCCORSO E MEDICINA D’URGENZA IN ITALIA: LE RACCOMANDAZIONI DELLA CONSENSUS SIMEU 29.11.2021

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 101 di 126

Polmonite comunitaria (1)

Fattori di rischio per Pseudomonas

- Comorbidità polmonari: Bronchiectasie, BPCO, tracheostomia, trapianto di polmone
- Precedente isolamento respiratorio di Pseudomonas Aeur.

Nessun fattore di rischio

- ▶ Ceftriaxone 2 g 24h
- +
- ▶ Azitromicina 500 mg O
Claritromicina 500 mg q12h
O nel paziente anziano Dossiciclina 100 mg x 2

Fattori di rischio per Pseudomonas in sepsi

- ▶ Piperacillina/tazobactam 6/0.75 g LD, poi 16/2 g in infusione continua per 24 ore
- o
- ▶ Cefepime 2 g q8h infuso in 3 ore (meglio di ceftazidime per azione anti pneumo e stafilo)
- o
- ▶ Ceftolozano tazobactam 3g LD poi 9 g in IC

LD: loading dose /dose iniziale da carico

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDPTA/23/08		Pag. 102 di 126

Polmonite comunitaria (2)

Fattori di rischio per MRSA

- ospedalizzazione recente e terapia antibiotica endovenosa negli ultimi 90 giorni
- diabete mellito, cirrosi epatica, dialisi
- Precedente isolamento respiratorio di MRSA
- tossicodipendenza ev
- influenza recente
- dialisi

Fattori di rischio per MRSA

Uno tra i seguenti:

- ▶ Linezolid 600 mg q12h
- ▶ Ceftobiprole 500 mg q8h
- ▶ Ceftaroline 600 mg 12h

LD: loading dose /dose iniziale da carico

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 103 di 126

BPCO riacutizzata

Fattori di rischio per *Pseudomonas aeruginosa*

- BPCO severa (FEV1<30%)
- terapia steroidea (>10 mg/die prednisolone nelle ultime 2 sett)
- Precedente isolamento respiratorio di *Pseudomonas aeruginosa*
- >3 ospedalizzazioni

Nessun fattore di rischio per *Pseudomonas aeruginosa*

- ▶ Amoxi/ac. clavulanico 2.2 g q8h
- o
- ▶ Ceftriaxone 2 g q24h
- +
- ▶ Azitromicina 500 mg q24h/
Claritromicina 500 mg q12h

Valutare se non vaccinato nei mesi invernali soprattutto nelle categorie a rischio aggiunta di

- ▶ Oseltamivir 75 mg q12h

Fattori di rischio per *Pseudomonas aeruginosa*

- ▶ Piperacillina/tazobactam 6/0.75 g LD, poi 16/2 g in infusione continua per 24 ore

LD: loading dose /dose iniziale da carico

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 104 di 126

Polmonite nosocomiale, non VAP (1)

Fattori di rischio per mortalità aumentata

- necessità di supporto ventilatorio dovuto alla polmonite
- shock settico al momento dell'insorgenza

Fattori di rischio per MDR

- terapia antibiotica endovenosa nei precedenti 90 giorni
- ricovero in ospedale per almeno 5 giorni durante gli ultimi 3 mesi (particolare riferimento a cefalosporine di 3° e 4° generazione, fluorochinoloni, carbapenemi)
- paziente residente in residenze sanitarie assistite (es. lungodegenze, case di riposo)
- Insufficienza renale end-stage che necessita di trattamento dialitico cronico
- Comorbidità associate ad alta incidenza di colonizzazione o infezione con patogeni MDR (es. fibrosi cistica, bronchiectasie, ulcere cutanee croniche)
- Colonizzazione rettale da CRE
- Colonizzazione tracheale ad alta carica da MDR
- Colonizzazione nasale da S. aureus

Rischio mortalità elevata e fattori di rischio per MDR

- ▶ Cefotibiprole 500mg x 3 (soprattutto se fattori rischio MRSA)
 - o
 - ▶ Piperacillina/tazobactam 6/0.75 g LD, poi 16/2 g in infusione continua per 24 ore
 - o
 - ▶ Cefepime 2 g q8h LD, poi 6 g infusione continua 24 h (meglio di ceftazidime per azione anti pneumoc e stafiloc)
 - o
 - ▶ Meropenem 2g LD, poi 1q 6h
 - o
 - ▶ Ceftolozano tazobactam 3g LD poi 9 g in infusione continua 24h
 - +
- Linezolid 600 mg q12

LD: loading dose /dose iniziale da carico

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 105 di 126

**Polmonite nosocomiale,
non VAP (2)**

Se colonizzazione da K.pn KPC:

- ▶ Meropenem/vaborbactam 4 g infusione 3 h, q8h
- ▶ Imipenem/relebactam 1.25 g infusione 30 min, q6h
- +
- Linezolid 600mg q12h

Se colonizzazione da K.pn MBL:

- ▶ Ceftazidime/avibactam 2.5 g LD, poi 7.5 g infusione continua 24h
- o
- ▶ Imipenem/relabactam 1.25 g q6h
- +
- Aztreonam 2 g q8h/q6h
- +
- Linezolid 600mg q12h
- o
- ▶ Cefiderocol 2g q8h
- +/- Fosfomicina 4g/6g q6h/infusione continua
- + Linezolid 600mg q12h

LD: loading dose /dose iniziale da carico

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 106 di 126

Infection-related ventilator-associated complications(IVAC)/ VAP (1)

Fattori di rischio per mortalità aumentata

- necessità di supporto ventilatorio dovuto alla polmonite
- shock settico al momento dell'insorgenza

Nessun fattore di rischio per MDR

- ▶ Piperacillina/tazobactam 6/0.75 g LD poi 16/2 g in infusione continua per 24 ore (1a scelta)
o
- ▶ Cefepime 2 g q8h infuso in 3 ore (meglio di ceftazidime per azione anti pneumo e stafilo)
+
- ▶ Linezolid 600 mg q12h (se fattori di rischio per MRSA)

LD: loading dose /dose iniziale da carico

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 107 di 126

Infection-related ventilator-associated complications (IVAC)/ VAP (2)

Fattori di rischio per MDR

- terapia antibiotica endovenosa nei precedenti 90 giorni
- ricovero in ospedale per almeno 5 giorni durante gli ultimi 3 mesi (particolare riferimento a cefalosporine di 3° e 4° generazione, fluorochinoloni, carbapenemi)
- paziente residente in residenze sanitarie assistite (es. lungodegenze, case di riposo)
- Insufficienza renale end-stage che necessita di trattamento dialitico cronico
- Comorbidità associate ad alta incidenza di colonizzazione o infezione con patogeni MDR (es. fibrosi cistica, bronchiectasie, ulcere cutanee croniche)
- Colonizzazione rettale da CRE
- Colonizzazione tracheale ad alta carica da MDR
- Colonizzazione nasale da S. aureus

Fattori di rischio per MDR

- ▶ Piperacillina/tazobactam 6/0.75 g LD, poi 16/2 g in infusione continua per 24 ore
o
 - ▶ Cefepime 2 g q8h LD, poi 6 g infusione continua 24 h (meglio di ceftazidime per azione anti pneumoc e stafiloc)
o
 - ▶ Meropenem 2g LD, poi 1 g q6h
o
 - ▶ Ceftolozano tazobactam 3g LD poi 9 g in infusione continua 24h
+
- Linezolid 600 mg q12h
oppure Vancomicina LD 1 g + 2 g Infusione Continua 24h

LD: loading dose /dose iniziale da carico

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 108 di 126

Infection-related ventilator-associated complications (IVAC)/ VAP (3)

Se colonizzazione da K.pn KPC:

- ▶ Meropenem/vaborbactam 4 g infusione 3 h, q8h
o
- ▶ Imipenem/relebactam 1.25 g infusione 30 min, q6h
+
- Linezolid 600mg q12h

Se colonizzazione da K.pn MBL:

- ▶ Ceftazidime/avibactam 2.5 g LD, poi 7.5 g infusione continua 24h
- oppure
- ▶ Imipenem/relebactam 1.25 g q6h
+
- Aztreonam 2 g q8h/q6h
+
- Linezolid 600mg q12h

oppure

- ▶ Cefiderocol 2g q8h
+/- Fosfomicina 4g/6g q6h/infusione continua
+ Linezolid 600mg q12h

LD: loading dose /dose iniziale da carico

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 109 di 126

Infezione intra-addominale comunitaria (2)

Fattori di rischio per ESBL

- terapia antibiotica nei precedenti 90 giorni (particolare riferimento ai fluorochinoloni e ai beta-lattamici)
- ricovero in ospedale per almeno 5 giorni durante gli ultimi 3 mesi)
- paziente residente in residenze sanitarie assistite (es. lungodegenze, case di riposo)
- Procedure GE/GU nell'ultimo mese
- età >70 anni
- Pregressa colonizzazione/infezione da ESBL

LD: loading dose /dose iniziale da carico

Paziente **NON CRITICO** con source control efficace senza fattori di rischio per ESBL

- ▶ Amoxicillina/acido clavulanico 2.2 g q8h
o
- ▶ Ceftriaxone 2g q24h/ CEFOTAXINE 2g q8h
+Metronidazolo 500 mg q8h

Paziente **NON CRITICO**, con source control efficace, con fattori di rischio per ESBL

- ▶ Ertapenem 1 g q24 h
- ▶ Tigeciclina 100 mg LD, poi 50 mg q12 h (strategia carbapenem-sparing).

NB: NECESSARIO CONSULTARE LINEE GUIDA INFEZIONI INTRADDOMINALI per LE SINGOLE PATOLOGIE

PDТА	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDТА/23/08		Pag. 110 di 126

Infezione intra-addominale comunitaria (1)

* nei pazienti a rischio d'infezione da Enterococchi (immunodepressi o con recente esposizione antibiotica) se non in terapia con piperacillina/tazobactam o imipenem (potenzialmente attivi nei confronti di Enterococchi ampicillina sensibili), considerare l'aggiunta di ampicillina 2 g q6h o di Tigeciclina

Paziente CRITICO senza fattori di rischio per ESBL*

► Piperacillina/tazobactam
6/0.75 LD, poi 16 g in
infusione continua

Paziente CRITICO e con fattori di rischio per ESBL*

► Meropenem 2g LD, poi 1g
q8/6h infusione estesa
o
► Imipenem 500mg/1g g q6h
o
► Ceftolozano tazobactam 1.5g
q8h
+ Metronidazolo 500 mg q8h
(strategia carbapenem sparing)

LD: loading dose /dose iniziale da carico

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 111 di 126

Infezione intra-addominale nosocomiale (2)

Fattori di rischio per MDR

- terapia antibiotica nei precedenti 90 giorni (particolare riferimento ai fluorochinoloni e ai beta-lattamici)
- ricovero in ospedale per almeno 5 giorni durante gli ultimi 3 mesi)
- paziente residente in residenze sanitarie assistite (es. lungodegenze, case di riposo)
- Procedure GE/GU nell'ultimo mese
- età >70 anni
- Pregressa colonizzazione/infezione da ESBL

Fattori di rischio per Candida spp.

- immunodepressione (neutropenia, terapia steroidea, terapia antibiotica ad ampio spettro, immunosoppressori)
- chirurgia addominale recente
- perdita anastomotica

Paziente NON CRITICO con infezione intraddominale non complicata

- ▶ Piperacillina/tazobactam 6/0.75 LD, poi 16 g in infusione continua
- ▶ Tigeciclina 100 mg LD, poi 50 mg q12h

LD: loading dose /dose iniziale da carico

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 112 di 126

Infezione intra-addominale nosocomiale (3)

Fattori di rischio per MDR

- terapia antibiotica nei precedenti 90 giorni (particolare riferimento ai fluorochinoloni e ai beta-lattamici)
- ricovero in ospedale per almeno 5 giorni durante gli ultimi 3 mesi)
- paziente residente in residenze sanitarie assistite (es. lungodegenze, case di riposo)
- Procedure GE/GU nell'ultimo mese
- età >70 anni
- Pregressa colonizzazione/infezione da ESBL

Fattori di rischio per Candida spp.

- immunodepressione (neutropenia, terapia steroidea, terapia antibiotica ad ampio spettro, immunosoppressori)
- chirurgia addominale recente
- perdita anastomotica

LD: loading dose /dose iniziale da carico

Paziente CRITICO e/o con infezione intraddominale complicata

- ▶ Meropenem 2g LD, poi 1g q8/6h infusione estesa
 -
- ▶ Imipenem 500mg/1 g q6h
 -
- ▶ Cefotolozano/Tazobactam 1.5 g q8h (strategia carbapenem sparing) + Metronidazolo 500 mg q8h
 - +
- ▶ Tigeciclina 100 mg LD, poi 50mg q12h (in alternativa Vancomicina o Teicoplanina)

± Terapia antifungina, se fattori di rischio:

- Caspofungina 70 mg LD, poi 50 mg q24h
- Anidulafungina 200 mg LD, poi 100 mg q24h
- Micafungina 100 mg q24h

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 113 di 126

INFEZIONI COMPLICATE DELLE VIE URINARIE (1)

INFEZIONI COMPLICATE DELLE VIE URINARIE COMUNITARIE

Senza sepsi / senza FDR per ESBL

- ▶ Amoxi/ac. clavulanico 2.2 g q6h
-
- ▶ Ampicillina/sulbactam 3g q6h
-
- ▶ Cotrimossazolo 15 mg/Kg
-
- ▶ Fosfomicina 4 g q6/8h

Con sepsi / FDR per ESBL

- ▶ Piperacillina-Tazobactam 6.5 g LD, poi 16/2 grammi in infusione continua per 24 ore
-
- ▶ Ceftolozano tazobactam 1.5g q8h (strategia carbapenem sparing)
-
- ▶ Meropenem 2g LD, poi 1g q6h in infusione estesa

CON SHOCK SETTICO

- ▶ Meropenem 2g LD, poi 1g q6h in infusione estesa

LD: loading dose /dose iniziale da carico

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 114 di 126

INFEZIONI COMPLICATE DELLE VIE URINARIE (2)

INFEZIONI COMPLICATE DELLE VIE URINARIE NOSOCOMIALI

Senza sepsi

- ▶ Piperacillina-Tazobactam 6.5 g LD, poi 16/2 grammi in infusione continua per 24 ore

Con Sepsi/Shock Settico

- ▶ Piperacillina-Tazobactam 6.5 g LD, poi 16/2 grammi in infusione continua per 24 ore
 - o
- ▶ Ceftolozano tazobactam 1.5g q8h (strategia carbapenem sparing)
 - o
- ▶ Meropenem 2g LD, poi 1g q6h in infusione estesa

LD: loading dose /dose iniziale da carico

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDPTA/23/08		Pag. 115 di 126

INFEZIONI DELLA CUTE E TESSUTI MOLLI (1)

**Erisipela /cellulite/ascessi
 di comunità**

- No sepsi
- No fattori di rischio per MDR
- ▶ Amoxi-clav 2.2 g q6h
- o
- ▶ Ampicillina/sulbactam 3 g q6h
- +/-
- ▶ Clindamicina 600 mg q6h

**Erisipela /cellulite/ascessi
 ad acquisizione ospedaliera
 e/o comunitaria con fattori
 di rischio per MDR
 Non sepsi**

- Acquisizione ospedaliera e/o comunitaria
- Fattori di rischio per MDR
- ▶ Daptomicina 8-10 mg/Kg q24h die
- o
- ▶ Vancomicina 1 g LD mg, poi 2 g infusione continua 24h(adeguare dosaggi su TDM)
- o
- ▶ Linezolid 600 mg q12h
- o
- ▶ Ceftarolina 600 mg q12h
- Se fattori di rischio per Gram negativi aggiungere:**
- ▶ Piperacillina/tazobactam 4.5g LD, poi 16/2g in infusione continua
- o
- ▶ Meropenem 2g LD, poi 1 g q6h infusione estesa (SE SEPSI)

LD: loading dose /dose iniziale da carico

TDM: Therapeutic drug monitoring

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 116 di 126

INFEZIONI DELLA CUTE E TESSUTI MOLLI (2)

**Fascite necrotizzante
/ gangrena di
Fournier**

- ▶ Daptomicina 8-10 mg/kg/die
- o
- ▶ Vancomicina 1 g LD, poi 2g infusione continua 24h (adeguare dosaggi su TDM)
- +
- ▶ Clindamicina 600/900 mg q6/8h
- o
- ▶ Linezolid 600 mg q12h
- +
- ▶ Piperacillina/tazobactam 4.5g LD, poi 16/2g in infusione continua
- o
- ▶ Meropenem 2 g q8h in infusione estesa

LD: loading dose /dose iniziale da carico

TDM: Therapeutic drug monitoring

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDPA/23/08		Pag. 117 di 126

INFEZIONE DELLA FERITA CHIRURGICA (1)

**Infezione ferita chirurgica
Chirurgia pulita (Torace,
Capo, Collo, Estremità)**

**-Acquisizione ospedaliera e/o comunitaria
- NO Fattori di rischio per MDR**

- ▶ Cefazolina 2g q8h
-
- ▶ Oxacillina 2g q4h oppure 12g in infusione continua 24h previa LD 2 g

Se fattori di rischio per MRSA

- ▶ Daptomicina 8-10 mg/Kg q24h die
-
- ▶ Vancomicina 1 g LD mg, poi 2 g infusione continua 24h (adeguare dosaggi su TDM)
-
- ▶ Linezolid 600 mg q12h
-
- ▶ Ceftarolina 600 mg q12h

TDM: Therapeutic drug monitoring

LD: loading dose /dose iniziale da carico

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 118 di 126

INFEZIONE DELLA FERITA CHIRURGICA (2)

**Ferita perineale,
intervento su tratto
gastrointestinale o
genito-urinario**

No Sepsi

- ▶ Piperacillina/tazobactam 4.5 g
ogni 6 ore
- +
- ▶ Vancomicina LD 1g poi 2g infusione continua
24h (adeguare dosaggi su TDM)
- o
- ▶ Daptomicina 8-10 mg/kg/die

Con Sepsi

- ▶ Meropenem 2g LD, poi 1 g q6h infusione
estesa
- +
- ▶ Vancomicina LD 1g poi 2g infusione
continua 24h (adeguare dosaggi su TDM)
- o
- ▶ Daptomicina 8-10 mg/kg q24h

TDM: Therapeutic drug monitoring

LD: loading dose /dose iniziale da carico

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 119 di 126

ALLEGATO 4

RACCOLTE SETTICHE IN SEDI SPECIFICHE

Detto quanto sopra, come parte generale (paragrafo **8.4.1.2.**), le raccolte settiche si possono presentare in sedi specifiche, ove possono presentare particolarità, sia come indicazione al trattamento, come tempistica, come eventuale raccordo con un successivo tempo chirurgico o anche a livello di tecnica esecutiva.

- 1) RACCOLTE INTRAPERITONEALI. Queste raccolte possono essere sopra o sotto-mesocoliche. La loro gestione prevede la conoscenza della anatomia e la comprensione della dinamica dei collegamenti e della mobilità dei fluidi fra i vari COMPARTIMENTI peritoneali, oltre che la compressione della loro ORIGINE. In sede sopra-mesocolica in sede periepatica, o meglio sottoepatiche (peri-ilari), o associate a colecistite o quale esito di chirurgia epato-colecistica; frequentissima l'estensione sottodiaframmatica (più a destra, ma anche a sinistra) ovvero inter-epato-frenica, poi associate a versamento pleurico ("il diaframma è un colabrodo"), o quale effetto della "aspirazione" verso l'alto di una raccolta liquida libera peritoneale, data dalla dinamica respiratoria ("... il pus, c'è, ma non si vede... ed è sotto il Diaframma!"). La sede peri-epatica è meglio accessibile con l'ausilio ecografico, per quanto, l'interposizione colica può rappresentare un problema. Altra sede sopra-mesocolica è rappresentata dalla loggia splenica, quasi esclusivamente quale esito post-chirurgico. Anche qui l'ausilio sarà Eco-Rx, per via intercostale (sull'ascellare media o anteriore). Ma da questo lato la interposizione colica è pressoché permanente, obbligando spesso all'utilizzo della Guida-Tc.

Per quanto alle raccolte intra-peritoneali libere sotto-mesocoliche, si tratta quasi esclusivamente di sedi pelviche, e più frequentemente associate a diverticoliti perforate, spesso saccate. Più rare raccolte in FID post-appendicolari. Frequenti anche le raccolte post-chirurgiche addominali, generalmente poi defluite nella parte pelvica più declive (pavimento pelvico). Rari, ma possibili, gli ascessi associati a infezioni prostatiche complicate. Queste raccolte quasi sempre aggredibili solo sotto ausilio Tac (in rapporto alla presenza delle anse tenuali): delle volte per via antero-laterale (che richiede però raccolte di grande volume, che spostando in alto le anse, creino una "finestra" anteriore, soprapubica); ma la maggioranza delle raccolte basse, saranno però più utilmente ed agevolmente drenate per via posteriore trans-glutea (veloce e sicura), in decubito prono. Presenti in letteratura le punture per via trans-perineale o trans-rettale, però più complesse, da riservare a casi senza congrua "finestra" radiologica per via trans-glutea.

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 120 di 126

- 2) **ASCESSO INTRAEPATICO.** Gli ascessi intra-epatici sono molto spesso (sorprendentemente!) reperti occasionali e quasi sempre post-traumatici. Esito di raccolta ematica, poi infettata. Generalmente sovracentimetrici (6-8 cm, anche più), possono essere talora in sede perilare, ed in questo caso si richiede particolare abilità tecnica, in rapporto alla ricca presenza vascolare all'ilo. L'esecuzione sarà sotto guida Eco-Rx. Più raro l'esito post-chirurgico, ad origine sia ematica che biliare. Attenzione alla possibile eziologia da Echinococco, poi sovra infettato: prestare sempre attenzione a questa eventualità, ricercando con attenzione gli eventuali setti interni (spesso non visibili alla Tac, ma ben visualizzabili all'eco); In caso di assenza di anamnesi positiva per episodi traumatici o precedenti di Chirurgia epatica, è opportuna un'attenta verifica laboratoristica per escludere questa eziologia. In ogni caso anche questo tipo di raccolte, dopo una iniziale perplessità, sono correntemente trattate, previa "copertura" farmacologica per l'echinococco, a partire dal giorno precedente la procedura, con esito più che positivo.
- 3) **EMPIEMA VIE BILIARI.** Eventualità rara ma non rarissima, generalmente su base litiasica o anche Iatrogena. Questo tipo di drenaggio è in tutto e per tutto un Drenaggio Biliare Esterno, eseguito quindi con ausilio Eco-Rx. Particolare attenzione al rischio di Disseminazione Sistemica, in corso di manovre interventistiche.
- 4) **EMPIEMA COLECISTICO.** La colecistite acuta è uno dei cavalli di battaglia della Chirurgia addominale. Indubbiamente la Colecistectomia è agevole, rapida, sicura e risolutiva. Il trattamento per via percutanea è ovviamente fattibile, in sicurezza, in tutte le condizioni cliniche, anche le peggiori, e con ottimi risultati. Di contro, il trattamento percutaneo prevede la presenza del drenaggio per molti giorni, rendendo il trattamento, nel complesso, più lungo ed indaginoso. Da valutare quindi caso per caso. Forse opportuno riservare il trattamento percutaneo a pazienti defedati e ad alto rischio Chirurgico. Per ultimo, l'eventuale concomitanza di infezione ilare epatica post-intervento di Colecistectomia, potrà comunque essere agevolmente trattata per via percutanea, con le modalità già descritte.
- 5) **PIO-NEFROSI.** Patologia frequente, trattata con grande successo per via percutanea. La procedura è in tutto e per tutto la normale nefrostomia percutanea. Le differenze sono nelle indicazioni e in particolarità tecniche di puntura e posizionamento del drenaggio. Per quanto all'indicazione clinica al posizionamento del drenaggio nefrostomico comune (su idronefrosi), l'indicazione classica maggiore è la "dilatazione Calico-pielica renale". In caso di Pionefrosi invece, la dilatazione calico-pielica è spesso assente, in rapporto alla perdita di funzionalità

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 121 di 126

renale data dall'infezione. Quindi l'indicazione al posizionamento di un drenaggio percutaneo in caso di Pionefrosi non sarà in rapporto alla dilatazione calico-pielica (spesso assente!), ma in rapporto al sospetto clinico infettivo: in questi casi si dovrà spesso pungere un sistema caliceale poco o per nulla dilatato. Procedura non semplice. Altro aspetto è la possibile concomitanza di litiasi urinaria, che spesso si associa a pionefrosi, essendone in fondo la concausa principale. In questi casi indispensabile il raccordo con lo specialista Urologo, per la scelta della priorità terapeutica. La tendenza internazionale recente, qui, come in altre patologie, è posizionare prima il drenaggio percutaneo, per rimettere immediatamente "in sicurezza" il paziente, e portarlo all'intervento di litotrixxia in sicurezza.

- 6) PSEUDOCISTI PANCREATICA. Vera recente novità clinica e di radiologica interventistica. Quello che sarebbe sicuramente un intervento chirurgico di grande pericolosità e con esito incerto, è invece una procedura interventistica di grande successo, e tutto sommato non complicatissima, almeno in rapporto alla problematica risolta ed alla alternativa chirurgica. Il posizionamento di drenaggi percutanei nelle Pancreatiti, presenta alcune peculiarità. Il posizionamento andrà per forza eseguito sotto guida Tac, e per via anteriore, sia per la presenza delle anse intestinali, sia (importantissimo) per utilizzare la "finestra gastrica". Lo stomaco può essere correttamente attraversato (basti pensare al posizionamento delle PEG), e la finestra Gastrica garantisce DUE risultati: la certezza di non perforare anse intestinali (in particolare il Colon trasverso, che è proprio lì!), sia avere la possibilità di posizionare a fine trattamento un "doppio J gastro-pancreatico". Questa eventualità è di grandissimo rilievo in caso la Cisti/pseudocisti pancreatica poi si riveli "rifornita" dal Pancreas e ci si trovi nella necessità di trovare una via di scarico al succo pancreatico prodotto dalla Cisti. Questo accade quando la pseudocisti sia collegata a un dotto pancreatico maggiore, e quindi costantemente rifornita. Il posizionamento del Doppio J gastro-pancreatico sarà di grande rapidità e facilità, ma sarà possibile SOLO se il posizionamento era iniziale era avvenuto per via trans-gastrica. Lo scarico di liquido pancreatico nello stomaco è del tutto sicuro, e già previsto in Chirurgia (intervento di "marsupializzazione" delle Pseudocisti), però di grande complessità di tecnica chirurgica. Il doppio J così posizionato sarà poi rimosso a 4-6 settimane, tramite gastroscopia, essendosi creato un "tramite" stabile fra parete gastrica e pseudocisti. Da chiarire la necessità di eseguire una banale Rx-Diretta-Addome preliminarmente alla gastroscopia, nell'evenienza (non rara) che il Doppio-J-gastropacreatico si sia mobilizzato ed uscito da solo, in modo del tutto silente ed innocuo. Questo accade quando il "tramite" fistoloso gastro-pancreatico, una volta "maturo" non eserciti più la propria pressione sul Doppio-J, a questo punto non più "costretto", sarà libero di muoversi, e si sposterà, andandosene da solo. Da ultimo, ma non secondario, le Pseudocisti Pancreatiche, anche in rapporto alla loro sede retro-peritoneale, e per il fatto di

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 122 di 126

essere a cavallo del mesocolon trasverso, sono particolarmente soggette ad essere pluri-concamerate. In questi casi sarà assolutamente essenziale posizionare più drenaggi, senza timori o ritrosie, soprattutto quando è evidente lo scarso drenaggio delle concamerazioni più periferiche rispetto al punto di drenaggio iniziale. I drenaggi "supplementari" non saranno quindi necessariamente trans-gastrici. L'importante è che almeno un drenaggio lo sia (per poter, in caso, poi posizionare il Doppio J gastro-pancreatico).

- 7) **RACCOLTE INTRA-MUSCOLARI.** Generalmente post-traumatiche o in esito a strappi muscolari maggiori, secondari a emorragie e quindi ematomi. Sono molto frequenti nei muscoli Psoas, dove però possono essere anche secondari a spondilodisciti. In questo caso, la puntura ed il campionamento percutaneo risulta essenziale per la diagnosi (spesso TBC). La puntura degli Psoas, in rapporto alla sede profonda, è necessariamente sotto guida-Tac. Quasi tutte le altre sedi invece saranno agevolmente e rapidamente raggiungibili con guida Eco-Rx. Le raccolte muscolari talora possono essere imponenti (talora anche 20, 30 cm e oltre): ma questo non deve né spaventare né scoraggiare. Più frequentemente sono "lunghe ma sottili", adattandosi alla compressione esterna subita dalle masse muscolari. E questo fatto (lunghe e sottili) le porta ad essere pluri-concamerate. Nelle raccolte molto ampie, non bisogna disdegnare il posizionamento di più drenaggi, da collocare in modo congruo a un migliore drenaggio delle eventuali saccature. Nella nostra esperienza sono stati collocati anche 4-5 drenaggi in contemporanea: avere timore di posizionare più drenaggi (quando necessario) rischia di allungare di molto i tempi di guarigione.
- 8) **RACCOLTE CERVICO-MEDIASTINICHE.** Molto rare, di particolare pregio clinico, in rapporto alla grande difficoltà tecnica di adeguato bonifica chirurgica. Più spesso ad origine cervicale, poi migrata per gravità in mediastino. Spesso assolutamente necessari più drenaggi, uno in sede di origine, cervicale, ed un secondo nella sede più declive. Inevitabile l'uso della Guida-Tac sia in sede mediastinica, ma anche in sede cervicale: il drenaggio dovrà essere "profondo" quanto necessario, il più possibile vicino alla sede di origine della raccolta.
- 9) **RACCOLTE PLEURICHE.** Le raccolte pleuriche sono correntemente ed agevolmente drenate con i classici tubi di drenaggi chirurgici. Ma in caso di saccatura, soprattutto se settica, sarà più opportuno un drenaggio percutaneo a fori multipli e con attacco "luer-lock" per permettere i dovuti lavaggi. Questi drenaggi, meglio per via posteriore, saranno agevolmente posizionati sotto guida Eco. In caso di raccolte più piccole sarà però necessaria la guida-Tac.

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 123 di 126

10) ASCESSO POLMONARE. Rara la necessità di drenaggio percutaneo delle raccolte intrapolmonari, oggi molto meno frequenti che nel passato, e generalmente sensibili alla terapia medica. I casi resistenti potranno essere trattati con successo con metodica chirurgica. La Chirurgia, infatti, permetterà anche la rimozione dei tessuti prossimi alla raccolta, infetti e difficilmente bonificabili, in rapporto alla anatomia del parenchima polmonare. In casi selezionati, potrà essere necessario un trattamento mini-invasivo, da concordare volta per volta con i Colleghi Chirurghi.

BIBLIOGRAFIA

1. Boyd RP. The anatomy and pathology of the subphrenic spaces. Surg Clin North Am, 1958; 38:619.
2. Boyd TP. The subphrenic spaces and the emperor's new robes. N Engl Med 1966; 275:911.
3. Meyers MA. Roentgen significance of the phrenocolic ligament. Radiology 1970;95:721.
4. Meyers MA. Dynamic Radiology of the Abdomen. Berlin: Springer. 1976.
5. Mitchell GAG. The spread of acute intraperitoneal effusions. Br J Surg, 1940;28:291.
6. Whalen JP, Bierny JP. Classification of perihepatic abscess. Radiology, 1969; 92:1427.
7. Whalen JP. Radiology of the abdomen: anatomic basis, Philadelphia; Lea and Febiger, 1976.
8. Jourulf H. Roentgen diagnosis of intraperitoneal fluid. A physical, anatomic, and clinic investigation. Acta Radiol (suppl), 1975:343.
9. Hyatt JR, Williams RA, Wilson SE. Intra-abdominal abscess. Etiology and pathogenesis. Semin ultrasound, 1984; 4:71.
10. Gerzof SG, Robbins AH, Birkett DH, et Al. Percutaneous catheter drainage of abdominal abscesses guided by ultrasound and CT- AJR, 1979:133:1.
11. Welch CE, Malt RA. Abdominal Surgery. N Engl J Med, 1983; 308:753-760.
12. Fleischmann et al: Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis Current Estimates and Limitations. Carolin; on behalf of the International Forum of Acute Care Trialists. Am J Respir Crit Care. Med Vol 193, Iss 3; Feb 1, 2016: 259-272.
13. Sartelli M.A. Focus of intrabdominal infections. World J Emergency Surg. 2010; 5-9
14. Shaver RW, Hawkins IF, Sang J. Percutaneous cholecystectomy. AJR, 1982;138:1133-1135
15. Johnson WC, Gerzof SG, Robbins AH, et Al. Comparative evaluation of operative drainage versus percutaneous catheter drainage guided by computed tomography or ultrasound. Ann Surg, 1981; 194:510-520.
16. Uflaker R, Wholey MH: Percutaneous drainage of abdominal fluid collections. In Interventional Radiology. McGraw Hill, 1991; 577-605.

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 124 di 126

17. Berger L, Osborne DR. Treatment of pyogenic liver abscesses by percutaneous needle aspiration. *Lancet*, 1982; 1:132-136.
18. Chulay JD, Lanherani MR. Splenic abscesses. Report of 10 cases and review of the literature. *Am J Med*, 1976; 61:513-522.
19. Chun CH, Roff MJ, Contreras I, et Al. Splenic Abscess. *Medicine*, 1980; 59:50-65.
20. Linos DA, Nagorney DM, McIbrath DC. Splenic Abscess: the importance of early diagnosis. *Mayo Clin Proc*, 1983; 58:261-264.
21. Quinn SF, VanSonnenberg E, Casola G, et Al. Interventional radiology in the spleen. *Radiology*, 1986; 161:289-291.
22. VanSonnenberg E, Wittich GR, Casola G, et Al. Periappendiceal abscess: percutaneous drainage. *Radiology*, 1987; 163:23-26.
23. Papanicolau N, Mueller PRE, Ferrucci JT, et Al. Abscess fistula association: Radiologic recognition and percutaneous management. *AJR*, 1984; 143:811-815.
24. Welch CE. Editorial: catheter drainage of abdominal abscesses. *N Engl Med* 1981; 305:694-695.
25. Makland NF, Doust BD, Baum JK. Ultrasonic diagnosis of post-operative intra-abdominal abscess. *Radiology*, 1974; 113:417-422.
26. Gerzof SG, Gale ME. Computed Tomography and ultrasonography for diagnosis and treatment of renal and retroperitoneal abscesses. *Radiol Clin N Am* 1982; 9:185-192.
27. Butch RJ, Mueller PR, Ferrucci JT, et Al. Drainage of Pelvic Abscesses through the greater sciatic foramen. *Radiology*, 1986; 158:487-491.
28. Mauro MA, Jaques PF, Mandel LVS, et Al. Pelvic Abscess drainage by the trans-rectal catheter approach in men. *AJR*, 1985; 144:477-479.
29. Gronvall S, Gammelgaard., J. Haubeck A. et Al. Drainage of abdominal abscesses guided by sonography. *AJR*, 1982; 138:527.
30. Dondelinger RF, De Baets, Kurdziel JC. Percutaneous aspiration and drainage of abdominal abscesses under X-Ray CT control: prospective study apropos of 63 cases. *Ann Radiol* 1987; 30:373.
31. Johnson RJ, Mueller PR, Ferrucci JT, et Al. Percutaneous drainage of pyogenic liver abscesses. *AJR*, 1985; 144:463-467.
32. Greenwood LH, Collins TL, Yrizary JM. Percutaneous management of multiple liver abscesses. *AJR*, 1982; 139:390-392.
33. Ertan A, Sahin B, Kandilici U, et Al. The mechanism of cholestasis from hepatic cysts. *J Clin Gastroenterol*, 1983; 5:437.
34. McCorkell SJ. Unintended percutaneous aspiration of pulmonary echinococcal cysts. *AJR*, 1984; 143:123.
35. Belli L, Del Favero E, Marini A, Romani F. resection versus pericystectomy in the treatment of hydatidosis of the liver. *Am J Surg*, 1983; 145:239.

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 125 di 126

36. Herbert DA, Rothman J, Simmond F, et Al. Pyogenic liver Abscesses: successful non surgical therapy. *Lancet* 1982; 1:134-136.
37. Bret PM, Fond A, Bretagnole M, et Al. Percutaneous aspiration and drainage of hydatid cysts in the liver. *Radiology*, 1988; 169:617.
38. Morris DL. Hepatic echinococcal cysts: successful percutaneous drainage (letter). *Radiology* 1986; 159:567.
39. Mueller PR, Dawson SI, Ferrucci JT, et Al. Hepatic echinococcal cysts: successful percutaneous drainage. *Radiology*, 1985;185:627.
40. Halasz NA, VanSonnenberg E. Drainage of intra-abdominal abscesses. Tactics and choises. *Am J Surg*, 1983;145:112.
41. Hamlin JA, Friedmann, Stein MG, Bray JF. Percutaneous biliary drainage: complication of 118 consecutive catheterizations. *Radiology*, 1986; 158:199.
42. Rosenfield AT, Glickman MG, Taylor KJW, et Al. Acute focal bacterial nephritis. *Radiology*, 1979; 132:553
43. Salvaterra O Jr, Bucklew WB, Morrow JW. Perinephric abscess: a report of 71 cases. *J Urol* 1967;98:296.
44. Truesdale BH, Rous SN, Nelson RP. Perinephric abscess: a review of 26 cases. *J Urol*, 1977; 118:910
45. Conrad MR, Sanders RC, Mascardo AD. Perinephric abscess aspiration using US guidance. *AJR*, 1977;128:459
46. VanSonnenberg E, Wittich GR, Casola G, et Al. Complicated pancreatic inflammatory disease: diagnostic and therapeutic role of interventional radiology. *Radiology*, 1985; 155:335-340.
47. Torres EW, Evert MB, Baumgartner BR, et Al. Percutaneous aspiration and drainage of pancreatic pseudocyst. *AJR* ; 17:1007-1009.
48. Barkin JS, Smith FR, Pereiras R Jr. Therapeutic percutaneous aspiration of pancreatic pseudocyst. *Dig Dis Sci*,1981;26:585-586
49. Ho CS, Taylor B. Percutaneous trans-gastric drainage for pancreatic cysts. *AJR*, 1984; 143:623-625,
50. Peng SY, Chi YG, Peng SG. Sequential external and internal drainage of pancreatic pseudocysts. *Br J Surg*, 1984; 71:317
51. Bernardino ME, Amerson JR. Percutaneous gastro-cystotomy: a new approach to pancreatic pseudocist drainage. *AJR*, 1984; 143:1096-1097.
52. Vogelzang RL, Tobin RS, Burstein S, et Al. Trans-catheter intra-cavitary fibrinolysis of infected extravascular hematomas. *AJR*, 1987; 148:378-380
53. Mueller PR, Ferrucci JT Jr, Wittemberg J, et Al. Ileopsoas abscess: treatment by CT-guided percutaneous catheter drainage. *AJR*, 1983; 142:329-362
54. Williams RA, Haaga JR, Karagiannis E. CT guided paravertebral biopsy of the mediastinum- *J Comp Assist Tomogr*, 1984; 8:575.
55. Wittich GR, Karnel F, Schurawitzki H, et Al. percutaneous drainage of mediastinal pseudocysts. *Radiology*, 1988; 167:51.

PDTA	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLA SEPSI	Rev. 00 del 30/10/2023
Codice Doc.: 901/PDTA/23/08		Pag. 126 di 126

56. Westcott JL. Percutaneous catheter drainage of pleura effusion and empyema. *AJR*,1985; 144:1189
57. Yellin A, Yellin EO, Lierman Y, et Al. Percutaneous tube drainage: the treatment of choice for refractory lung abscess. *Ann Thor Surg*, 1985; 39:266
58. Bartlett JG, Gorbach SL, Tally FP, et Al. Bacteriology and treatment of primary lung abscess. *Am Rev respire Dis*, 1974;109:510
59. Chidi CC, Mendelsohn HJ. Lung Abscess: a study of the results of 90 consecutive cases. *J Thor Cardiovasc Surg*, 1974;68:168
60. Estrera AS, Platt MR, Millis LJ, et Al. Primary lung abscess. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1980; 79:275.
61. Barnett TB, Herring CL. Lung abscess: initially and late results of medical therapy. *Arch Intern Med*, 1971;127:282.
62. Delarue NC, Pearson FG, Nelems JH, et Al. Lung abscess: surgical implications. *Can J Surg* 1980; 23:297.
63. Monaldi V. Endocavitary aspiration in treatment of lung abscess. *Chest*, 1956;29:193.
64. Neuhof H, Touroff ASW. Acute putrid abscess of the lung: hyperacute variety. *J Thorac Surg*, 1942;12:98
65. Parker LA, Melton JW, Delany DJ. Percutaneous small bore catheter drainage in the management of lung abscesses. *Chest*, 1987; 92:213