

LOTTA ALLA SEPSI > Call to Action

DOCUMENTO DI INDIRIZZO

Gruppo Tecnico Programma Regionale di Lotta alla Sepsì

REGIONE TOSCANA





Regione Toscana



GRC
Centro Regionale
Gestione Rischio Clinico
e Sicurezza del Paziente



ARS TOSCANA
agenzia regionale di sanità

“Sospetta che si tratti di sepsi, quando non ti sia già palese una diversa diagnosi. In un secondo tempo, se qualcosa del percorso diagnostico che hai avviato non ti convince, sospettala di nuovo”.

il Gruppo tecnico programma regionale di lotta alla sepsi

LOTTA ALLA SEPSI > Call to Action

Visione, Strategia, Azione

Autori

(ordine alfabetico)

Daniela Accorgi, Elisabetta Altì, Simona Barnini, Claudia Carmignani, Francesco Di Marzo, Silvia Forni, Fabrizio Gemmi, Massimo Mandò, Gino Parca, Germana Ruggiano, Filiberto Severi, Danilo Tacconi, Giulio Toccafondi, Giorgio Tulli, Bruno Viaggi.

A cura di: **Giulio Toccafondi e Giorgio Tulli**

Componenti del gruppo tecnico lotta alla sepsi

(DGR 752 del 10-07-2017, Decreto n.16983 del 10-11-2017)

Giulio Toccafondi - Centro gestione rischio clinico e sicurezza del paziente

Giorgio Tulli - Agenzia regionale di sanità della Toscana

Silvia Forni - Agenzia regionale di sanità della Toscana

Fabrizio Gemmi - Agenzia regionale di sanità della Toscana

Bruno Viaggi - AOU Careggi, Terapie intensive

Daniilo Tacconi - AUSL Sud-est, Malattie infettive

Germana Ruggiano - AUSL Centro, Pronto soccorso

Simona Barnini - AOU Pisana, Microbiologia

Piero Buccianti - AOU Pisana, Chirurgia

Francesco Di Marzo - AUSL Nord-ovest, Chirurgia generale

Daniela Accorgi - AUSL Centro, Assistenza infermieristica

Massimo Mandò - AUSL Sud-est 118

Claudia Carmignani - AOU Pisana, Farmaceutica

Gino Parca - AUSL Sud-est, Medicina interna

Elisabetta Altì - AUSL Centro, Medicina generale

Filiberto Severi - AOU Senese, Ostetricia e ginecologia

Pierluigi Lopalco - AOU Pisana, Igiene e medicina preventiva

Editing e impaginazione

Caterina Baldocchi ed Elena Marchini - Agenzia regionale di sanità della Toscana

Design schemi di terapia

Francesco Ranzani - Centro gestione rischio clinico e sicurezza del paziente

ABSTRACT > Di sepsi si muore, sempre di più. Diagnosticare la sepsi non è affatto semplice. La gran parte dei casi ha origine comunitaria e può essere intercettata al domicilio del paziente o al Pronto soccorso. Meno spesso, la sepsi si manifesta nei luoghi di cura. In questo documento sono riportate strategie per il suo riconoscimento e per la cura nei diversi contesti in cui la sepsi si può manifestare, nonché per la prevenzione, ad ampio raggio, di questa gravissima patologia e delle infezioni che ne sono causa; viene descritto anche l’impatto che cure non appropriate possono avere sul paziente e sulla comunità. Si parla, comunque, di un cantiere aperto e attivo, dove definizioni e strategie sono in divenire e le modifiche in corso d’opera risultano parte integrante del progetto iniziale, come l’attenzione, che non deve mai venir meno.

SCOPO > Questo documento si basa sulle linee guida della *Surviving Sepsis Campaign* e sulle evidenze riportate nella letteratura di ambito microbiologico, clinico-assistenziale, dei fattori umani, della qualità e della sicurezza delle cure. Propone una visione delle criticità che la sepsi porta nel sistema sanitario non riconducibile a un punto di vista disciplinare ma espressione della pluralità di prospettive dei componenti del gruppo di lavoro. Il documento suggerisce e indica approcci che trovano un’integrazione sia sul piano strategico-organizzativo che nella pratica clinico-assistenziale.

Premessa

Il sistema sanitario è cambiato e sta cambiando. Molti di questi cambiamenti sono generati dai risultati conseguiti in passato, come l’incremento dell’aspettativa di vita, dovuto anche alla diffusione degli antibiotici. All’invecchiamento consegue una maggiore fragilità, nella popolazione anziana, bisognosa di cure e soggetta a infezioni, benché anche individui giovani e validi siano vittime della sepsi. **Le Antibiotico-resistenze (AMR)** e le **Infezioni correlate all’assistenza (ICA)** sono generate dall’uso non appropriato degli antibiotici, non solo nella popolazione anziana ma anche, ad esempio, in quella pediatrica, e da comportamenti non più funzionali ai problemi attuali. Basti pensare ai risultati raggiunti dalla chirurgia trapiantologica, che possono essere completamente invalidati da sopraggiunte infezioni. In questo contesto in evoluzione irrompe la sepsi, una malattia nota da 3.000 anni. **Perché allora se ne parla tanto adesso?** Ciò che è nuovo non è certo la sepsi, ma il contesto in cui essa si manifesta: più di 1 milione di persone in Europa ne sono colpite. Lo shock settico può arrivare a uccidere quasi un paziente su due [1], e non perché la sepsi di oggi sia più aggressiva di quella descritta da Machiavelli 500 anni fa, ma perché i sistemi sanitari attuali, le nostre abitudini di cura e gli elevati standard raggiunti hanno permesso nuove possibilità di sopravvivenza, in cui le infezioni trovano modalità di adattamento inedite. Questo documento si propone di fornire soluzioni possibili in maniera sostenibile, solleva delle domande e propone delle risposte concrete ai problemi attuali, seguendo tre strade:

1. **Aprire la visuale** - “Quali sono i pazienti che sviluppano la sepsi? Perché la sviluppano? Quanti muoiono e cosa succede a chi sopravvive?”
2. **Impostare una strategia integrata per gestire l’incertezza** - “Per gestire la diagnosi di infezione è necessario un approccio basato sulla stratificazione del rischio di sepsi e shock settico; è necessaria una integrazione delle nuove attività di gestione (dette *stewardship*) della diagnostica e dei trattamenti. Quali sono queste *stewardship* e perché creano discontinuità con i modelli precedenti? “
3. **Agire tempestivamente** - “Cosa fare per affrontare la sepsi? Se non è stato possibile prevenirla, è necessario trattarla.”

<p>Capitolo 1 APRIRE LA VISUALE</p> <p>“Quanti e quali sono i pazienti che sviluppano la sepsi? Perché la sviluppano? Quanti muoiono? Cosa succede a chi sopravvive?”</p>	<p>Apriamo la visuale per comprendere il problema. Perché la sepsi e le infezioni sono fra loro in rapporto? Quali sono i pazienti che sviluppano la sepsi? Quanti muoiono e cosa succede a chi sopravvive? Perché è complesso identificare la sepsi? Cosa possiamo fare per ridurre l'incertezza? In che modo la Medicina generale e l'Emergenza territoriale possono rispondere alla sepsi e come può attivarsi il Pronto soccorso? In questa sezione sono collocati i contenuti utili a capire perché per scongiurare la sepsi è necessario comprendere l'infezione e le sue complicazioni più gravi (appunto: sepsi e shock settico). Per fare ciò è necessario applicare metodi e strumenti per rendere gli operatori e l'organizzazione consapevoli del rischio infettivo. Cercheremo di capire perché senza la Medicina generale e l'Emergenza territoriale le azioni che metteremmo in campo avrebbero un impatto limitato.</p>
--	---

<p>Capitolo 2 STRATEGIA INTEGRATA</p> <p>“Le tre stewardship. Quali sono e perché creano discontinuità con i modelli precedenti?”</p>	<p>Gli strumenti di identificazione e gestione dell'infezione: la stewardship antibiotica, la stewardship diagnostica e la stewardship della sepsi possono divenire elementi costitutivi di un'organizzazione sanitaria che intercetta l'infezione e la gestisce efficacemente, offrendo un percorso sostenibile e più sicuro per i pazienti che cura. Il modello qui proposto introduce possibilità nuove di confronto e di collaborazione fra la clinica e la gestione del rischio sanitario. Tali modalità nuove necessitano di una progettazione attenta. Per trasformare la discontinuità in un cambiamento utile alla sicurezza del paziente è necessario comprendere a fondo le tre attività di stewardship e i relativi benefici. Senza un coordinamento nell'uso delle risorse vi può essere il rischio di produrre un aumento dei costi senza un reale beneficio per tutti i pazienti. In questo capitolo presentiamo il modello a esagono di integrazione fra le tre stewardship e la stratificazione dei rischi, pensato per gestire l'incertezza e aumentare la sicurezza del paziente.</p>
--	--

<p>Capitolo 3 AGIRE CON TEMPESTIVITÀ</p> <p>“Cosa fare per affrontare la sepsi? Se non è stato possibile prevenirla, è necessario trattarla: come?”</p>	<p>Cosa fare per affrontare la sepsi? Se non è stato possibile prevenirla, è necessario trattarla. In questo capitolo sono presentati i bundle presenti nelle linee guida della <i>Surviving Sepsis Campaign</i> e il loro adattamento pratico nel “<i>sepsis six</i>”; ovvero le azioni diagnostiche e terapeutiche da avviare entro la prima ora dalla diagnosi nei casi di shock settico ed il prima possibile nei casi di sepsi. Sono presentati i fattori di rischio da includere nel ragionamento clinico-assistenziale, gli score di gravità basati sulla rilevazione dei parametri vitali da usare per monitorare il deterioramento in una ottica di percorso ed i trattamenti calati in ciascun setting clinico-assistenziale.</p>
--	---

1 - Aprire la visuale

1.1 Cosa è la sepsi?.....	9
1.2 Perché la sepsi e le infezioni sono fra loro in rapporto?.....	11
1.3 Quanti sono e quali sono i pazienti colpiti dalla sepsi in Toscana?.....	12
1.4 Cosa succede a chi sopravvive alla sepsi?	13
1.5 Entrare nell'incertezza (con un piano) per gestire la sepsi	15
1.6 Cosa può fare il medico di Medicina generale per identificare la sepsi a casa?	17
1.7 Cosa può fare l'emergenza territoriale per identificare la sepsi?	18
1.8 Cosa può fare il team del Pronto soccorso per gestire la sepsi?.....	19
1.8.1 Elementi organizzativi e strutturali del modello di Pronto soccorso:.....	19
PS: il ruolo dell'infermiere di triage nell'identificare il paziente a rischio sepsi (tempo 0).....	20
PS: l'infermiere di alta intensità nella gestione del paziente con sepsi e shock settico (1-3 ore)	21
PS: il medico dell'alta intensità (1-3 ore)	21
1.9 La sepsi può essere un evento avverso?.....	22

2 - Azione integrata

2.1 Integrare l'identificazione dei rischi e i nuovi percorsi diagnostico-terapeutici	23
2.2 Il ruolo dei fattori di rischio	24
2.3. Il ruolo degli score di gravità.....	24
2.4 Il ruolo della stratificazione del rischio infettivo.....	25
2.5 Gestire la diagnosi di sepsi e shock settico al Pronto soccorso e in Reparto: una proposta	26
2.6 Le tre stewardship insieme per la diagnosi e il trattamento della sepsi.....	28
2.7 Bioscore: uno strumento per scegliere il percorso diagnostico-terapeutico	31

3 - Agire con tempestività

3.1 La gestione clinica della sepsi e dello shock settico: Sepsis Six e Bundle	37
3.2 Identificazione del sospetto di sepsi: i fattori di rischio e i parametri vitali.....	40
3.2.1 Fattori di rischio	40
3.2.2 Score di gravità - identificare i pazienti con sospetto di sepsi e shock settico	41
1) qSOFA – Quick Sofa	42
2) Shock Index	43
3) SOFA	43
4) NEWS	44
5) MEOWS	46
3.3 I sistemi di allerta rapida – ruolo del reparto	47
3.4 I sistemi di allerta rapida – ruolo del team emergenza medica.....	49
3.4.1 Obiettivi del source control chirurgico nel team emergenza medica	49

3.5. Sintesi – identificazione dei pazienti a rischio sepsi in ospedale	49
3.6 Proposte di protocolli di terapia antibiotica empirica nella sepsi.....	51
3.6.1 Terapie antibiotiche off-label	58
3.7 Quando e come iniziare la rianimazione con fluidi.....	59
3.8 Quando un paziente deve essere trasferito in terapia intensiva?	68
3.9 Identificazione e controllo della fonte: il ruolo della chirurgia e della radiologia interventista	68
3.10 Ossigeno terapia.....	69
3.11 Esami colturali	70
3.11.1 Comunicazione degli esiti degli esami microbiologici	72
3.12 Monitorare la diuresi.....	73
3.13 Misurazione seriata della procalcitonina (PCT) e dosaggio dei lattati	74
3.14 Bioimmagini.....	75
Monitoraggio del percorso e indicatori	76
Criteri di codifica in SDO per la sepsi e lo shock settico.....	76
Il monitoraggio del percorso di assistenza alla sepsi: aspetti metodologici	76
Proposta di indicatori di monitoraggio	77
Conclusioni e prossimi passi	78
Bibliografia	81

Aprire la visuale

In questa sezione sono collocati i contenuti utili a capire perché per sconfiggere la sepsi è necessario comprendere l'infezione e le sue complicazioni più gravi (appunto: sepsi e shock settico). Per fare ciò è necessario applicare metodi e strumenti per rendere gli operatori e l'organizzazione consapevoli del rischio infettivo. Cercheremo di capire perché senza la Medicina generale e l'Emergenza territoriale le azioni che metteremmo in campo avrebbero un impatto limitato

1.1 Cosa è la sepsi?

“Ovunque, nel mondo, la sepsi è l'ultima tappa, purtroppo spesso mortale, di un percorso innescato da molte malattie infettive. Si presenta quando il nostro sistema immunitario - nel combattere un'infezione - perde il controllo e inizia a danneggiare i tessuti e gli organi: ciò può portare prima all'insufficienza degli organi e poi alla morte.”

La sepsi è una sindrome con un tempo di decorso critico. Nelle prime fasi, sebbene sia più difficile da identificare, è facilmente trattabile con una diagnosi tempestiva e un trattamento appropriato. Nelle fasi avanzate è più facile da riconoscere ma più difficile da trattare. Non esiste alcun singolo test diagnostico che possa diagnosticare con certezza la sepsi e lo shock settico. La sepsi e lo shock settico sono sindromi cliniche, definite come una costellazione di segni e di sintomi, anomalie identificabili con esami di laboratorio e alterazioni fisiopatologiche specifiche (vedi 1.2).

La vecchia definizione - Perché i criteri della SIRS non sono utili per la diagnosi di sepsi?

Alcuni clinici spesso associano in maniera imprecisa la sepsi ai criteri della Sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS), che includono i parametri della temperatura, frequenza cardiaca e respiratoria e conta dei globuli bianchi, ma che si sono dimostrati di difficile applicazione sia nella clinica che in studi clinici randomizzati.

SIRS 1991 e vecchi criteri per la diagnosi di SEPSI [2]

La Sindrome da risposta infiammatoria sistemica all'infezione è definita da almeno due dei seguenti parametri:

- Temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$
- Frequenza cardiaca > 90 battiti al minuto
- Frequenza respiratoria > 20 respiri al minuto o pressione parziale di $\text{CO}_2 < 32\text{mmHg}$
- Conta dei globuli bianchi $> 12.000/\text{ml}$ o $< 4.000/\text{ml}$ o $>10\%$ forme immature (a banda).

L'uso dei criteri della SIRS più l'infezione definirebbe come sepsi una grande percentuale di casi di pazienti con un'infezione non complicata: per questi pazienti l'etichetta sepsi sembra fuori luogo o irrilevante. Per esempio, molti bambini con infezioni dell'orecchio medio spesso hanno due o tre criteri di SIRS (febbre, tachicardia e leucocitosi); definirli come settici basandosi sui criteri di SIRS non avrebbe significato clinico, considerando che molti sono curati al domicilio, con antibiotici per bocca. Inoltre, in un gran numero di pazienti, specialmente quelli in cui gli antibiotici sono stati iniziati con criterio empirico, trovare batteri nel sangue o nei fluidi corporei è spesso problematico: in circa il 30% dei casi di presunta sepsi, nessun patogeno viene identificato. In molti casi, l'infezione è sospettata radiologicamente o da altri rilievi ematologici. Il vecchio termine setticemia fa riferimento a sepsi con emocolture positive; è un termine ormai desueto. Le emocolture nella sepsi possono essere negative, in parte perché alcuni pazienti sono stati trattati con antibiotici empiricamente prima dei prelievi, in parte perché i batteri non hanno bisogno di circolare nel sangue per indurre la sepsi.

La recente definizione [3] descrive la sepsi come **un'insufficienza degli organi generata da una risposta abnorme dell'ospite all'infezione, e che mette in pericolo la vita**. Da questa definizione emerge un nuovo concetto, quello della sepsi come **emergenza medica**, quindi come sindrome la cui gravità aumenta fino alla morte nello scorrere rapido del tempo: un concetto che obbliga ad un profondo cambiamento nel management territoriale e ospedaliero.

La nuova definizione di sepsi e il ruolo della risposta del sistema immunitario La nuova definizione di sepsi e shock settico del 2016 [3] è basata sulla realtà clinica descritta da parametri fisiologici e di laboratorio facilmente ottenibili. Quello che distingue la sepsi da altre infezioni, localizzate o meno, è la **risposta dell'ospite**, definita come disfunzionale, generalizzata e che contribuisce all'alterazione multipla di organi e tessuti, anche non coinvolti direttamente nel processo infettivo; potenzialmente, la sepsi evolve in shock settico. È stata proposta una rapida valutazione di lesione d'organo al letto del paziente, usando misure cliniche facilmente ottenibili. La precoce evidenza dello shock settico si manifesta nell'ipoperfusione dei tessuti con risultante disfunzione ed eventuale insufficienza d'organo, che avviene simultaneamente o nelle vicinanze temporali dell'evento infiammatorio. Il termine **shock settico** è definito come uno stato in cui la sepsi è associata ad una disfunzione cardiovascolare che si manifesta con una ipotensione persistente nonostante un adeguato riempimento fluidico - ciò per escludere la possibilità di deplezione di volume come causa dell'ipotensione.

L'ipotensione a sua volta è definita come la richiesta di vasopressori per mantenere la pressione arteriosa media > 65 mmHg ed il livello di lattato plasmatico < 2 mmol/l. Un aumentato livello di lattato sierico è un chiaro segno di ipoperfusione tissutale e shock settico, ed è utile per una diagnosi precoce. Il valore di *cut-off* usuale per un anormale livello di lattato è > 2 mmol/l (aumentato a 4 mmol/l per l'inclusione nei trial clinici).

La nuova definizione nasce dalla terza conferenza internazionale di consenso sulla definizione di sepsi e shock settico (**SEPSIS-3**) e considera l'infezione come un'interazione fra un ospite ed un patogeno che induce una risposta (locale o sistemica) dell'ospite.

SEPSI: una disfunzione d'organo dovuta ad una risposta incontrollata dell'ospite all'infezione, e che mette in pericolo la vita.

SHOCK SETTICO: evoluzione clinica della sepsi, in cui profonde anomalie circolatorie, cellulari e metaboliche sono associate con un maggiore rischio di mortalità rispetto alla sola sepsi.

NB: la disfunzione d'organo può comparire fin dall'inizio lontana dal sito di infezione. Lo shock settico è operativamente definito come richiedente la terapia vasopressoria per mantenere una pressione arteriosa media $> 65\text{mmHg}$, e come presenza di aumentato livello plasmatico di lattato (> 2 mmol/l)

La risoluzione dell'OMS per la lotta alla sepsi > La sepsi è un'infezione che si complica. Agire quando la sepsi si manifesta ed è conclamata è più complesso e difficile che non agire quando essa può essere prevenuta. Prevenire la sepsi significa prevenire l'infezione, attraverso la gestione dei fattori di rischio che permettono di inquadrare l'infezione nel contesto (infezioni correlate all'assistenza e stili di vita) e nella risposta dell'ospite. Occorre pertanto considerare sia i fattori di rischio (fragilità, comorbidità) sia la storia clinica del paziente (chirurgia recente, risposta immunitaria). La risoluzione WHA 70.7 del 29 maggio 2017 dell'Assemblea mondiale della Sanità invita gli stati membri ad agire "per il miglioramento della prevenzione, della diagnosi e della gestione clinica della sepsi" [4]. La risoluzione pone in stretta relazione da un lato la prevenzione delle infezioni correlate all'assistenza, l'uso corretto degli antibiotici e la formazione degli operatori sul rischio di progressione da infezioni a sepsi, e dall'altro la gestione clinica, ovvero l'accesso a una diagnosi precoce ed a servizi efficienti. La risposta alla sepsi può essere portata avanti grazie ad un percorso integrato che esprima le varie funzioni (vedi tabella 4) in rapporto ai diversi setting.

1.2 Perché la sepsi e le infezioni sono fra loro in rapporto?

“Che cosa è un'infezione? Perché un'infezione può generare una risposta anomala del nostro sistema immunitario? Perché in alcuni casi l'infezione genera una sepsi ed in altri casi rimane un'infezione localizzata? L'infezione, la sua precoce diagnosi ed il suo tempestivo trattamento restano un punto centrale”

La sepsi è una condizione patologica che ha sempre - come origine - un'infezione. Una qualsiasi infezione, contratta in comunità o in ospedale o in un servizio sanitario, può generare una risposta anomala dell'ospite. L'infezione, la sua precoce diagnosi e il suo tempestivo trattamento sono dunque un punto centrale. L'infezione è una complessa malattia in cui si confrontano e scontrano **ambiente** e **uomo**. I microbi vivono nell'ambiente che ci circonda, nelle piante e negli animali, ma anche internamente a noi e su di noi. Vivono sempre in simbiosi con noi, ma alcune volte in conflitto con il nostro organismo. Dunque, nell'ambiente in cui siamo, conviviamo con i microbi, con tutta la loro variabilità qualitativa e quantitativa.

Le 4 teorie combinate dell'infezione >

- 1) La teoria dei germi** ci dice che non ci può essere infezione senza presenza di microbi. Questo criterio è centrale: la conoscenza dei microbi e di quale possa essere la loro capacità di aggredire è un compito della Microbiologia clinica e dei suoi metodi diagnostici, sia classici che tecnologicamente avanzati.
- 2) Anche l'ambiente può influire sull'infezione.** La **teoria ecologica** delle infezioni studia la variazione ambientale e può aiutarci a capire altri fattori di rischio legati all'ambiente, che vanno a condizionare l'ospite (noi). La nostra risposta all'infezione cambia se viviamo, mangiamo, beviamo, dormiamo in un ambiente freddo, caldo, umido, malsano.
- 3) Nell'ospite umano dobbiamo andare a comprendere lo stato della sua personale risposta immunitaria innata e adattativa all'aggressione dei microbi.** Il monitoraggio immunologico ad oggi possibile in tutte le componenti dell'immunità (compresi gli elementi genetici ed epigenetici) e la **teoria immunologica** - risposta immunologica e tolleranza - ci permetteranno di comprendere altri fattori di rischio legati appunto alla natura della risposta dell'ospite.
- 4) Da ultimo, dobbiamo prendere in considerazione, sempre dal lato dell'ospite, la teoria genetica,** e quindi tutti gli errori ed i possibili rischi del sistema immunitario codificati geneticamente, sia nella sua parte innata che adattiva. Un essere umano esposto ai microbi può avere una infezione ma la sua manifestazione sarà peculiare e frutto dell'interazione dei fattori descritti da queste 4 teorie: due legate all'ambiente (la teoria dei germi e la teoria ambientale) e due intrinseche all'ospite (la teoria immunologica e la teoria genetica). Da qui la grande variabilità fenotipica dell'infezione e, in ultima analisi, delle sue più gravi complicazioni: la sepsi e lo shock settico.

L'infezione può essere difficile da diagnosticare, perché può essere asintomatica e/o localizzata, ma improvvisamente, ovvero nel giro di poche ore, magari tre o sei al massimo, può dar luogo ad un'inflammatione sistemica (SIRS – Sindrome da risposta infiammatoria sistemica) e poi generare dapprima disfunzione e poi insufficienza degli organi vitali, portando fino allo shock settico e alla morte. Lo studio attento di tutti i fattori di rischio che interagiscono nel processo infettivo, espressi dalle 4 teorie (vedi tabella 1), possono aiutarci a prevedere, forse a prevenire, la pericolosa china sdrucchiole verso la morte.

Ambiente	Fattori di rischio infettivo legati alla presenza di microbi Colonizzazione, microbiota alterato, contaminazione, ambiente ospedaliero lavorativo o domiciliare contaminato nell'aria, nell'acqua, nelle superfici	Fattori di rischio infettivo legati alle condizioni ambientali Ambiente malsano, diseguaglianze economiche, alimentazione, alcolismo, uso di droghe
Ospite	Fattori di rischio infettivo legati alla risposta immunitaria Immunoparalisi, immunodeficienza, immunosenescenza	Fattori di rischio infettivo legati alla codifica genetica della risposta immunitaria Espressione delle componenti genetiche immunitarie

Tabella 1 – I fattori di rischio secondo le 4 teorie dell'infezione

Per riuscire a prevenire un'infezione o almeno a trattarla in maniera precoce, appropriata e adeguata, è necessario imparare a identificare i rischi presenti ed espressi dalla storia del paziente per poi fare diagnosi rapida di infezione. Per **stratificare il rischio** proponiamo una strategia che integri l'uso di score di gravità (sistemi di allerta rapida) con alcuni score di rischio basati sia sui biomarker sia sulla valutazione clinica. Con l'aiuto dell'ergonomia e del fattore umano proponiamo un modello decentrato di gestione che permetta da un lato di stratificare il rischio che i pazienti hanno in base alle 4 teorie dell'infezione, e dall'altro di passare nel più breve tempo possibile da una terapia antibiotica empirica ad una terapia mirata (così da ridurre il carico di antibiotico-resistenze). Ci proponiamo dunque di sviluppare una strategia pratica per muoverci nella complessità e nella ristrettezza del tempo (poche ore) e per riuscire a diagnosticare precocemente la sepsi e lo shock settico, laddove non è possibile articolare per ogni caso di sospetta sepsi una completa procedura logico-algoritmica.

1.3 Quanti sono e quali sono i pazienti colpiti dalla sepsi in Toscana?

“Quali sono i pazienti che sviluppano la sepsi? Come e quando arrivano in ospedale? Quanti muoiono?”

In Toscana ogni anno sono attesi oltre 15.000 casi di sepsi o shock settico. Questo dato è calcolato riferendosi alle stime di incidenza presenti in letteratura, che variano tra 300 e 400 casi per 100.000 abitanti, attualmente riviste al rialzo [5,6]. Nel complesso, **i ricoveri per sepsi o shock settico in Toscana nel 2017 sono stati 9.168**, in aumento del 33% rispetto al 2012. Questa patologia riguarda dunque circa l'1,8 % dei pazienti ricoverati in Toscana, con un'incidenza pari a 261 per 100.000 abitanti (ancora al di sotto del numero atteso). A questo numero vanno sommati i pazienti che non fanno ricorso alle cure ospedaliere o che decedono a casa. Anche il numero di accessi al Pronto soccorso per questa patologia è in costante aumento: nel 2017 si sono registrati 6.116 casi di sepsi o shock settico. Circa 300 di questi pazienti, pari al 5%, muoiono durante il periodo in Pronto soccorso. Tale andamento può essere spiegato dall'invecchiamento della popolazione e dalla sempre maggior complessità dei pazienti ricoverati presso gli ospedali toscani. Infatti, diversi studi mostrano come l'incidenza di sepsi sia più alta nella popolazione anziana. Va però messo in evidenza che quest'aumento è presumibilmente anche da imputare ad una maggiore attenzione alla diagnosi, e ad una più corretta codifica di questa patologia nei database amministrativi: dal 2012 sono quasi duplicati i ricoveri in cui è riportato un codice di diagnosi che indica specificatamente la presenza di sepsi o shock settico. Oltre l'80% dei pazienti con sepsi arriva in ospedale dal Pronto soccorso e viene ricoverato in urgenza per una patologia di tipo medico; il 50% ha più di 80 anni. Questi pazienti restano in ospedale mediamente 12 giorni. Solo il 17% dei ricoveri per sepsi è di tipo chirurgico e in questi casi la durata della degenza arriva alle 28 giornate. Nel complesso, il 10% di questi pazienti viene ricoverato direttamente in terapia intensiva, mentre 1 su 4 vi transita durante il ricovero. Le infezioni più frequentemente riportate nella Scheda di dimissione ospedaliera (SDO) per questi pazienti sono quelle delle vie urinarie e respiratorie, mentre le disfunzioni d'organo più frequenti sono l'insufficienza renale e quella respiratoria, come indicato dal ricorso alla ventilazione meccanica. È interessante notare che ogni anno si osservano tra 30 e 40 casi di sepsi in bambini di età inferiore all'anno (circa 1 ogni 1000 nati). La percentuale di ricoveri cui risulta associata un'emocoltura positiva è pari al 20%, dato confermato in letteratura. **Il batterio più**

frequente è *Escherichia coli* (15% dei casi), seguito da *Staphylococcus epidermidis* (13%), che nella metà dei casi si presenta in associazione con altri batteri. Un paziente su tre muore durante il ricovero e questa quota è più alta tra i ricoveri chirurgici, con una mortalità pari al 38%. Tale misura è sostanzialmente stabile dal 2014. Il 20% dei pazienti dimessi in vita ha una riammissione in ospedale entro 30 giorni dalla dimissione. Nella metà dei casi, il nuovo ricovero è imputabile a un'infezione e 1 volta ogni 5 ad una sepsi. Un modo immediato per valutare il numero di casi di sepsi è il conteggio dei ricoveri per questa patologia: nel 2016 i ricoveri totali erano 8.000 e nel 2018 sono stati 9.000. Sebbene in aumento, se consideriamo le nuove regole di codifica introdotte dalla Regione Toscana (DGR 773 del 09-07-2018) e in linea con le nuove definizioni di sepsi, la codifica esplicita di sepsi e shock settico sottostima tuttora il dato atteso.

CRITERI CLINICI DI SEPSI	CRITERI CLINICI DI SHOCK SETTICO
INFEZIONE (certa o sospetta)	INFEZIONE (certa o sospetta)
≥2 PUNTI SOFA SCORE* (al di sopra del SOFA di base)	Richiesta di vasopressori per mantenere la Pressione arteriosa media ≥ 65mmHg Livelli di lattato sierici > 2 mmol/L nonostante l'adeguata rianimazione fluidica

Tabella 2 – Criteri clinici per la codifica di sepsi secondo le nuove definizioni (*vedi cap 3 - strumenti)

1.4 Cosa succede a chi sopravvive alla sepsi?

In Toscana, nel 2016, un paziente su 5 necessita di un nuovo ricovero entro 30 giorni dalla dimissione per sepsi. Inoltre il 4,8% delle volte presenta nuovamente una diagnosi di sepsi.

La percentuale risulta molto inferiore se si considerano separatamente i ricoveri per intervento chirurgico (4% delle riammissioni). Dopo una sepsi, un paziente su 5 necessita di un nuovo ricovero entro 30 giorni dalla dimissione. Questo rapporto non sembra variare con l'età del paziente e nemmeno con le sue condizioni socio-economiche, mentre si rileva un trend in aumento con la durata della degenza del ricovero indice. Ogni anno nel mondo sviluppano una sepsi circa 19 milioni di individui [13], dei quali 14 milioni sopravvivono, con prognosi variabile: circa la metà ha un recupero completo o quasi, 1/3 muore nell'anno in corso e 1/6 ha gravi disturbi persistenti [12,13], tra cui:

- 1-2 nuove limitazioni funzionali (es. incapacità di lavarsi o vestirsi autonomamente)
- Incremento (da 6,1% prima dell'ospedalizzazione a 16,7% dopo l'ospedalizzazione) della prevalenza di disturbi cognitivi moderato-severi (difficoltà nella memoria, nella concentrazione, nelle capacità decisionali) [16]
- Alta prevalenza di problemi di salute mentale, come ansia (32% dei pazienti), depressione (29%) e disturbi da stress post-traumatico (44%) [17]

I sintomi più comuni che accompagnano un paziente sopravvissuto a un evento settico includono:

- Debolezza muscolare
- Astenia
- Difficoltà di deglutizione
- Difficoltà nel ragionare lucidamente
- Difficoltà di concentrazione
- Scarsa memoria
- Disturbi del sonno
- Tristezza
- Ansia

A queste problematiche si aggiungono ulteriori disturbi nel periodo (settimane/mesi) successivo al ricovero per sepsi: maggior rischio di contrarre ulteriori infezioni, insufficienza cardiaca o renale. Infatti, circa il 40% dei pazienti è soggetto a successiva ospedalizzazione nei 3 mesi dopo la sepsi, per eventi potenzialmente trattabili anche a livello territoriale, come infezioni ricorrenti (11,9%), eventi cardiovascolari (5,5%) e insufficienza renale acuta (3,3%) [18].

Le ragioni del deterioramento dello stato di salute dopo la sepsi sono multifattoriali e includono:

- Accelerata progressione di condizioni croniche preesistenti
- Danno d'organo residuo
- Sistema immunitario alterato. Le complicazioni sopraggiunte dopo la dimissione da un ricovero per sepsi non sono del tutto chiare, ma includono vari fattori [19]: lo stato di salute pre-sepsi, le caratteristiche dell'episodio settico acuto (gravità dell'infezione, risposta dell'ospite all'infezione) e la qualità del trattamento ospedaliero (tempestività nel trattamento della sepsi, prevenzione dei danni correlati al trattamento). Sebbene vi sia una scarsa evidenza clinica a supporto di uno specifico trattamento riabilitativo post-dimissione dal ricovero per sepsi [20], gli esperti raccomandano il ricorso alla fisioterapia per migliorare l'esercizio fisico e l'espletamento autonomo delle comuni attività quotidiane. Queste raccomandazioni sono sostenute da uno studio osservazionale che ha coinvolto 30.000 sopravvissuti alla sepsi, in cui il ricorso alla riabilitazione nei 3 mesi successivi all'evento settico è stato associato a un minor rischio di mortalità a 10 anni rispetto ai gruppi di controllo [21]. In conclusione, nei mesi successivi alla dimissione da un ricovero per sepsi, la gestione del paziente dovrebbe concentrarsi su [22]:
- Identificare i nuovi problemi fisici, mentali e cognitivi e avviare un trattamento appropriato
- Rivedere e aggiustare i trattamenti farmacologici a lungo termine (modulare i dosaggi dei farmaci in funzione della perdita di peso corporeo del paziente dopo la sepsi, oppure della ridotta funzionalità renale; considerare la vaccinazione per ridurre il rischio di eventi infettivi)
- Valutare le condizioni trattabili che comunemente risultano dall'ospedalizzazione, come le infezioni, l'insufficienza cardiaca o renale
- Promuovere programmi di riabilitazione (fisioterapia, terapia occupazionale, logoterapia) e terapie di supporto (rete di supporto per pazienti sopravvissuti a patologie critiche).

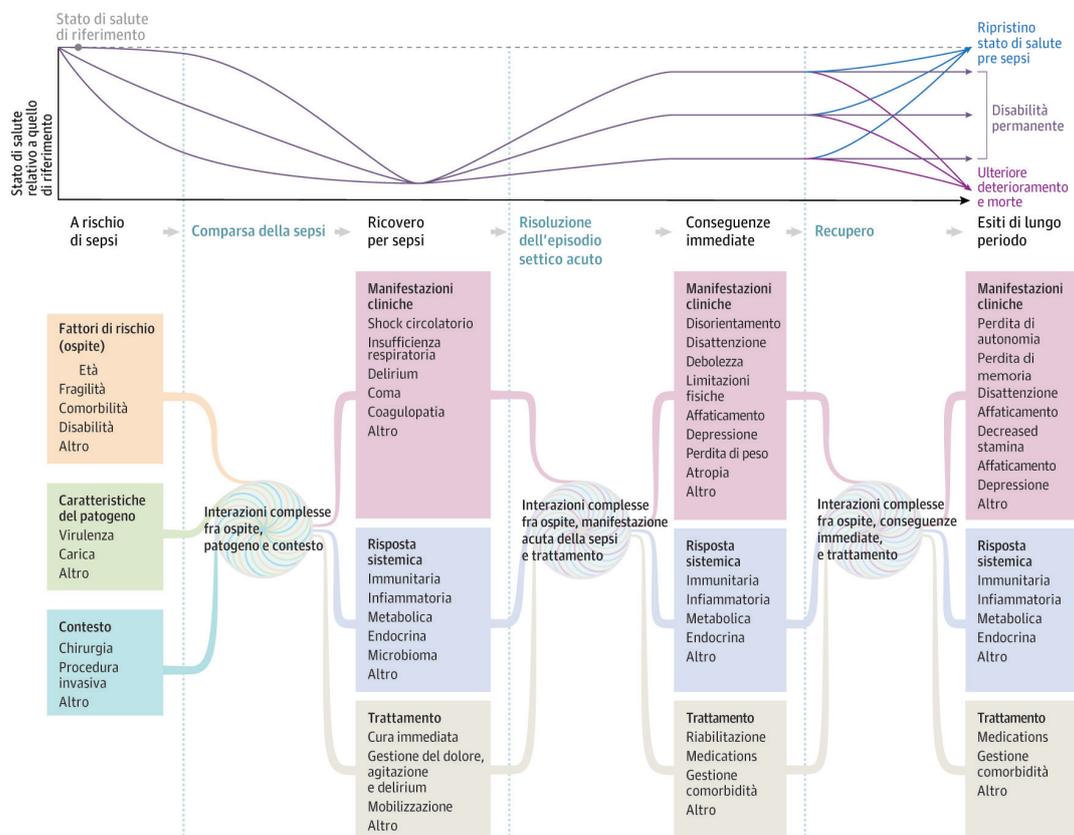


Figura 1 - Il post-sepsi: modello concettuale che rappresenta la rete di interazioni che determinano il decorso clinico di un paziente e gli esiti di lungo periodo dopo la sepsi [15] (liberamente tradotto)

1.5 Entrare nell'incertezza (con un piano) per gestire la sepsi

“L'incertezza nella diagnosi di sepsi può essere definita come la mancanza di informazioni certe o la presenza di informazioni ambigue per eseguire un compito”

Nella sepsi l'incertezza deriva dalla difficoltà di diagnosticare l'infezione. In ergonomia l'incertezza è la mancanza di informazioni certe per eseguire un compito o la presenza di informazioni ambigue per eseguirlo [7]. Se l'incertezza non viene affrontata e ci limitiamo ad evitarla, o a gestirla con modelli non flessibili, allora situazioni incerte possono trasformarsi in rischi. Se tali rischi non possono essere più contenuti finiscono per diventare incidenti, che potevano essere evitati. Nel caso specifico, l'incertezza è amplificata dal fatto che la sepsi è una patologia a decorso temporale critico.

Cosa è certo nella gestione della sepsi:

- La sepsi è una patologia tempo-dipendente. Prima si identifica, maggiori sono le possibilità di curarla in maniera efficace. Più tempo si perde, maggiori sono le possibilità di morte (fino ad arrivare ad avere solo 1 possibilità su 2 di sopravvivenza).
- La sepsi si può trattare con la somministrazione di antibiotici e di fluidi entro le prime 3 ore dalla diagnosi (vedi cap. 3).
- La sepsi si sviluppa nei pazienti che hanno un'infezione.
- Il miglioramento negli esiti di mortalità è attribuibile al precoce riconoscimento e alla migliore aderenza alle linee guida.
- L'antibiotico-resistenza e le infezioni correlate all'assistenza aumentano la possibilità che un paziente a rischio sviluppi la sepsi.

Cosa è fonte di incertezza nella gestione della sepsi:

- **Inadeguata diagnosi di sepsi:** i sintomi della sepsi sono aspecifici. I pazienti che sviluppano la sepsi hanno una ridotta capacità di contrastare l'infezione, a causa di condizioni variabili (dipendenti da fattori individuali, legati al sistema immunitario, alle condizioni di salute, all'ambiente e al microrganismo responsabile dell'infezione).
- **Scarsa capacità di identificazione:** i pazienti con sepsi o con sintomi vaghi di sepsi, se non sono riconosciuti come tali e non inquadrati all'interno di un sistema di allerta basato su sistemi di *Early warning score* (EWS) hanno maggiori probabilità di morire.
- **Scarsa capacità di collaborazione:** le azioni diagnostiche e terapeutiche appropriate per gestire la sepsi necessitano dell'attivazione di risorse professionali, tecnologiche e strutturali collocate in diversi settori dell'organizzazione sanitaria.
- **Progettazione incompleta:** se non è stato definito un percorso, quindi non sono state definite le risorse attivabili (umane, tecnologiche e strutturali), non sono noti i ruoli e le responsabilità, i tempi e le modalità di attivazione del percorso e di transizione delle informazioni e del paziente da una fase all'altra.
- **Mancata verifica:** se non è stato definito un sistema di monitoraggio degli esiti e dell'impiego delle risorse umane, tecnologiche e strumentali.

La prima fonte di incertezza è relativa alla patologia, le altre dipendono dall'organizzazione sanitaria. Il miglioramento negli esiti di mortalità è attribuibile al precoce riconoscimento della sepsi e alla migliore aderenza alle linee guida [8] ovvero alla capacità di risposta dell'organizzazione. La nostra aumentata comprensione della patogenesi della sepsi ha generalmente fallito nel migliorare la possibilità di sopravvivenza. Ne consegue che nel caso della sepsi - se riusciamo a progettare l'attività in modo che l'incertezza sia limitata a quella derivante dalla sola sindrome, è possibile salvare vite. Nell'ergonomia dei sistemi complessi la strategia per ridurre il peso dell'incertezza è fornire a livello locale risorse per gestire l'incertezza prima che la mancata gestione diventi un rischio e garantire un ritorno di comunicazione efficace fra i livelli decisionali. L'attività lavorativa in sanità, come in altri settori complessi, è basata su tre tipologie di risorse in interazione fra loro: le risorse umane, le risorse tecnologiche e strutturali (hardware) e le risorse culturali (software). Una soluzione che basa il miglioramento della gestione clinica della sepsi concentrandosi solo su una parte, senza considerare come il servizio interagisce con il resto dell'ospedale e del sistema sanitario, non riduce le possibilità di errore, pur aumentando l'efficienza del singolo servizio.

Ad esempio, un team medico-infermieristico al DEA può riuscire in tempi rapidi a identificare una sepsi originata da un'infezione delle vie urinarie. Tuttavia il trattamento potrebbe non risultare efficace, se non sono stati definiti prima degli schemi di terapia o i tempi e le modalità di comunicazione per l'attivazione della consulenza infettivologica, microbiologica e chirurgica - ovvero l'interazione fra risorse diverse. Se usiamo il punto di vista basato sull'ergonomia di sistema [9], la collaborazione fra professionisti è un modo per entrare nell'incertezza con un piano [7]. Nessuno può essere d'aiuto da solo, ma chi si unisce agli altri nel momento giusto può esserlo. Di seguito (tabella 4) proponiamo una matrice dove le principali funzioni organizzative sono collocate nei setting clinico-assistenziali in cui sono inclusi l'emergenza territoriale e la Medicina generale.

Componenti dell'attività nei sistemi organizzativi		
1) Operatori Sono la componente umana del sistema, i portatori di competenze e di un personale stile comunicativo-relazionale, cognitivo ed emotivo. La componente flessibile che si adatta interagendo con le altre parti del sistema.	2) Tecnologie e strutture Sono le macchine, gli strumenti, le attrezzature ed i materiali, cioè le componenti fisiche del sistema.	3) Formazione, procedure e routine È la cultura dell'organizzazione, intesa sia come valori dichiarati, sia come cultura implicita. Sono le regole e le procedure, le consuetudini, i piani di lavoro, le strategie di adattamento messe in campo per gestire l'organizzazione del lavoro e l'attività di routine.

Tabella 3 - Le componenti dell'attività secondo l'ergonomia e i fattori umani

L'Ergonomia e i fattori umani > L'ergonomia (letteralmente: studio del lavoro) concepisce l'attività umana come un insieme di interazioni fra operatori ed operatori, fra operatori e strumenti e fra operatori e struttura organizzativa. Lo studio dei fattori umani e dell'ergonomia è la disciplina portante della sicurezza del paziente. Il lavoro degli operatori sanitari è influenzato dalla tradizione, dall'impianto organizzativo e dagli strumenti di cui si avvale. L'organizzazione sanitaria ha sviluppato nel tempo delle modalità di risposta e di tolleranza alle spinte esterne, che da un lato creano solidità ma dall'altro possono disperdere energie anziché focalizzarle. **Nel caso della lotta alla sepsi, alle infezioni e alle antibiotico-resistenze, il contributo dell'ergonomia di sistema è particolarmente rilevante [10] perché può aiutare più specialità a coordinarsi per ridurre il grado di incertezza e aumentare la propria capacità di risposta clinica.** Tuttavia nuovi problemi spesso necessitano di nuovi modi di pensare e di fare, che nascono non solo dall'apprendimento dagli errori ma sono alimentate dall'esperienza professionale individuale e dalle opportunità di lavoro in team. La capacità di riprogettare con un approccio multidisciplinare è una delle caratteristiche fondamentali dell'ergonomia e dei fattori umani.

Funzioni	Medicina generale	Emergenza territoriale	Pronto soccorso/ DEA	Area medica	Ostetricia	Area chirurgica	Terapia intensiva
Identificazione sospetto di sepsi/ shock settico	x	x	x	x	x	x	
Diagnosi e inquadramento			x	x	x	x	x
Trattamento			x	x	x	x	x
Follow-up	x			x	x		x
Riabilitazione	x						

Tabella 4 - Matrice delle funzioni clinico-assistenziali del percorso sepsi rispetto ai setting clinico-assistenziali

1.6 Cosa può fare il medico di Medicina generale per identificare la sepsi a casa?

“In primo luogo è utile domandarsi: ‘potrebbe essere sepsi?’ in tutti quei pazienti che presentano segni o sintomi di infezione anche non specifici e non localizzati”

Secondo le stime del NHS inglese, il 70% [11] dei casi di sepsi nascono fuori dall’ospedale ed è ipotizzabile che il primo contatto del paziente a rischio di sepsi o con la sepsi sia con operatori dell’emergenza territoriale, dei consultori e con i medici di famiglia. Il ruolo dei medici di medicina generale e dei pediatri nell’identificazione tempestiva del paziente con sepsi si basa sull’impiego sistematico di una procedura di valutazione semplice e standardizzata che porti a un’assegnazione di un livello di rischio (stratificazione del rischio) da alto, alto-moderato, a basso, con conseguenti azioni di risposta che vanno dall’attivazione tempestiva dell’intervento ospedaliero al mantenimento in ambito territoriale con utilizzo o meno di antibiotico terapia. Proponiamo, di seguito, una procedura adattata dalle linee guida NICE. In primo luogo è utile domandarsi **“potrebbe essere sepsi?”** in tutti quei pazienti che presentano segni o sintomi di infezione anche non specifici e non localizzati (es. malessere generalizzato) anche senza febbre, con particolare attenzione anche a variazioni nel comportamento o nell’umore, sia in senso negativo (sopore ecc.) che positivo (agitazione, irrequietezza ecc.) manifestate dal paziente e/o riferite dai *caregiver* o dai suoi familiari. Ulteriore attenzione va posta nel caso in cui non sia possibile raccogliere un’anamnesi accurata (es. barriere linguistiche o problemi di comunicazione). Attraverso **un consulto telefonico** utilizzando **qSOFA o elementi clinici della valutazione del rischio**, è possibile identificare pazienti a rischio sepsi che necessitano di visita domiciliare urgente (tabella 5).

Strumenti MG: valutazione clinica al domicilio con ricerca di condizioni che aumentano il rischio di sepsi
Età: <1 anno o >75 anni, oppure soggetti molto fragili
Alterazioni del sistema immunitario causate da comorbidità o farmaci: deficit immunitari (es. diabete mellito, anemia falciforme, splenectomia), trattamento con chemioterapici o immunosoppressori, trattamento prolungato con corticosteroidi
Interventi chirurgici o traumi o altre procedure invasive nelle ultime 6 settimane
Cute non integra (es. tagli, bruciature, vesciche, infezioni cutanee)
Uso di droghe per via iniettiva
Cateteri a permanenza
Donne gravide o che hanno partorito o abortito nelle ultime 6 settimane, in particolare se: affette da diabete gestazionale, diabete mellito o altre comorbidità, o che hanno avuto parto cesareo, uso di forcipe, svuotamento e revisione della cavità, rottura delle membrane prolungata, contatti prolungati, attuali o pregressi, con soggetti con infezioni da streptococco di gruppo A (es. scarlattina), sanguinamenti vaginali o perdite vaginali maleodoranti
Neonati: colonizzazione materna da streptococco beta-emolitico di gruppo B (SGB), batteriuria o infezione in gravidanza, infezione da SGB in precedente nato, rottura prematura membrane, parto pretermine spontaneo ≤ 37 sett, parto pretermine in rottura membrane sospetta o confermata per ≥ 18 ore, febbre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ durante parto o corioamnionite sospetta o confermata, sospetta o accertata infezione in altro neonato in gravidanza multipla, terapia antibiotica parenterale alla madre nelle 24h prima o dopo il parto per sospetta o accertata infezione batterica invasiva

Tabella 5 - Strumenti per la MG: condizioni che aumentano il rischio di sepsi a casa

La valutazione soggetti con possibile infezione prevede l’analisi di:

- origine del focolaio infettivo (polmonare, urogenitale e addominale)
- condizioni che aumentano il rischio di sepsi
- segni o sintomi che potrebbero porre un sospetto clinico (es. comportamento insolito o disordine del sistema cardiovascolare o respiratorio).

Se si sospetta una sepsi: usare una checklist per stratificare il rischio (vedi tabella 6).

Se si sospetta una sepsi neutropenica in pazienti in terapia antiblastica: richiedere un’immediata valutazione specialistica. Al domicilio del paziente è importante svolgere queste tre attività:

- Controllare temperatura corporea, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, pressione arteriosa, livello di coscienza, saturazione O₂.
- Esaminare colorito cute (aspetto mazzato o livido), presenza cianosi periferica o periorale, rash non improntabile, integrità cute, presenza di petecchie.
- Rilevare quantità e frequenza minzione del paziente nelle ultime 18 ore.

Strumenti MG: valutazione clinica domiciliare e stratificazione del rischio di sepsi		
	Rischio alto	Rischio moderato
Livello di coscienza	marcatamente alterato	alterato
Frequenza respiratoria	≥25 SaO2 92 o 88 (BPCO)	21-24
Frequenza cardiaca	≥130	91-129
	anuria ≥ 18 h	anuria nelle 12-18 ore
	0.5ml/kg urine\h	0.5-1 ml/kg urine\h
Pressione arteriosa	sistolica ≤90 mmHg o sistolica di 40 mmHg rispetto al normale	sistolica 91-100 mmHg
Cute	marezzata o livida Cianosi periorale o periferica Rash non improntabile	segni infezione ferite chirurgiche, o traumi, o ulcere da pressione
Temperatura (può essere non indicativa)	>38°C <36°C (ma anche normale)	

Tabella 6 - Strumenti per la MG: valutazione clinica domiciliare di condizioni che aumentano il rischio di sepsi

Dopo la valutazione, il paziente ad alto rischio verrà ricoverato attivando il 118 secondo protocollo sepsi (vedi sez. successiva), il paziente a rischio moderato (eccetto quello di età inferiore a 17 anni o immuno-depresso), o quello a rischio basso, sarà mantenuto a domicilio e rivalutato rispettivamente entro 24\48 o 48\72 dopo aver instaurato terapia antibiotica empirica ragionata e avviata la ricerca dell'agente patogeno con determinazione dell'antibiogramma per l'eventuale terapia antibiotica mirata.

1.7 Cosa può fare l'Emergenza territoriale per identificare la sepsi?

“La mission dei sistemi di emergenza-urgenza territoriali 118 è la riduzione di mortalità e invalidità. Alla luce di quanto sopra descritto, è necessario predisporre strumenti per stratificare il rischio e diagnosticare la sepsi precocemente”

La mission dei sistemi di Emergenza urgenza territoriali (118) è la riduzione di mortalità e invalidità. Alla luce di quanto sopra descritto, è necessario predisporre strumenti per stratificare il rischio e diagnosticare la sepsi precocemente. Abbiamo descritto prima come per la diagnosi di sepsi sia importante identificare tempestivamente l'interazione fra infezione e insufficienza d'organo. Per definire la disfunzione d'organo gli autori consigliano di utilizzare lo score **Sequential organ failure assessment** (SOFA vedi – 3.2.2-3), ovvero un sistema a punteggio volto a determinare l'entità della funzione d'organo di un paziente. Tale score risulta però difficilmente applicabile nella fase preospedaliera e di triage del soccorso, in quanto necessita di esami strumentali e di laboratorio. Gli autori propongono quindi l'utilizzo di una scala ancora più semplificata e rapida, che risulta essere particolarmente conforme alle esigenze della gestione preospedaliera del paziente: il suo nome è “*quick-SOFA Score*” (abbreviato in “**qSOFA**”).

È uno strumento (vedi 3.2.2- 1) pensato per l'identificazione rapida – nella prima fase di presa in carico- dei pazienti con sospetta infezione a rischio di evoluzione negativa (decesso o ricovero prolungato in rianimazione).

Strumenti 118: stratificazione del rischio di sepsi nell'Emergenza territoriale - Il qSOFA	
Frequenza respiratoria ≥ 22 atti/min	Si/No
Pressione arteriosa sistolica ≤ 100 mmHg	Si/No
Alterazione dello stato di coscienza (GCS <13 AVPU score in Verbal o peggiore)	Si/No
Il qSOFA viene definito “positivo” se almeno due dei suddetti criteri sono soddisfatti	

Tabella 7 - Strumenti per l'Emergenza territoriale (118): qSOFA per valutazione clinica della sepsi

Nel caso dell'Emergenza territoriale alcuni criteri devono essere identificati fin dalla fase di **triage telefonico** e sono volti all'intercettazione precoce dei pazienti con sepsi o rischio sepsi. Qualora si rilevi, attraverso

l'intervista telefonica, una temperatura corporea > 38°C, si dovrà valutare se questa sia associata o meno a 1) paziente non cosciente 2) tachipnea. In caso di positività di almeno uno dei suddetti elementi, verrà assegnato un codice di invio mezzo "rosso sepsi". Una volta che l'equipaggio è giunto sul posto ed avrà provveduto a rilevare i parametri vitali, si potrà applicare il qSOFA score e, qualora risultino positivi almeno due dei criteri valutati, avverrà la conferma del codice rosso sepsi con pre-allerta del triage del DEA di riferimento. A questo punto le azioni da intraprendere sono:

Inserimento di un accesso venoso di grosso calibro	Infusione fluidi*	Somministrazione O2 terapia
Azioni Ulteriori. Si raccomanda la definizione di standard condivisi per la comunicazione fra Centrale 118 e DEU secondo la metodica SBAR (<i>Situation Background Assessment Recommendation</i>)		

Tabella 8 - Strumenti per l'emergenza territoriale (118): trattamento immediato per sospetta sepsi (* vedi sezione specifica in capitolo 3.7)

1.8 Cosa può fare il team del Pronto soccorso per gestire la sepsi?

“Uno dei compiti principali degli operatori della Medicina d'emergenza-urgenza è il rapido riconoscimento e tempestivo e adeguato trattamento del paziente critico (o potenzialmente tale). Tra le patologie tempo dipendenti la sepsi è quella di più difficile identificazione. È necessario pertanto un lavoro di squadra continuo, oltre ad avere strumenti di facile utilizzo e un'adeguata organizzazione”

L'identificazione precoce dei pazienti con sepsi e il tempestivo inizio di un trattamento adeguato hanno un significativo impatto sulla sopravvivenza e sulla morbilità associata. Il personale sanitario di tutte le unità di ricovero e di Pronto soccorso deve essere in grado di conoscere le principali caratteristiche cliniche della sepsi (epidemiologia, presentazione, ecc.), e di riconoscere e identificare le manifestazioni iniziali. La *Surviving Sepsis Campaign* ha più volte sottolineato che il momento “zero” per la diagnosi di sepsi è il triage, la letteratura dimostra che la mancata identificazione ha un forte impatto sulla sopravvivenza del paziente e sulla possibilità di adottare strategie appropriate nei tempi appropriati; è necessario, pertanto, dotare gli infermieri di triage di strumenti per poter identificare rapidamente tali pazienti.

1.8.1 Elementi organizzativi e strutturali del modello di Pronto soccorso: ruolo dell'infermiere di triage, dell'infermiere e del medico dell'alta intensità

Il modello di Pronto soccorso per percorsi omogenei di cura (DGR Toscana 806 del 24-07-2017) introduce un modello di Pronto soccorso nuovo.

La scelta del percorso rappresenta l'esito di una combinazione di più dimensioni: “condizioni cliniche e rischio evolutivo”, “risorse”, “bisogni assistenziali”. Gli obiettivi del modello sono:

- Accogliere il paziente in base al suo bisogno clinico e alla sua complessità assistenziale (tabella 8).
- Integrare priorità e complessità, per indirizzare il paziente al percorso idoneo già al momento del triage e rendere così più fluidi i processi interni al Pronto soccorso.

Al fine di raggiungere questi obiettivi, viene introdotta una codifica numerica dove 1 è il codice ad alta priorità e 5 è il codice a bassa priorità (tabella 9).

	TIPOLOGIA DI PERCORSO PER COMPLESSITÀ		
	alta	intermedia	bassa
Condizioni cliniche e rischio evolutivo	Assenza di una funzione vitale o necessità di supporto meccanico /farmacologico ad almeno una funzione vitale	Necessità di rapido intervento diagnostico-terapeutico	Pazienti deambulanti e/o con ridotte necessità assistenziali
Risorse	Massima e immediata disponibilità di più risorse di tipo 1	Massima disponibilità di più risorse di tipo 1 con tempistiche diverse	Fino a un massimo di due risorse di tipo 1
Bisogni assistenziali	Massima complessità assistenziale	Elevata complessità assistenziale	Medio/bassa complessità assistenziale
Linea di attività	Alta complessità	Media complessità	Bassa complessità

Tabella 9 - Riorganizzazione del Pronto soccorso: dimensioni che determinano la scelta dei percorsi

TRIAGE: codifica di priorità, definizione e tempi massimi di attesa			
Codice	Tipo	Definizione dettagliata	Tempo di attesa massimo per l'accesso
1	EMERGENZA	Interruzione o compromissione di una o più funzioni vitali	IMMEDIATO
2	URGENZA INDIFFERIBILE	a) Rischio di compromissione delle funzioni vitali b) Condizione stabile con rischio evolutivo	ENTRO 15 MINUTI
3	URGENZA DIFFERIBILE	Condizione stabile senza rischio evolutivo con sofferenza e ricaduta sullo stato generale che solitamente richiede più di due risorse Tipo 1	ENTRO 60 MINUTI
4	URGENZA MINORE	Condizione stabile senza rischio evolutivo che solitamente richiede fino a due risorse Tipo 1	ENTRO 120 MINUTI
5	NON URGENZA	Condizione stabile senza rischio evolutivo, non urgente o di minima rilevanza clinica, che solitamente non richiede risorse Tipo 2	ENTRO 240 MINUTI

Tabella 10 - Codici di priorità PS-TRIAGE

PS: il ruolo dell'infermiere di triage nell'identificare il paziente a rischio sepsi (tempo 0)

Strumenti per l'infermiere di triage
Algoritmo decisionale di triage
<i>Shock Index</i> rapporto tra FC/PAS (vedi – 3.2.2- 2)
<i>Quick SOFA Score</i> (sospetta disfunzione d'organo) (vedi – 3.2.2- 1)

Tabella 11 - Strumenti PS-TRIAGE

È necessario che ai pazienti con sospetta sepsi venga assegnato un codice di priorità elevato per evitare che tempo prezioso venga perso durante l'attesa prima della valutazione medica. Nei nuovi algoritmi di triage è stato inserito l'algoritmo per sospetta infezione con i seguenti obiettivi:

- Identificazione precoce del paziente con sospetta infezione e giusta attribuzione del codice numerico di priorità attraverso l'utilizzo di precisi strumenti
- Attivazione del Percorso sepsi all'interno dell'area di alta Intensità del DEA
- Consapevolezza e condivisione degli infermieri di essere parte integrante di un *team work*

L'algoritmo tiene in considerazione elementi di allarme e fattori di rischio (per batteri multiresistenti, di immunodepressione, etc).

Indicatori di allarme nel paziente febbrile
Rigidità nucale
Fotofobia
Cefalea
Obnubilamento del sensorio
Petecchie
Emoftoe

Tabella 12 - Indicatori di allarme nel paziente febbrile

Fattori di rischio per sepsi al triage
Immunodepressione, ustione estesa, etilismo cronico, abuso di stupefacenti
Presenza di <i>device</i> (CVC, drenaggi, CV a permanenza)
Recente intervento chirurgico, trauma o procedura invasiva (entro 6 settimane)
Pazienti <1 anno e > 75 anni "fragili"

Tabella 13 - Fattori di rischio per sepsi al triage – vedi anche tab 4

Le "risorse di tipo 1" comprendono gli esami strumentali, radiologici e di laboratorio, le consulenze specialistiche e tutte le altre prestazioni correlate ad un livello più alto di complessità e che richiedono un aumento del tempo di permanenza del paziente in PS. Sono invece considerate "risorse di tipo 2" tutte le attività a minore complessità o eseguite routinariamente in PS, che non determinano una variabilità organizzativa in termini di allungamento significativo del tempo di permanenza in PS – (vedi tabella 2, pag. 6 DGR Toscana 806 del 24-07-2017).

In base al tipo di presentazione il paziente con sepsi avrà un codice di priorità 1 o 2 e verrà assegnato alla zona di alta intensità del Dipartimento di Emergenza.

GESTIONE DEI PAZIENTI CON SEPSI e SHOCK SETTICO AL PS DALLA 1° ALLA 3° ora dall'identificazione al TRIAGE			
Attività	Operatori (liveware)	Strumenti e strutture (hardware)	Regole, pratiche, modalità operative (software)
Gestione immediata dei pazienti con sepsi e shock settico	Gli operatori del triage e del PS (Infermiere triage, infermiere alta intensità e medico di PS) conoscono i compiti da portare avanti secondo lo schema dei <i>sepsis six</i> (vedi 3.1) per cui sono adeguatamente formati (simulazione – <i>training on the job</i>)	Ambiente attrezzato per il trattamento del paziente (zona alta Intensità del DEA). Definizione di un pannello di esami- pannello sepsi <i>emocromo con formula, coagulazione (pT, pTT ed eventualmente fibrinogeno), creatinina, urea, glicemia ed elettroliti sierici, bilirubina totale e diretta, AST, ALT, LDH, PCR, procalcitonina, troponina.</i>	Algoritmi e protocolli condivisi con i seguenti obiettivi: Applicazione dei primi interventi del bundle in autonomia da parte del personale infermieristico Attivazione immediata del medico PS- seguendo <i>alert</i> codificati Condivisione di protocolli per il controllo del focolaio infettivo con l'area chirurgica

Tabella 14 - Attività integrata per DEA – Chirurgia

PS: l'infermiere di alta intensità nella gestione del paziente con sepsi e shock settico (1-3 ore)

Monitorizza il paziente: elettrocardiogramma, pressione arteriosa non cruenta, saturazione di ossigeno, frequenza respiratoria.
Posiziona 2 accessi venosi di grosso calibro.
Preleva il “pannello sepsi” di esami di laboratorio: emocromo con formula, coagulazione (pT, pTT ed eventualmente fibrinogeno), creatinina, urea, glicemia ed elettroliti sierici, bilirubina totale e diretta, AST, ALT, LDH, PCR, procalcitonina, troponina.
Esegue emogasanalisi per valutazione dei lattati ematici. Somministra O2.
Preleva emocolture (previo accordo con il medico) entro 45' dall'ingresso: devono essere prelevati 2 set di emocolture (un set è composto da un flacone per germi aerobi ed uno per anaerobi) seguendo le modalità previste dalle buone pratiche regionali e a distanza di 20' da due accessi venosi differenti oppure un set da un catetere venoso centrale se presente da >48 ore.
Posiziona catetere vescicale (previo accordo con il medico) per monitoraggio orario diuresi.

PS: il medico dell'alta intensità (1-3 ore)

Si accerta dell'esecuzione dell'avvenuta misurazione dei lattati e prelievo delle emocolture.
Somministra fluidi (cristalloidi) 20-30 ml/kg a boli e ne valuta la risposta: il trattamento di reintegro volêmico (<i>fluid challenge</i>) deve essere attuato nei pazienti con ipotensione e/o segni di ipoperfusione d'organo (incremento dei lattati, oliguria ecc.) secondo le raccomandazioni (quantità, tempi di infusione – vedi capitolo 3.7). Nei pazienti normotesi con sospetto clinico di sepsi è indicata la somministrazione in bolo di 500 ml di cristalloidi. La risposta alla terapia infusionale deve essere strettamente monitorata, per valutare gli effetti, guidare i trattamenti successivi, evitare le possibili complicazioni da sovraccarico. Il monitoraggio deve prevedere in questa fase una valutazione ecografica integrata (cuore, vena cava inferiore, polmone).
Somministra antibiotico secondo gli schemi di terapia adattati alla sede di infezione certa o presunta (vedi capitolo 3.6).
Se persiste ipotensione nonostante adeguato riempimento (di solito dopo la 1° ora) somministra farmaci vasoattivi (noradrenalina): la somministrazione di vasoattivi (noradrenalina come prima scelta, vasopressina, dopamina e adrenalina secondo specifiche indicazioni) è indicata se persistono indici di inadeguata perfusione tissutale anche dopo appropriato reintegro volêmico, allo scopo di assicurare un minimo flusso vitale agli organi. Nei casi particolarmente gravi di shock settico è indicata la terapia con vasoattivi anche durante la fase di rianimazione con fluidi. L'obiettivo emodinamico del trattamento è una PAM ≥ 65 mmHg . L'utilizzo di farmaci vasoattivi necessita di monitoraggio cruento della pressione arteriosa mediante posizionamento di cannula preferibilmente in arteria radiale.
Una volta ottenuti i risultati degli esami eseguiti calcola il SOFA (vedi capitolo 3.2.2); se paziente con disfunzione di 2 o più organi e/o compromissione respiratoria o verosimile evoluzione rapida contatta l'Intensivista.
Ricerca il focolaio di partenza con particolare attenzione a possibili focolai aggredivibili ed eradicabili: la precoce identificazione di un focolaio di infezione potenzialmente eradicabile e il successivo trattamento di eradicazione (asportazione, drenaggio, rimozione ecc.), subito dopo la iniziale stabilizzazione, sono essenziali per il controllo del quadro clinico.
Se presente focolaio aggredivibile contatta lo specialista di riferimento (urologo, chirurgo, ortopedico, radiologo interventista) per la rimozione del focolaio prima possibile (orientativamente entro 6-12 ore).

Tablelle 15 e 16 – I *sepsis six* (vedi capitolo 3) parte team medico-infermieristico

1.9 La sepsi può essere un evento avverso?

Alcuni fattori contribuenti, derivanti da un'organizzazione del percorso non in linea con gli standard definiti dalle linee guida internazionali [8] possono contribuire a compromettere il livello di qualità e sicurezza delle cure. Per evento avverso s'intende un evento inatteso, non intenzionale, correlato al processo assistenziale e che comporta un danno al paziente. Gli eventi avversi possono essere prevenibili o non prevenibili. Un evento avverso attribuibile a errore è "un evento avverso prevenibile" [12]. Sono schematizzate di seguito le principali categorie di fattori che possono causare un evento avverso nel percorso di gestione della sepsi.

Fattori contribuenti di origine organizzativa	Fattori relativi all'attività clinico-assistenziale e alla coordinazione fra settori e servizi
L'organizzazione sanitaria non porta avanti azioni di monitoraggio controllo e sorveglianza- anche microbiologica- delle aree sanitarie a rischio di infezioni correlate all'assistenza e di diffusione di germi multiresistenti	Conoscenza incompleta della sepsi, dello shock settico e delle loro manifestazioni cliniche Ritardo nell'identificazione del deterioramento Ritardo nell'inizio del trattamento
Il paziente contrae un'infezione correlata all'assistenza (ICA)	Terapia antibiotica non appropriata alla sede di infezione, al tipo di infezione o al paziente
Colonizzazione o infezione da germi multiresistenti	Rianimazione con fluidi non appropriata Ritardo nell'identificazione del patogeno → diagnosi eziologica e passaggio ritardato da terapia empirica a terapia mirata <i>Handover</i> (passaggio di informazioni e collaborazione) mancante o non organizzato Controllo della fonte infettiva non appropriato o non tempestivo

Tabella 17 - Possibili tipologie di evento avverso nel percorso sepsi

Strategia Integrata

Gli strumenti di identificazione del rischio di infezione, integrati con le tre stewardship (antibiotica, diagnostica e della sepsi) possono divenire elementi costitutivi di un'organizzazione sanitaria che intercetta l'infezione per gestirla efficacemente e per offrire un percorso sostenibile e sicuro ai pazienti.

Il modello che proponiamo introduce possibilità nuove di confronto e di collaborazione fra la clinica e la gestione del rischio sanitario. Tali modalità nuove necessitano di una progettazione attenta. Le tre stewardship introducono delle discontinuità rispetto ai precedenti assetti. Per muovere verso un cambiamento utile alla sicurezza del paziente, è necessario conoscere bene le tre attività e i loro potenziali benefici. Senza un coordinamento nell'uso delle risorse rischiamo di produrre un aumento dei costi a discapito di un reale beneficio per i pazienti.

In questo capitolo presentiamo il modello a esagono di integrazione fra le tre stewardship e la stratificazione dei rischi, pensato per gestire l'incertezza ed aumentare la sicurezza del paziente

2.1 Integrare l'identificazione dei rischi e i nuovi percorsi diagnostico-terapeutici

“Proponiamo un modello di gestione della sepsi e dello shock settico basato sull'identificazione del rischio infettivo e sull'integrazione delle tre stewardship, diagnostica, antibiotica e della sepsi”

Una componente importante del modello di gestione della sepsi e dello shock settico riguarda l'identificazione del rischio infettivo a livello decentrato. Questa componente del modello si fonda sulla capacità degli operatori del sistema sanitario di identificare localmente il livello di rischio correlato all'infezione e di scegliere i percorsi diagnostico-terapeutici appropriati. L'identificazione di situazioni di rischio infettivo si fonda sull'uso di tre tipologie di strumenti: i fattori di rischio di infezione, gli score di gravità e il bioscore.

	Modello Non risk based	Modello Risk based
Centralizzato	Definire gli obiettivi organizzativi e pianificare le attività per conseguirli	Definire gli obiettivi sulla base dei rischi noti e pianificare conseguentemente l'attività
Decentrato	Attribuire priorità agli obiettivi organizzativi e scegliere localmente fra comportamenti predefiniti per conseguirli	Definire il quadro di riferimento e gli strumenti di analisi contestuale per l'identificazione dei rischi emergenti e le modalità di gestione

Tabella 18 - Modello decentrato di analisi dei rischi

1. I fattori di rischio puntano a identificare, nel paziente che entra in contatto con il sistema sanitario, le condizioni che favoriscono l'infezione, raccogliendo adeguate informazioni: si considerano gli stili di vita, l'ambiente in cui il paziente vive e gli ambienti sanitari in cui il paziente è stato curato.

2. Gli score di gravità rilevano il deterioramento dei segni vitali, e si calcolano al momento del contatto fra operatori sanitari e paziente.

3. Il bioscore coniuga in maniera multiparametrica i biomarker, gli score prognostici e di rischio infettivo (vedi 2.7). Questo strumento intende indirizzare il paziente verso il percorso più appropriato, sulla base dell'elaborazione di tutte le informazioni raccolte.

1. Identificazione dei fattori di rischio presenti (valutazione della situazione pregressa)	2. Rilevazione dei parametri vitali attraverso score di gravità (valutazione della situazione attuale)
3. Bioscore (scelta del percorso diagnostico-terapeutico)	

Infezioni e fattori di rischio > Quando parliamo di un paziente già infetto, il tempo della prevenzione si contrae. L'intervallo che intercorre fra il momento dell'identificazione del fattore di rischio e la realizzazione di uno stato patologico è ristretto, soprattutto perché il paziente infetto spesso ha già una malattia di base. I fattori di rischio in ambito infettivo sono perciò di un ordine di complessità differente. Riguardano gli effetti dell'interazione fra l'organismo ospite ed i batteri, i miceti o i virus. Il corpo umano è naturalmente abitato da batteri che in simbiosi ne supportano molte funzioni organiche - come ad esempio la digestione. È il cambiamento di questa interazione che rimodula in maniera disfunzionale il rapporto fra batterio e organismo ospite fino ad arrivare a una risposta abnorme dell'ospite all'infezione che - nei casi più estremi - mette in pericolo la vita: la sepsi e lo shock settico.

2.2 Il ruolo dei fattori di rischio

“Valutare la situazione pregressa”

L'identificazione dei fattori di rischio nell'ambito della prevenzione delle infezioni mira a individuare la presenza di fattori predisponenti. La ricostruzione dell'anamnesi recente ha lo scopo di ricercare tutti quegli eventi che possono avere danneggiato o compromesso l'equilibrio esistente fra organismo ospite e batteri (vedi 3.2.1) secondo il modello basato sulle teorie dell'infezione (vedi 1.2). A questi fattori se ne aggiungono altri che considerano l'ambiente in cui il paziente vive e il suo stile di vita. Se nella relazione con il paziente è importante saper porre le domande giuste per rilevare i fattori predisponenti, a livello organizzativo è necessario costruire un sistema che permetta di identificare, tracciare e mappare in maniera sistematica le aree di rischio infettivo, in modo da avere una conoscenza quanto più precisa possibile dei fattori in gioco. Tale sistema si fonderà sempre sulla consapevolezza e sulla cultura degli operatori, e si realizzerà attraverso infrastrutture digitali fortemente integrate, per la raccolta ed analisi dei dati. La mappatura dovrà interessare gli ambienti sanitari attraverso analisi microbiologiche della componente infrastrutturale e strumentale (superfici, strumenti, aria, acqua), gli operatori e le loro attività (igiene delle mani e comportamenti) ed infine i pazienti ricoverati (screening della colonizzazione). Le azioni di mappatura ricadono nell'*Infection prevention control* (IPC) e nella sorveglianza microbiologica del territorio e degli ospedali. Si tratta di uno degli assi portanti del modello a esagono (vedi figura 2) di gestione delle infezioni, della sepsi e dello shock settico.

2.3 Il ruolo degli score di gravità

“Valutare la situazione attuale”

Gli score di gravità (NEWS, MEOWS, qSOFA, SI, SOFA- vedi 3.2.2) aiutano a rilevare ed a quantificare in maniera sistematica il deterioramento del paziente e, quindi, aiutano l'operatore sanitario a valutare se lo stato di salute del paziente è compromesso. La valutazione avviene, sia nella comunità che in una struttura sanitaria, al momento del contatto con il paziente. In questa sezione ci concentreremo su quanto avviene in ospedale. Lo scopo degli score di gravità è intercettare dei segni macroscopici di alterazione dei parametri vitali – quindi un deterioramento dello stato di salute – anche riferibile a un'infezione in atto. È compito dell'operatore

sanitario entrare in relazione con il paziente per valutare il suo stato di salute, espresso dai segni vitali. Gli score di gravità hanno lo scopo di inquadrare uno stato di instabilità e di innescare le opportune attività di trattamento. Come descritto nella proposta di gestione della diagnosi di sepsi (figura 3), se gli score di gravità danno un esito positivo, diventano il contenuto di una comunicazione collaborativa, condivisa e tempestiva fra l'infermiere o l'ostetrica ed il medico. A questo punto l'attività degli operatori diviene sinergica. Possono essere avviate già dall'infermiere o dall'ostetrica attività ulteriori di raccolta di elementi utili alla costruzione di score di rischio infettivo. Ad esempio, nella fase prediagnostica, è importante acquisire rapidamente i risultati di esami ematochimici (emogasanalisi, conta dei globuli bianchi) per indagare la presenza di una sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS) a cui si possono aggiungere i biomarker.

2.4 Il ruolo della stratificazione del rischio infettivo

“La scelta del percorso diagnostico-terapeutico”

La capacità di stratificare il rischio è la competenza che permette di gestire l'incertezza portata dalla sepsi e dalle infezioni e di avviare i percorsi di stewardship diagnostica, antibiotica e della sepsi sostenibili e coerenti con le informazioni raccolte. Come fin qui illustrato la stratificazione del rischio correlato alle infezioni è basata su 3 attività:

- Identificazione dei fattori di rischio
- Rilevazione sistematica dei parametri vitali attraverso l'uso degli score di gravità
- Applicazione dell'approccio bioscore per integrare in maniera multiparametrica gli score di rischio infettivo e di mortalità in seguito a infezione con i biomarker.

La stratificazione del rischio consiste nell'integrare le informazioni raccolte con la capacità di decidere il percorso diagnostico-terapeutico del paziente, ovvero con la costruzione del bioscore che integra dati di laboratorio con i punteggi degli score specifici di rischio infettivo.

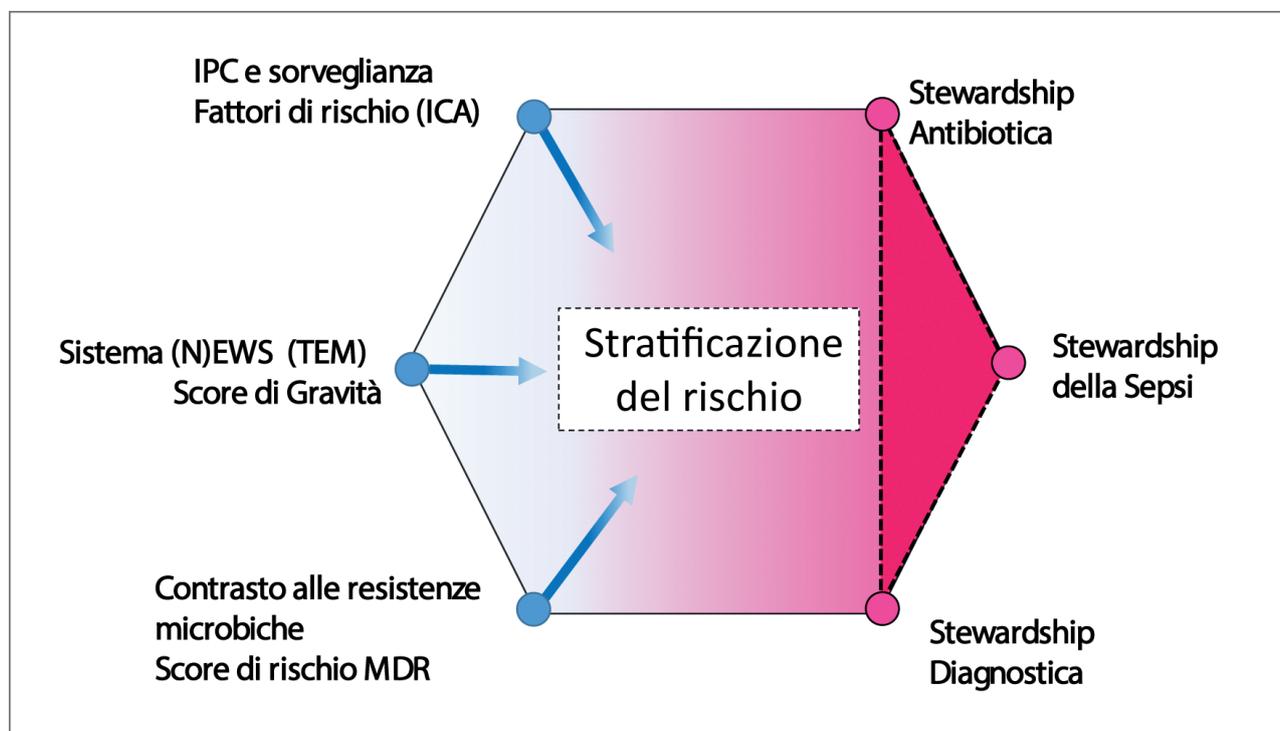


Figura 2 - Il modello integrato delle 3 stewardship e dell'identificazione dei rischi correlati all'infezione

2.5 Gestire la diagnosi di sepsi e shock settico al Pronto soccorso e in Reparto: una proposta

“Più complete e condivise sono le informazioni raccolte dalla ricerca dei fattori di rischio e dalla rilevazione degli score di gravità, tanto più la diagnosi riuscirà a ridurre il livello di incertezza”

Proponiamo quanto già esistente in letteratura con l'intento di collocarlo in un sistema organizzativo che riduca l'impatto dell'antibiotico-resistenza e delle infezioni in maniera sostenibile. L'asse portante della proposta è la relazione collaborativa fra medico e infermiere. Una sorta di “coppia universale” perché presente in tutti i setting clinici dove la diagnosi di sepsi e shock settico necessita di essere portata avanti. Di seguito proponiamo i 4 passi fondamentali che scandiscono le attività di diagnosi [23].

Porta di Ingresso	Individuare la <u>porta di accesso</u> dell'infezione impiegando la clinica e l'ecografia <i>bedside</i>
Source control	Valutare la necessità del controllo della fonte infettiva (<u>source control</u>)
Immunitario (stato)	Valutare lo stato <u>immunitario</u> del paziente
Shock settico	<u>Shock settico</u> – valutare se il paziente è in stato di shock

Rispetto a quanto fin qui trattato occorre sottolineare che più complete e condivise sono le informazioni raccolte, dalla ricerca dei fattori di rischio alla rilevazione degli score di gravità, tanto più le condizioni saranno favorevoli per tentare una diagnosi che riduca il livello di incertezza. La popolazione di pazienti ricoverati a rischio di morte per sepsi include pazienti riconosciuti con sepsi al DEA, quelli con sepsi in evoluzione ma non evidente al primo accertamento e quelli che sviluppano la sepsi durante il ricovero in ospedale. In base alla precedente definizione di sepsi basata sui criteri di SIRS, un paziente su otto ricoverato in Terapia intensiva (TI) con infezione e disfunzione d'organo non soddisfa i criteri SIRS. Gli algoritmi di screening basati su SIRS non sono ottimali; una valutazione ha dimostrato un valore predittivo positivo del 71% e un valore predittivo negativo del 55%. Ma i criteri rivisti basati sulla nuova definizione della sepsi sono meno sensibili. Circa il 4% di coloro che rientrano tra la vecchia e la nuova definizione, cioè i pazienti che soddisfano i criteri SIRS ma non i criteri di rilevazione del danno d'organo (SOFA vedi 3.2.2 punto 3), muoiono subito dopo l'ammissione in ospedale [24]. L'identificazione precoce facilita il trattamento tempestivo e dà il tempo per la scelta degli antibiotici appropriati, mentre un uso inappropriato di antibiotici ad ampio spettro può essere seguito da complicazioni quali l'infezione da *Clostridium difficile* [25].

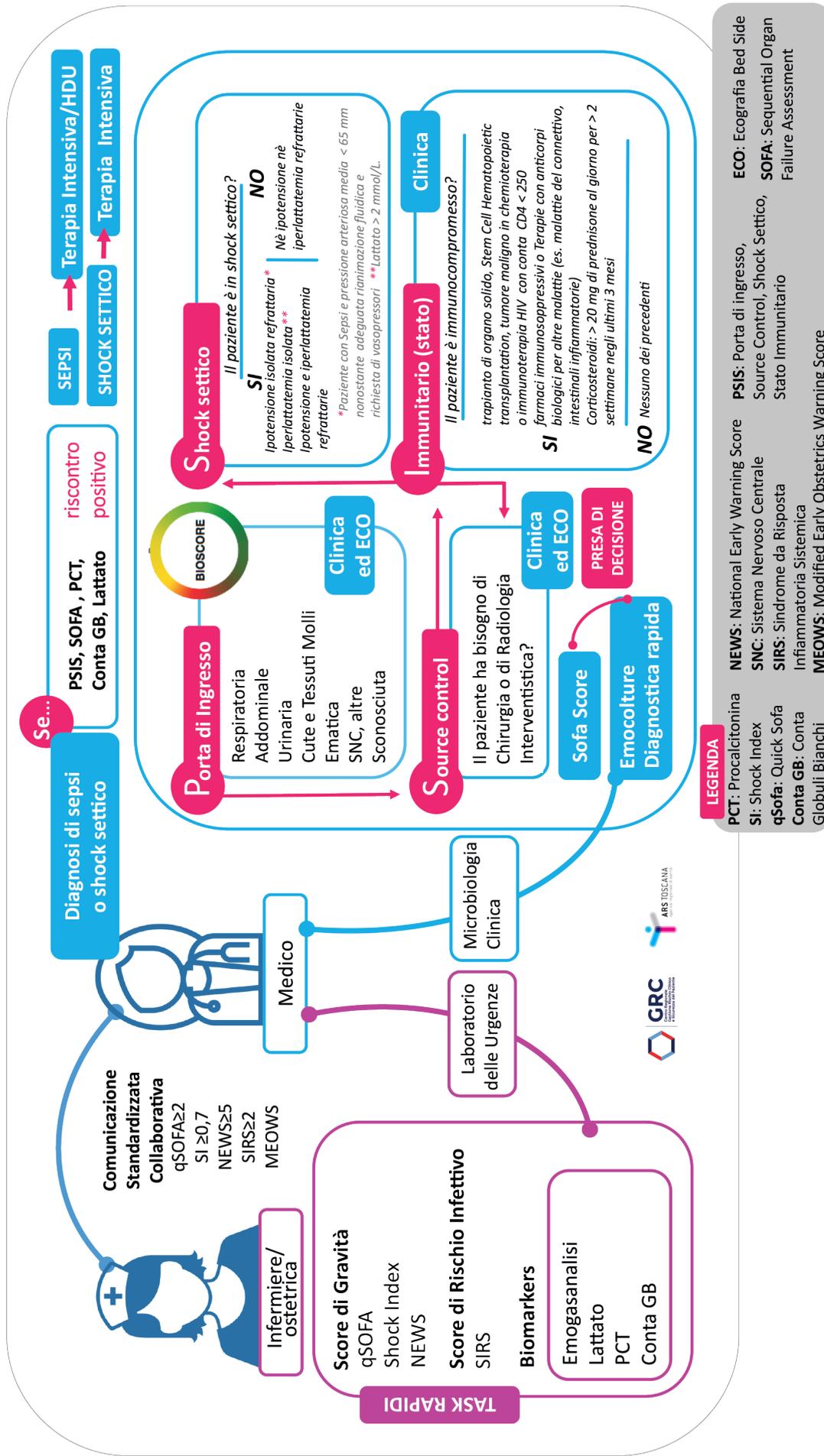


Figura 3 - Approccio diagnostico-terapeutico suggerito sulla collaborazione fra operatori sanitari sui 4 passi (PSIS) e l'applicazione degli score di gravità e del bioscore (vedi 2.7 e 3.2.2.)

Comunicazione collaborativa, condivisa, tempestiva Il modello di comunicazione collaborativa prevede la condivisione pre-esistente al momento della comunicazione di uno schema di riferimento comune che favorisce la focalizzazione dell'attenzione di chi parla e di chi ascolta su una serie di contenuti – in questo caso i risultati degli score di gravità – rilevanti. I vantaggi di questa modalità sono: 1) massimizzare l'uso dell'attenzione condivisa (se viene richiesta l'attenzione di un operatore usando uno schema di comunicazione collaborativa significa che il messaggio è rilevante e merita attenzione); 2) garantire la completezza della comunicazione (l'impiego di uno schema di comunicazione sintetico e condiviso implica l'attivazione di un doppio controllo, se uno dei due scorda un elemento l'altro può richiederne il completamento). La comunicazione non è chiusa finché tutti gli elementi non sono stati comunicati e compresi. 3) Orientamento all'azione: la comunicazione avviene allo scopo di attivare un'azione e si focalizza sui contenuti dello schema condiviso pensati per fornire le informazioni utili ad agire. Perde di efficacia se al suo interno sono introdotti temi non pertinenti o connessi ad altre sfere di attività anche se relativi all'ambito professionale [26].

Il riconoscimento precoce della sepsi, la capacità di considerare l'infezione da germi resistenti (MDR) o meno come causa e il focus sulla prescrizione degli antibiotici saranno sempre di più una priorità [27]. Più di un terzo dei pazienti in shock settico si presentano al Pronto soccorso con una sintomatologia vaga non immediatamente riconducibile a un'infezione. Questi pazienti ricevono gli antibiotici in ritardo e hanno una mortalità più alta (anche dopo un'analisi multivariata per età, gravità della malattia e il timing della terapia antibiotica [28]). Sono tre le azioni che possono risolvere l'inquadramento di questi pazienti [29]:

1	Conferma dell'infezione come causa della malattia, tramite biomarker (es: procalcitonina, proteina C-reattiva).
2	Stratificazione dei pazienti in alto, medio o basso rischio di terapia empirica inappropriata attraverso l'uso di bioscore che integrano il giudizio clinico coi marcatori di disfunzione d'organo, ad esempio il lattato e punteggi di gravità della malattia (SOFA).
3	Diagnosi eziologica attraverso l'identificazione rapida del patogeno e dei meccanismi di resistenza (per esempio: colture microbiologiche e identificazione rapida in spettrometria di massa, sierologia, amplificazione dell'acido nucleico dei microrganismi) al fine di permettere il passaggio da una terapia empirica ragionata ad una mirata nel più breve tempo possibile.

2.6 Le tre stewardship insieme per la diagnosi e il trattamento della sepsi

“8 domande e 8 risposte”

Due terzi delle infezioni batteriche sono determinate da patogeni Gram negativi con un tasso di MDR (*Multi drug resistance*) del 50% e questo è già di per sé un fattore indipendente associato ad una mortalità più elevata [30]. Per fronteggiare in maniera efficace la sepsi è assolutamente necessario gestire il paziente settico e/o in shock settico in un percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale che preveda la completa integrazione e correlazione tra l'*antimicrobial stewardship*, la *diagnostic stewardship* e l'*infection control and prevention* (ICP), non tralasciando il concetto più recente di *sepsis stewardship*. Il modello che proponiamo per la gestione in ospedale del paziente è **un modello integrato delle tre stewardship**. Per far questo sono necessari interventi concatenati precoci e molto rapidi sia diagnostici che di trattamento in una logica propria della tempodipendenza. Cardine del trattamento è la rapida ed adeguata terapia antibiotica, la quale però deve seguire il moderno mantra *“shorter is better”* (breve è meglio). È ormai assodato che nel paziente in shock settico, un ritardo, anche solo di poche ore, dall'esordio della sintomatologia, nella somministrazione di una terapia antimicrobica appropriata è associato ad un tasso di mortalità più elevato [8]. Tuttavia, anche la riduzione dell'intensità della terapia *“de-escalation therapy”*, che deve essere sempre perseguita quando possibile, è associata a un tasso di mortalità inferiore, a parità di adeguatezza di trattamento antibiotico [31], cioè anche in caso di terapia adeguata, se non si ridimensiona la terapia, quando possibile, il tasso di mortalità risulta più elevato rispetto al gruppo comparatore dove è stato praticato un ridimensionamento della terapia (*de-escalation*).

1. Cosa s'intende per stewardship antibiotica e qual è il suo obiettivo? La *antimicrobial stewardship* consiste nella gestione della scelta della terapia antimicrobica e ha come obiettivo quello di assicurare la giusta interpretazione del dato microbiologico, scegliendo la molecola più adeguata (o le molecole, in terapia

combinata) al fine di migliorare l'outcome del paziente evitando scelte farmacologiche inappropriate. Inoltre, ulteriore obiettivo della *antimicrobial stewardship* è quello di impostare una terapia empirica ragionata in attesa del dato microbiologico, valutando i singoli fattori di rischio del paziente. Un clinico deve continuamente porsi la domanda **“Perché sto usando questo antibiotico a questo dosaggio, o questa combinazione di antibiotici a questi dosaggi?”**. Quasi 1/3 degli antibiotici utilizzati sono non necessari o, peggio ancora, inappropriati. Il problema della resistenza agli antibiotici, infatti, è strettamente correlato alla pressione selettiva esercitata dagli antibiotici stessi e all'impatto ecologico che questa determina. L'Italia è tra i Paesi europei con percentuali di resistenza più elevate, terza dopo Grecia e Turchia. In Italia il fenomeno è andato aumentando, passando da una media del 16-17% nel 2005 al 33-34% in meno di 10 anni, tanto che oggi 1 paziente su 10 va incontro a un'infezione provocata da batteri multiresistenti.

2018 - In Europa, oltre 4 milioni di persone l'anno vengono colpite da infezioni batteriche ospedaliere, con 25 mila morti stimate per infezioni da germi resistenti. Le ICA colpiscono ogni anno circa 284 mila pazienti, causando da 4.500 a 7.000 mila decessi.

2050 - Si stima che le infezioni batteriche potrebbero causare circa 10 milioni di morti l'anno, superando ampiamente i decessi per tumore (8,2 ml/anno), diabete (1,5 ml/anno) o incidenti stradali (1,2 ml/anno) con un impatto negativo, secondo recenti stime del Fondo Monetario Internazionale, di circa il 3,5% sul PIL mondiale. (EMA - European Medicines Agency).

2. Cosa s'intende per diagnostic stewardship e qual è il suo obiettivo? Tradizionalmente, la diagnostica delle infezioni batteriche e fungine si basa sull'esame colturale dei materiali prelevati dalla sede di infezione, con tempi di risposta relativamente lunghi (48-72 ore, ma talvolta anche più lunghi) legati ai tempi di crescita dei principali microrganismi patogeni e alla loro identificazione, indispensabile, quest'ultima, per interpretare correttamente la suscettibilità ai farmaci antimicrobici. È evidente come l'impatto clinico di queste informazioni sia molto scarso, in una patologia tempo-dipendente. Negli ultimi anni però, la disponibilità di tecnologie diagnostiche innovative che consentono di ridurre a poche ore i tempi di risposta e, spesso, di aumentare la sensibilità analitica degli esami microbiologici, ribalta del tutto il ruolo della Microbiologia clinica. L'obiettivo della *diagnostic stewardship* (gestione della diagnostica) è scegliere il giusto percorso diagnostico per ciascun paziente, generando il più rapidamente possibile risultati clinicamente rilevanti e accurati, al fine di influire il più positivamente possibile sull'outcome del paziente [32]. Di fatto, non è altro che la gestione della diagnostica microbiologica rapida, strettamente e temporalmente integrata alla clinica. La *diagnostic stewardship* si focalizza non solo sull'individuazione dei singoli agenti eziologici del paziente ma, in maniera più estesa, opera anche in funzione dell'epidemiologia locale di comunità e di ospedale. La *diagnostic stewardship*, inoltre, è strettamente e indissolubilmente legata all'*antimicrobial stewardship* per quanto riguarda l'ottica clinica, ma anche alla IPC, per quanto riguarda la gestione sanitaria.

3. Cosa s'intende per sepsis stewardship e qual è il suo obiettivo? L'obiettivo, e anche il significato, della *sepsis stewardship* è la gestione della sepsi, secondo le evidenze cliniche riportate in letteratura, contenute nelle linee guida della *Surviving Sepsis Campaign* (SSC), giunte ormai alla loro quarta edizione con i relativi *bundle*. Di nuovo, è il **sinergismo** tra le 3 stewardship l'elemento vincente. Tutto questo fa sì che la *antimicrobial stewardship*, la *diagnostic stewardship*, la *sepsis stewardship* e l'ICP rappresentino un tutt'uno, riconoscendo come elemento fondante la parola **integrazione** [33]. La "governance" di tale percorso integrato non può essere esercitata dal singolo specialista, ma deve coinvolgere in modo multidisciplinare più figure, non solo all'interno dei presidi ospedalieri, ma anche a livello territoriale con i medici di Medicina generale, i pediatri, i veterinari, secondo un approccio *One Health*, dove tutti gli attori sono protagonisti. Questo approccio deve portare a modificare l'atteggiamento culturale dalla classica visione individualistica del rapporto medico-paziente ad una visione di contesto, dove si assume la responsabilità del proprio operato professionale, non solo nei confronti del singolo paziente, ma rispetto all'intera comunità. Questo perché ogni somministrazione di un farmaco antibiotico genera un cambiamento dell'ecosistema microbico che fisiologicamente colonizza l'essere umano, in particolare a livello di microbiota intestinale, per cui è necessario capire che ogni prescrizione deve sposare una logica di corretto rapporto rischio/beneficio. Gli aspetti cognitivi, educazionali e organizzativi rappresentano elementi fondamentali di ogni programma avanzato di DASIP (*Diagnostic antimicrobial sepsis stewardship and infection prevention program*) dove l'esigenza di una ben radicata multidisciplinarietà è assoluta.

4. Come ottimizzare una terapia empirica e quali sono gli elementi da considerare? Innanzitutto, la terapia empirica non potrà più essere solo empirica in quanto ad ampio spettro, ma, piuttosto, **empirica ragionata** e ragionata vuol dire **consapevole**, cioè impostata sulla base delle caratteristiche cliniche/epidemiologiche

del paziente, del sospetto focolaio di infezione (se identificabile) e dei dati forniti, nel nostro caso, dal report della rete SMART¹ dell'Agenzia regionale di sanità della Toscana. Usualmente, la terapia empirica include uno o più antimicrobici ad ampio spettro, attivi contro i possibili patogeni (batterici e/o fungini) ai dosaggi ritenuti efficaci ottimizzando al massimo le proprietà PK/PD e non tralasciando, ovviamente, le caratteristiche di penetrabilità nel sito bersaglio. Importante è somministrare sempre la dose carico (se necessaria) e la dose di mantenimento appropriata per ottenere concentrazioni plasmatiche efficaci, poiché il fallimento nel raggiungere le concentrazioni di picco plasmatico è associato al rischio di insuccesso clinico.

5. Come usare il biomarcatore PCT e come integrarlo nel giudizio clinico? L'evidenza a supporto della PCT è imponente. Nel 2017 una revisione sistematica della letteratura condotta dalla Cochrane su 32 RCT (*Randomized control trial*) ha sancito in maniera definitiva il ruolo della PCT sull'interruzione della terapia antibiotica nelle infezioni acute delle basse vie respiratorie [34]. La PCT, inoltre, è stata inserita in tutti i programmi di *antimicrobial stewardship* più avanzati [35], soprattutto per pazienti critici ricoverati in TI. La PCT ha, tra le altre caratteristiche, un elevato potere predittivo negativo [128].

PCT - Uso del valore predittivo negativo nel ragionamento clinico: un esempio? Il valore predittivo negativo differenzia la PCT da altri biomarcatori utilizzati in clinica. Nel contesto di un percorso iniziale diagnostico strutturato di fronte ad un paziente, ricoverato in Terapia Intensiva, francamente settico ma in assenza di focolai infettivi noti, come BSI (*Blood stream infection*) e IVAC (*Infection-related ventilator-associated complication*), l'utilizzo di tale marcatore, inserito all'interno di un integrato e complesso percorso clinico, supporta la capacità diagnostica del clinico affinandone la sua accuratezza. In presenza di un paziente in sepsi/shock settico con PCT negativa o estremamente bassa, per la severità del quadro clinico, è necessario orientare la diagnosi sull'esclusione di quadri sindromici come ascessi profondi e/o compartimentalizzati, meningiti/ventricoliti, endocarditi, specifiche polmoniti atipiche o BSI da CoNS o da miceti. Nella pratica clinica, in tale setting di pazienti si dovrebbe procedere rapidamente ad approfondire la diagnostica strumentale mediante imaging avanzata total body con MdC sia TC che RMN, eseguendo quest'ultima contestualmente all'esecuzione della TC nei casi in cui la sede è meglio studiabile o caratterizzata da tale metodica (vedi particolari localizzazioni profonde muscolari o a carico del SNC). Accanto allo studio TC e/o RMN con MdC, altro esame diagnostico di riferimento è l'ecocardiografia transtoracica o meglio trans-esofagea, che ha come fine quello di escludere vegetazioni valvolari.

Parlando di terapia empirica è proprio vero che la terapia di combinazione nel paziente settico/shock settico è sempre superiore alla monoterapia? A tal riguardo Ripa e coll. recentemente, analizzando una casistica di 576 pazienti consecutivi con shock settico da infezione monomicrobica e suddivisi in due gruppi, dei quali il primo (340) trattato in monoterapia appropriata e il secondo (236) in terapia combinata, non trovano alcuna differenza in termini di mortalità a 7, 15 e 30 giorni [36]. Solo nel subset di pazienti infetti da *Pseudomonas aeruginosa* e in quello rappresentato dai neutropenici si rilevava un effetto benefico, in termini di mortalità, nei pazienti trattati con terapia combinata. Anche in caso di infezione da *Klebsiella pneumoniae* produttrice di carbapenemasi le evidenze sono a favore della terapia di associazione [37]. In tutti gli altri casi, quindi, una adeguata monoterapia antimicrobica è del tutto sovrapponibile alla terapia di associazione di più farmaci, ma la prima è da preferire per il minor impatto sull'ecosistema microbiologico.

Come scelgo la molecola giusta per il patogeno isolato? Ovviamente la scelta sarà guidata dalla microbiologia, dal *cut-off* epidemiologico e dal *breakpoint* clinico dell'accoppiata patogeno/antibiotico, dalle caratteristiche farmacocinetiche/farmacodinamiche del farmaco (anche in relazione alle caratteristiche peculiari del paziente) e dalla sua penetrabilità nel sito dell'infezione. Le nuove associazioni BLBLI (beta-lattamico/inibitore delle beta-lattamasi) come ceftolozane/tazobactam e ceftazidime/avibactam sono a nostro avviso molecole che necessitano, tranne in rari casi, della microbiologia per confermare o meno la presenza di pattern di resistenza suscettibili di trattamento: in caso di ceftolozane/tazobactam per esempio deve essere esclusa la presenza di determinanti di resistenza come KPC, OXA e MBL, in caso di ceftazidime/avibactam quella di MBL.

6. Dopo quanto rivaluto l'efficacia della terapia in atto? Qualunque terapia antibiotica intrapresa, che sia monoterapia o terapia combinata, necessita di essere sistematicamente rivalutata a 48-72 ore per stabilire o meno l'avvenuto miglioramento clinico e procedere, di conseguenza: ad una rapida *de-escalation*, in caso di andamento favorevole, oppure a revisione della terapia stessa. La rimodulazione del trattamento, soprattutto, quando si imposta inizialmente una terapia antibiotica combinata, è di beneficio sia a livello della comunità, perché riduce i rischi di sviluppare resistenze batteriche, che per il singolo paziente (riducendo i rischi di superinfezioni e di mortalità).

¹ <https://www.ars.toscana.it/pubblicazioni.html>

7. Quando dovrebbe durare una terapia antibiotica? Chastre e coll. [38] in un RCT hanno dimostrato che 8 giorni di terapia nella VAP vs 15 giorni erano del tutto sovrapponibili come efficacia clinica, ma la durata si differenziava in modo significativo riguardo il secondo episodio infettivo polmonare da MDR (42.1% vs. 62.3% a favore del gruppo trattato per 8 giorni; P=0.04). In pratica, nella maggior parte dei casi, una terapia di una settimana di trattamento è sufficiente per trattare una VAP/IVAC, anche se ci sono alcuni casi, come le infezioni da Gram negativi non fermentanti, dove la sospensione della terapia dovrebbe essere valutata caso per caso integrando la decisione con i biomarker, il giudizio clinico/radiologico e l'eradicazione microbiologica documentata [39]. Nella maggior parte delle infezioni associate a sepsi e/o shock settico, 7-10 giorni di trattamento sono generalmente adeguati. Da notare, comunque, che trattamenti più prolungati sono opportuni per pazienti con una risposta clinica lenta, con focolai di infezione non drenabili, batteriemie, in pazienti con immunodeficienza o in altri particolari tipi di infezione, come per esempio endocardite o spondilodisciti.

8. Il prolungare una terapia antimicrobica appropriata facilita sempre la sterilizzazione di una colonizzazione? O meglio: è corretto perseguire come obiettivo quello di raggiungere sempre la bonifica completa di una colonizzazione? Anche in questo caso un'analisi approfondita della letteratura ci viene in aiuto per confermare che la risposta è affermativa se si tratta di *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae*, e *S. aureus*, ma negativa in caso di *Enterobacteriales* e *Pseudomonas aeruginosa*. Recentemente è caduto anche l'ultimo muro riguardante la durata dell'antibiotico-terapia nelle BSI da *Enterobacteriales*: regimi ridotti a 8 giorni confrontati a regimi prolungati di 15 giorni hanno evidenziato un tasso di mortalità analogo, a fronte però di un numero inferiore di recidive e soprattutto di recidive da Gram negativi MDR [40].

Companion test per l'introduzione dei nuovi antibiotici > Per *companion test* si intende un test o più test diagnostici utilizzati per collocare in modo appropriato un determinato nuovo farmaco, personalizzandone al massimo l'efficacia clinica; in pratica, la scelta di una nuova molecola è suffragata dal risultato di uno specifico test diagnostico, in questo caso di biologia molecolare, con lo scopo di sfruttare tutto il potenziale della nuova molecola in termini di efficacia, evitandone gli effetti indesiderati o la sua totale inefficacia all'insaputa del clinico prescrittore. È, a nostro avviso, un percorso virtuoso che mira alla *best practice* con la scelta della terapia più appropriata per il paziente che rimane sempre al centro di tutto il percorso. All'interno di programmi integrati di *antimicrobial* e *diagnostic stewardship* oggi è possibile inserire strategie di *companion test* che mirano, appunto, al corretto inserimento in terapia di nuove molecole antimicrobiche. Recentemente, infatti, sono state introdotte in clinica molecole come il ceftolozane/tazobactam e il ceftazidime/avibactam che oggettivamente hanno incrementato le possibilità terapeutiche nel trattare infezioni gravi come quelle da CRE (*Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae*) e *Pseudomonas aeruginosa* MDR, oltre che offrire una possibile alternativa all'utilizzo dei carbapenemi in strategie, sempre più diffuse, di *carbapenem sparing* nel trattare infezioni da *Enterobacteriales* ESBL produttrici; il loro corretto utilizzo, però, richiede una guida microbiologica attestante o meno il pattern di resistenza specifico, anche al fine di salvaguardare nel tempo l'efficacia di tali importanti nuove molecole.

2.7 Bioscore: uno strumento per scegliere il percorso diagnostico-terapeutico

“Chi va in diagnostica rapida? O meglio qual è il giusto paziente che può beneficiare al meglio della diagnostica rapida?”

Recentemente sono state sviluppate numerose tecnologie innovative di diagnostica microbiologica rapida (TDMR), che consentono una più celere e accurata diagnosi eziologica dell'infezione. Questo si traduce nella possibilità di istituire più precocemente una terapia antimicrobica mirata, riducendo l'uso di terapie empiriche non necessarie e migliorando l'outcome dei pazienti, con particolare riferimento al paziente settico [41]. Tali TDMR sono state introdotte nella pratica clinica in tempi recenti. Questo documento ha l'obiettivo di proporre un modello di riferimento che ne guidi l'adozione e l'utilizzo [42]. La riduzione dei tempi di risposta non rappresenta l'unico vantaggio delle nuove tecnologie di diagnostica microbiologica rapida: esse forniscono una maggiore sensibilità analitica. La diagnostica rapida è entrata prepotentemente all'interno di programmi avanzati ma, purtroppo, ad oggi è un lusso non per tutti in considerazione dei costi ancora troppo elevati. Emerge ancora – questa volta per necessità pratica – la stratificazione del rischio. I clinici attenti alle infezioni dovrebbero stratificare i pazienti che necessitano di un tale percorso diagnostico rapido sulla base di diversi fattori. L'utilizzo combinato e integrato di score clinici validati può aiutare il clinico in tale arduo compito. Di fatto il bioscore è un procedimento euristico, cioè un approccio pratico per indirizzare a un percorso microbiologico

rapido con l'obiettivo di conseguire un'indicazione esplicita e condivisa all'inserimento della diagnostica microbiologica rapida nella pratica clinica. Secondo questo modello, una volta ottenuta l'emocoltura positiva, il laboratorio di microbiologia dovrebbe procedere a due velocità diverse, differenziando nettamente il percorso di un campione routinario da quello del paziente critico settico, identificato dal bioscore come ad alto rischio di infezione da batteri multiresistenti (*Multi drug resistant* –MDR). Queste due situazioni richiedono, infatti, tempistiche del tutto differenti. Tutte le identificazioni oggi dovrebbero essere fatti in spettrometria di massa mediante Maldi-Tof (*Matrix assisted laser desorption ionization – Time of flight*), attualmente metodica di riferimento per l'identificazione rapida di batteri. A seconda del risultato della identificazione microbica, possono essere attivate sia la diagnostica rapida molecolare che quella fenotipica: le due metodiche danno informazioni complementari ma diverse. Con i metodi molecolari si identificano i pattern genetici di resistenza che, però, non sempre si riflettono sul comportamento *in vivo* del batterio. Ad esempio, un batterio privo di determinanti di resistenza può tuttavia non essere sensibile all'azione di un determinato antibiotico perché questo non riesce a penetrare nella cellula batterica. Con i metodi fenotipici, invece, si saggiavano batteri vivi che si stanno riproducendo in presenza di molecole antibiotiche e se ne valuta la sensibilità.

In solo 2-6 ore, ottenute tutte queste importanti informazioni (identificazione di specie, pattern di resistenza e suscettibilità alle più comuni molecole), può essere impostata una terapia antibiotica quasi mirata (semi-targeted).

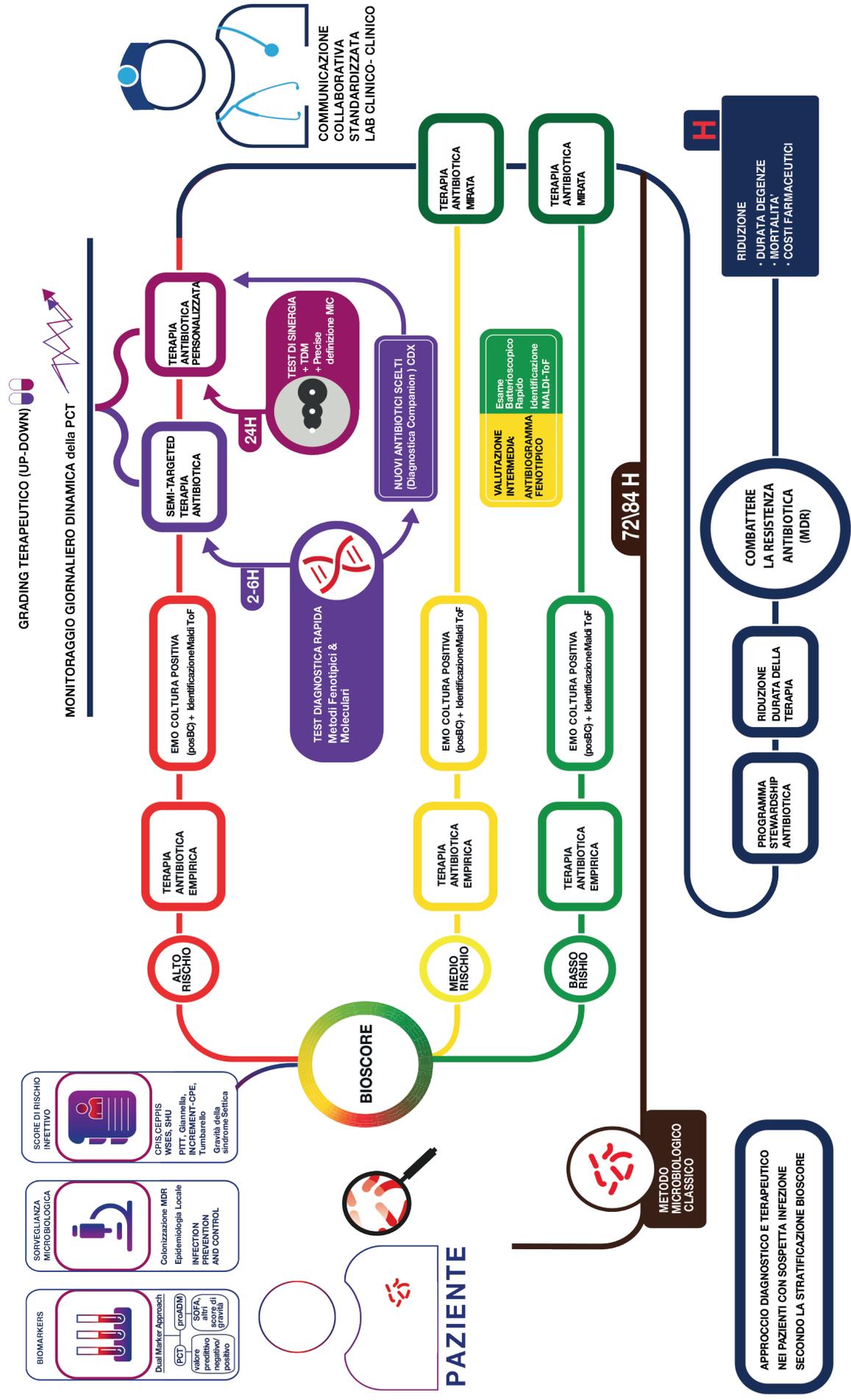


Figura 4 - Modello dell'approccio terapeutico del paziente con sospetta infezione e stratificazione del rischio in Terapia Intensiva

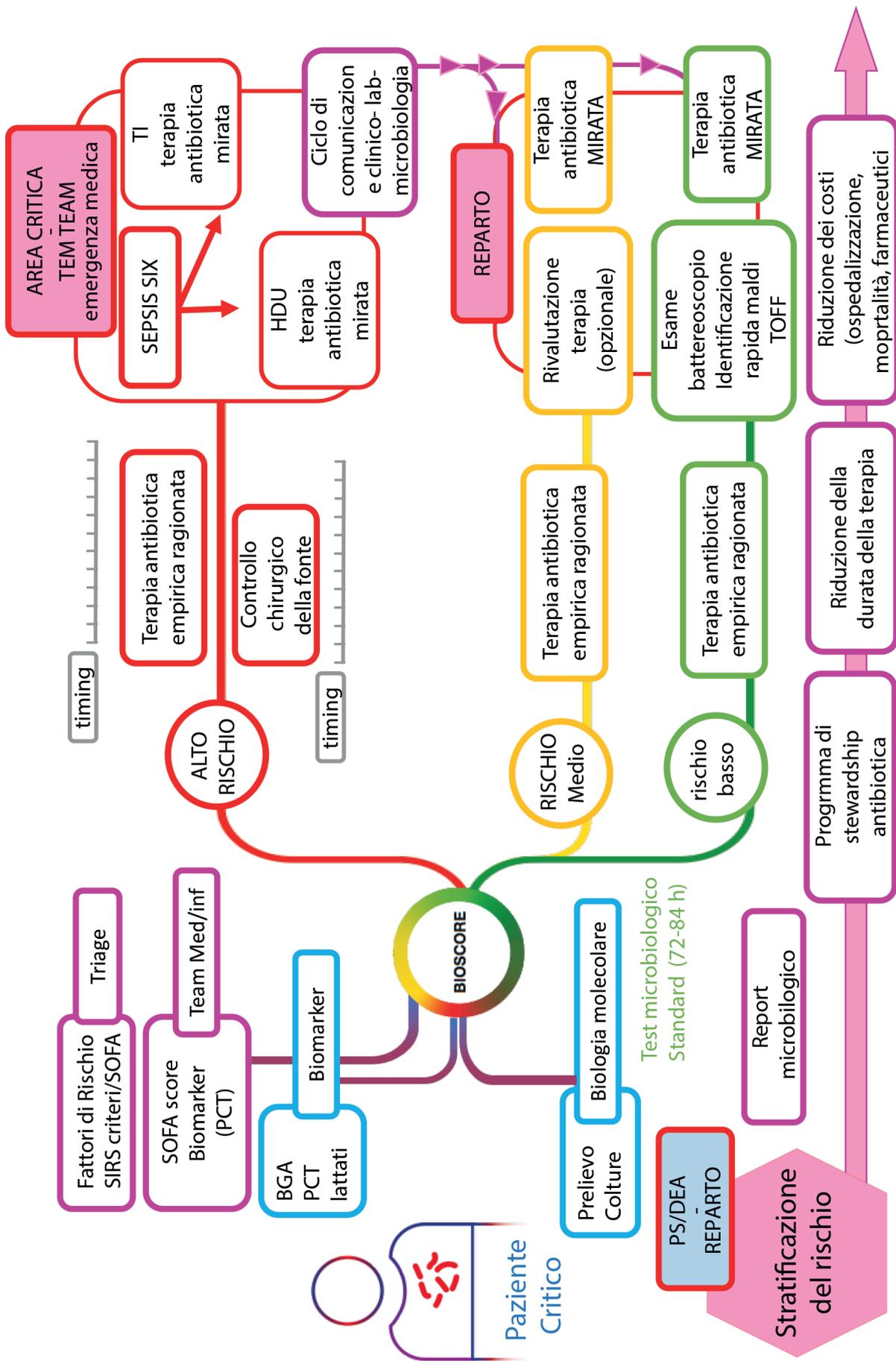


Figura 5 - Modello dell'approccio terapeutico del paziente con sospetta infezione e stratificazione del rischio in DEA

Il modello che proponiamo prevede di stratificare in modo multiparametrico i pazienti che necessitano di un tale percorso diagnostico preferenziale. Tra gli score adottati troviamo, oltre a quelli di gravità come il SOFA (*Sequential organ failure assessment*, descritto estesamente nel capitolo 3) alcuni score specifici di rischio infettivo. Proponiamo il CPIS score (*Clinical pulmonary infection score*), meglio nella sua variante modificata CEPPIS (*Chest echography and procalcitonin pulmonary infection score*) che include al suo interno anche l'ecografia toracica e la procalcitonina, il PITT bacteremia score e gli score che quantificano il rischio o meno di avere un'infezione da ESBL o da CRE. A tal proposito, interessante è l'algoritmo proposto, recentemente, da Cano [43], sul rischio di sviluppare un'infezione e di mortalità tra i pazienti colonizzati da KPC-kp utilizzando due score validati; il primo è il *Giannella risk score* (GRS) che con un *cut-off* ottimale fissato a < 7 e ≥ 7 permette di stratificare i pazienti colonizzati da KPC-kp in pazienti a basso rischio di sviluppare infezione da KPC-kp (se < 7) oppure ad alto rischio (≥ 7). Il rischio di sviluppare infezione nei pazienti con un GRS basso (tra 0 e 6) risulta solo del 6% vs l'85% del gruppo con un GRS ≥ 7 .

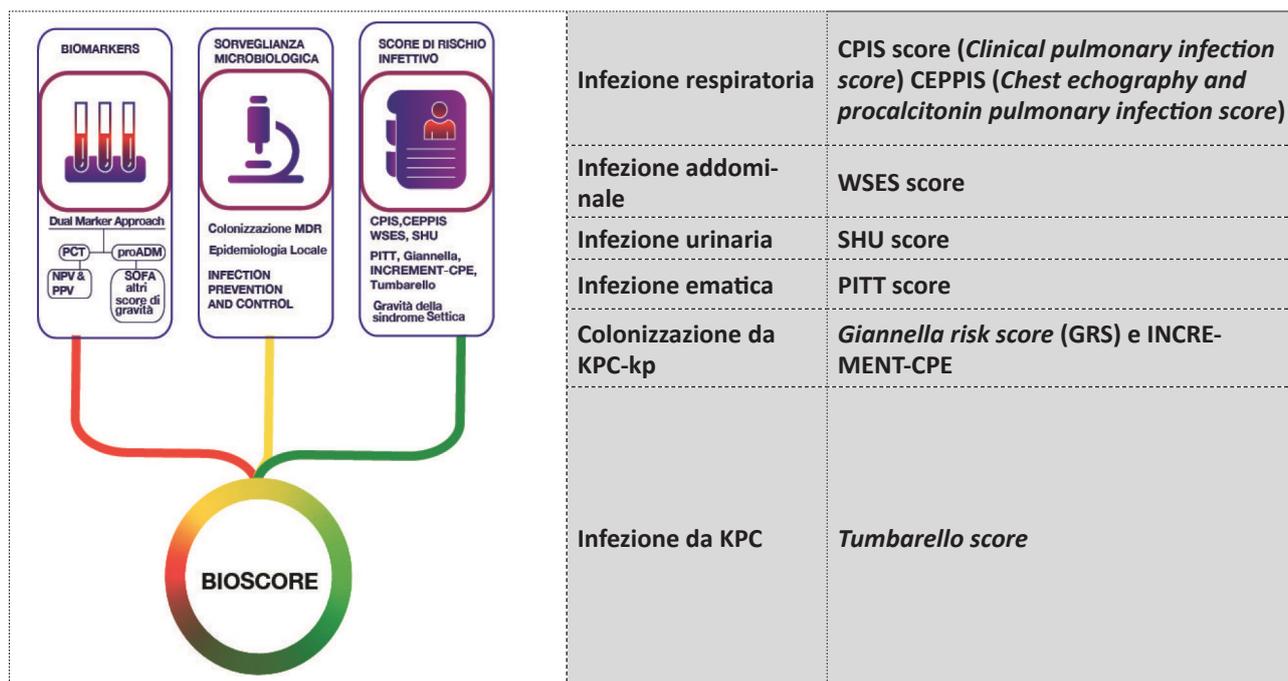


Tabella 19 - Score utilizzabili per la stratificazione del rischio infettivo nel bioscore

I pazienti ad alto rischio con sospetto clinico di infezione utilizzando l'INCREMENT-CPE score [44] verranno ulteriormente suddivisi in alto o basso rischio di mortalità (basso 0-7, alto 8-15); quelli classificati come ad alto rischio di mortalità necessiteranno di antibiotico terapia empirica in regimi di terapia combinata con l'inserimento anche delle nuove molecole attive su KPC-Kp. Questi ultimi sono quelli che i cui campioni andranno indirizzati alla diagnostica microbiologica rapida. Per i pazienti con infezione da KPC indichiamo lo score di Tumbarello [45]. Accanto alla valutazione clinica mediante score validati e identificazione del grado di severità della sindrome settica (sepsi/shock settico) nella valutazione globale a più parametri inseriamo i biomarcatori, essenzialmente la PCT, e dati microbiologici essenziali, come la conoscenza accurata della epidemiologia locale, sia di reparto che di ospedale, e lo stato di colonizzazione pregresso o attuale del paziente da parte di patogeni MDR. In questo modo, il bioscore identifica i pazienti ad alto/medio o basso rischio di avere un'infezione da MDR.

Agire con tempestività

Cosa fare per affrontare la sepsi? Se non è stato possibile prevenirla, è necessario trattarla. In questo capitolo sono presentati gli strumenti da applicare quando - non essendo stato possibile prevenirla – è necessario trattarla cercando di contenere i danni. I fattori di rischio sono presentati in un’ottica di gestione del paziente e inseriti in strumenti per l’inquadramento dei pazienti con una sospetta sepsi, le scale a punteggio aggiornate e validate, che permettono di inquadrare i parametri vitali e di monitorare il deterioramento in un’ottica di percorso sono lo strumento principale per l’attivazione del TEM – team emergenza medica. Sono presentati i componenti del bundle; ovvero le azioni diagnostiche e terapeutiche da completare dalla prima ora dalla diagnosi e non oltre le tre ore. Viene data particolare rilevanza al controllo della fonte d’infezione. Gli strumenti sono calati in ciascun setting clinico-assistenziale: PS, Area medica, Ostetricia, Chirurgia.

3.1 La gestione clinica della sepsi e dello shock settico: sepsis six e bundle

“Cosa fare per affrontare la sepsi? Se non è stato possibile prevenirla, è necessario trattarla. Un trattamento standardizzato che non valuta il rischio in maniera contestuale in base alle caratteristiche del paziente riduce i possibili benefici di un approccio tempestivo”

La sepsi è un’emergenza medica, una condizione che mette in pericolo la vita, causata da una risposta incontrollata dell’organismo all’infezione. La sepsi e lo shock settico sono patologie ad evoluzione temporale critica. Le linee guida della *Surviving Sepsis Campaign* del 2017 [8] individuano nella rianimazione con fluidi, nella somministrazione di antibiotici, di vasopressori e nel controllo della fonte infettiva i cardini del trattamento. Tuttavia un trattamento standardizzato che non sottolinei la necessità di valutare in maniera contestuale le diversità fra paziente e paziente riduce i possibili benefici di un approccio tempestivo [46]. In caso di sospetto di sepsi e di shock settico è necessario agire immediatamente portando avanti le azioni previste nei sepsis six [47] a cui si aggiunge il controllo della fonte di infezione.



I 6 DELLA SEPSI + 1

Iniziare il trattamento appena possibile fra la 1a ORA e la 3a ORA dalla diagnosi di sepsi

1	Ossigeno	Valuta la necessità di O2 e/o l'assistenza ventilatoria
2	Emocolture	Preleva almeno 2 coppie di flaconi per emocoltura (ed eventuali altri campioni biologici, (es. urine, espettorato, tampone da ferita ...)) PRIMA di iniziare la terapia antibiotica.
3	Terapia antibiotica	Somministra una terapia antibiotica empirica ad ampio spettro in accordo coi protocolli ²
4	Lattati	Misura i lattati ed esegui gli esami ematochimici comprensivi degli indici di flogosi (biomarker come PCR, Procalcitonina ...)
5	Fluidi	Inizia il riempimento volemico
6	Diuresi	Inizia il controllo della diuresi
7	Considera il controllo chirurgico della fonte infettiva (entro le 6 ore)	

In particolare, nei pazienti con ipotensione una tempestiva diagnosi di sepsi è cruciale. In questa categoria di pazienti il ritardo nella somministrazione di antibiotici aumenta il rischio di mortalità [48].

Nel caso di shock settico è necessario agire IMMEDIATAMENTE con la somministrazione entro la prima ora di antibiotici, fluidi e vasopressori. L'idrocortisone può essere usato precocemente per correggere la pressione arteriosa.

Nella gestione dello shock settico proponiamo lo schema suggerito da Jean Luis Vincent [49] che prevede tre categorie di intervento:

Gestione emodinamica: fluidi e agenti vasocostrittori

Modulazione della risposta dell'ospite: idrocortisone e vasopressina

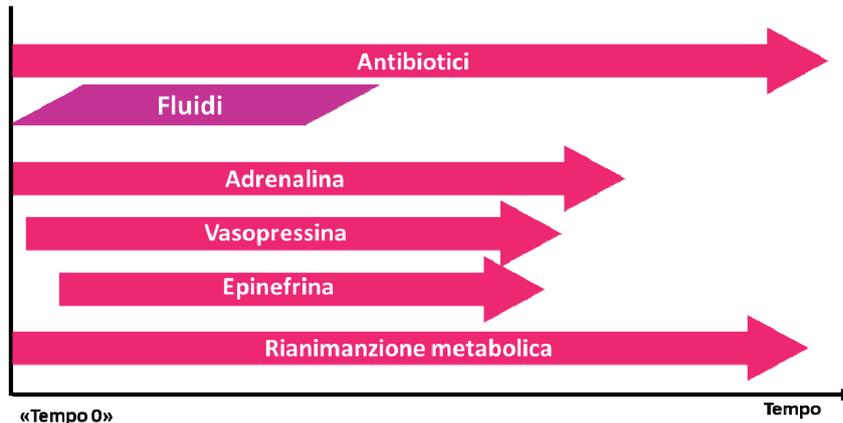
Gestione dell'infezione: antibiotici e controllo della fonte

La rianimazione fluidica aggressiva a 30 ml/kg non è consigliabile per tutti: la rianimazione fluidica aggressiva, infatti, ha scarso effetto sulla pressione, i boli di fluido possono causare una caduta dell'elastanza arteriosa, potenziando la vasodilatazione arteriosa e lo stato iperdinamico tipico dello shock settico; grandi volumi di fluidi possono causare grave edema polmonare ed edemi in tutti gli altri organi e provocare la "ritardata" compromissione emodinamica (vedi sezione 3.7). È dunque raccomandato il precoce inizio di noradrenalina: è dimostrato un incremento di mortalità per ogni ora di ritardo nella somministrazione [50]. Recentemente, gli autori della linea guida della SSC del 2017 [51] hanno proposto una versione del bundle ad un'ora. Tuttavia, la stessa *Surviving Sepsis Campaign* sconsiglia l'applicazione di tale bundle². Nel 2018 la società Americana di Malattie Infettive [46] ha preso le distanze dalle linee guida del 2017 della *Surviving Sepsis Campaign* perché eccessivamente inclini a proporre indicazioni standardizzate sulla somministrazione della terapia antibiotica, anche per la gestione clinica di quei pazienti in cui la diagnosi di infezione è incerta. I pazienti con diagnosi incerta di infezione necessitano di essere collocati in un percorso che permetta l'acquisizione di più informazioni diagnostiche e, quindi, la rivalutazione del loro livello di rischio, in quanto non riceverebbero benefici da una terapia antibiotica standardizzata e prolungata.

² Vedi capitolo 3.4

Nei pazienti con sospetto di sepsi l'obiettivo è quello di avviare la terapia antibiotica immediatamente ma con l'impegno di tutti gli operatori di ridurla alla minor durata mantenendo tutti i margini di sicurezza e i maggiori benefici possibili.

Il **"tempo zero"** è il tempo di identificazione della sepsi o dello shock settico. È definito come il tempo di triage nel dipartimento dell'emergenza urgenza o se l'identificazione avviene in un altro setting di cura, come il momento della prima registrazione fatta dal medico in cartella della diagnosi coerente con la definizione di sepsi (prima definita come sepsi severa) o di shock settico e confermata mediante la revisione della cartella.



Adattato da P. E. Marik and J. D. Farkas, *Crit. Care Med.*, 2018.

Nuovo paradigma di gestione dello shock settico La somministrazione di antibiotici, la rianimazione volêmica e i vasopressori periferici sono tutte avviate immediatamente. Vasopressori aggiuntivi sono somministrati nell'arco dei primi minuti, se necessari. Sempre immediatamente, è necessario avviare la rianimazione metabolica con idrocortisone, ascorbato e tiamine. Al miglioramento del paziente, vasopressori e terapia metabolica vengono sospesi. L'incremento rapido del trattamento stabilizza il paziente più velocemente e riduce complessivamente la necessità della permanenza in terapia intensiva, oltre a ridurre l'insufficienza d'organo e diminuire le probabilità di morte [52].

Le linee guida della *Surviving Sepsis Campaign* raccomandano che **“la diagnosi anatomica specifica di infezione che richiede il controllo della sorgente emergente sia identificata o esclusa il più rapidamente possibile in pazienti con sepsi o shock settico e che qualsiasi intervento di controllo della fonte richiesto sia implementato non appena clinicamente e logisticamente praticabile dopo la diagnosi.”** I sei della sepsi insieme all'identificazione e al controllo chirurgico della fonte di infezione necessitano di un percorso progettato e definito prima che l'operatore sanitario incontri il paziente con la sepsi. Al fine di ridurre le incertezze legate alle modalità organizzative (vedi 1.4) è necessario rispondere a queste 8 domande.

1. **Se non è stato possibile prevenire l'infezione a rischio di complicazione, com'è possibile identificare il sospetto di sepsi?**
2. **Quale terapia empirica ragionata scegliere?**
3. **Quando, come e quali fluidi somministrare?**
4. **In quale setting gestire il paziente con la sepsi?**
5. **Quando e come prelevare le colture?**
6. **Qual è il ruolo dei lattati e dei biomarker?**
7. **Qual è il ruolo del controllo della diuresi?**
8. **Qual è il ruolo della somministrazione dell'ossigeno?**

3.2 Identificazione del sospetto di sepsi: i fattori di rischio e i parametri vitali

“Come è possibile confermare il sospetto di sepsi?”

Le attività cliniche e assistenziali che possono ridurre la mortalità per sepsi e shock settico, riducendo il rischio di eventi avversi, sono le azioni di miglioramento attuate nell'organizzazione sanitaria (cap. 2). In merito alla gestione clinica della sepsi sono cruciali tre funzioni che l'organizzazione sanitaria deve essere in grado di portare avanti:

1. Identificazione dei fattori di rischio presenti, (valutazione della situazione pregressa)	2. Rilevazione dei parametri vitali attraverso score di gravità (valutazione della situazione attuale)
3. Bioscore (scelta del percorso diagnostico-terapeutico) vedi capitolo 2	

Abbiamo già trattato il punto 3 nel capitolo 2. In questa sezione saranno esaminati in dettaglio i primi due punti. Si può tenere traccia di un'infezione nella documentazione clinica; tuttavia se tale quadro infettivo non è monitorato attraverso score di gravità (NEWS, qSOFA o il MEOWS per l'ambito ostetrico) si riduce la probabilità che il paziente venga preso in carico, aumenta l'incertezza e le situazioni che possono generare errori ed eventi avversi. Aumenta così il rischio. Le risorse e gli strumenti da attivare per l'identificazione tempestiva del sospetto di sepsi sono da un lato l'esperienza e la sensibilità dell'operatore nel riconoscere i fattori di rischio, dall'altro l'impiego sistematico di score di gravità (EWS - *Early warning score*) per la rilevazione del deterioramento clinico.

3.2.1 Fattori di rischio

Il fattore di rischio più ovvio è la presenza di un'infezione. Qualsiasi infezione, dalla più piccola fonte (una puntura di insetto, un'escoriazione, ecc.) alla più impegnativa (polmonite, meningite, ecc) può scatenare una risposta abnorme che in certe condizioni (vedi tabella 1 capitolo 1) può portare alla sepsi e allo shock settico. L'infezione può essere batterica, virale, fungina o parassitaria. Ma, oltre alla causa scatenante, l'infezione, alcune persone hanno un rischio più elevato di sviluppare una sepsi rispetto ad altre. I pazienti a più alto rischio di sviluppare una sepsi includono:

FATTORI DI RISCHIO GENERALI	
Le età estreme (neonati e anziani)	Pazienti portatori di device
Malattie croniche come diabete, malattie croniche polmonari, cancro e malattie renali	Prolungata ospedalizzazione, traumi, ustioni estese
Pazienti con sistema immunitario compromesso a causa di alcune patologie o per i loro trattamenti	Chirurgia maggiore e procedure invasive
Malnutrizione	

Tabella 20- Fattori di rischio per sepsi

FATTORI DI RISCHIO NEL PAZIENTE ADULTO	
Persone di oltre i 75 anni o fragili	Sistema immunitario compromesso a causa di malattie o assunzione di droghe
Persone in cura per il cancro con chemioterapia	Funzione immunitaria compromessa (es. persone con diabete, splenectomia o persone con anemia falciforme)
Persone che assumono steroidi a lungo termine	Terapia con farmaci immunosoppressori (es. artrite reumatoide)
Recente intervento chirurgico o altro intervento nelle ultime 6 settimane	Ferite della pelle (ad esempio tagli, ustioni, vesciche o infezioni della pelle)
Abuso di droghe per via endovenosa	Portatori di cateteri permanenti e linee di infusioni permanenti

Tabella 21 - Fattori di rischio per sepsi – paziente adulto

FATTORI DI RISCHIO DI SOSPETTA SEPSI PAZIENTE IN GRAVIDANZA E DOPO IL PARTO	
Anamnesi prossima positiva per febbre o brividi	Mialgia/malessere/mal di testa
Tosse/escreato/dispnea	Disuria o difficoltà alla minzione
Anemia	Insorgenza di alterato stato di coscienza o di confusione
Sindrome simil-influenzale o infezioni in atto	Recente intervento/infezione della ferita/cellulite
Dolori addominali non riferibili ad altre cause/distensione addominale	Immuno-compromissione/malattia cronica
Vomito e/o diarrea	Sospette Infezioni mammarie
Infezione rossore/gonfiore/dolore associato a catetere vascolare	Manovre invasive in gravidanza (es. amniocentesi, cerchiaggio, etc.)
Possibili infezioni intrauterine (PROM, p PROM, MIF, travaglio prolungato, ritenzione di materiale placentare)	Pregressa infezione pelvica o urinaria
Pregressa infezione urinaria	Diabete pregestazionale
Trauma	Forte preoccupazione dei caregiver/familiari
BMI basso (<18.5) o alto (>30)	Forte fumatrice
Deprivazione e/o marginalità sociale	

Tabella 22 - Fattori di rischio per sepsi – donna in gravidanza, post-partum, dopo un aborto

3.2.2 Score di gravità - identificare i pazienti con sospetto di sepsi e shock settico

Gli operatori in grado di cogliere i segnali deboli e di pensare subito a un'infezione che sta evolvendo in sepsi o in shock settico sono la migliore barriera di sicurezza. Perché la consapevolezza della situazione (vedi box di seguito) diventi una caratteristica dell'organizzazione e non solo una capacità del singolo operatore, è necessario conoscere i principali fattori di rischio riconducibili alla sepsi e predisporre sistemi di strutturati di rilevazione dei parametri vitali (score di gravità) che al superamento di determinate soglie autorizzano l'operatore a contattare il medico di riferimento o il team emergenza intraospedaliera.

Consapevolezza della situazione La maggior parte degli operatori sanitari si accorge di un potenziale rischio per il paziente ed interviene per contenerlo. Purtroppo non è sempre così semplice come dovrebbe. Si può verificare uno scarto fra la capacità individuale di percepire una situazione di rischio - dare una forma definita ai segnali e prevedere le azioni da intraprendere - e la realizzazione pratica di tali azioni in un'organizzazione sanitaria. Detto in altri termini, nonostante l'intuizione del singolo, spesso il sistema organizzativo non è così ricettivo da mettersi in moto prontamente in una direzione univoca e in maniera coordinata. Per consapevolezza della situazione si intende la capacità di percepire gli elementi nell'ambiente in una data unità di spazio e tempo, di comprenderne il significato e di proiettarlo nel loro stato futuro rispetto a chi osserva. Per comprendere che lo stato di un paziente si sta deteriorando in seguito ad un'infezione e agire di conseguenza serve un connubio fra l'azione del singolo e il supporto dell'ambiente organizzativo [53].

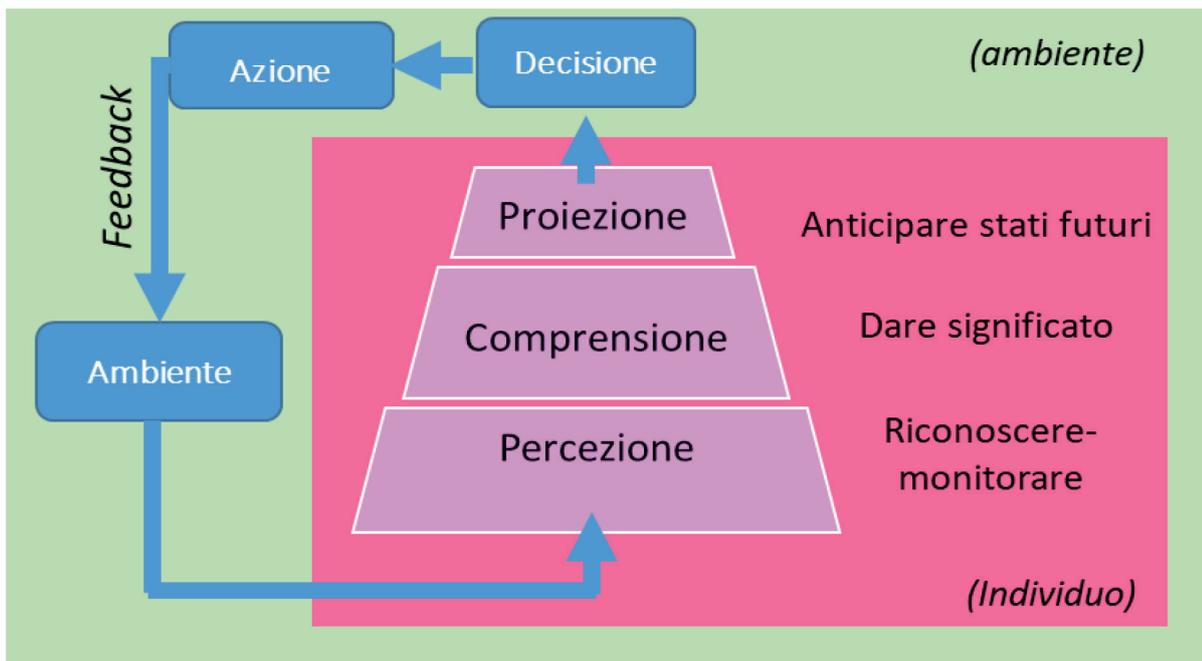


Figura 6 - Modello descrittivo della consapevolezza della situazione

Score di gravità L'evento acuto in ospedale non è mai improvviso ma annunciato da un progressivo deterioramento dei segni vitali che precedono l'evento acuto da alcune ore fino a 24 ore prima [54]. L'infermiere, nei reparti di degenza ordinaria, può intercettare per primo i segni di deterioramento del paziente attraverso l'utilizzo di strumenti validati come i sistemi di allerta rapida (*Early warning score*). Questi strumenti permettono un rapido riconoscimento dei pazienti con sospetta sepsi e un trattamento precoce riducendo la mortalità e gli esiti. I sistemi di allerta rapida si basano sull'interpretazione della rilevazione dei parametri vitali rispetto al grado di instabilità del paziente e sulla definizione di un livello di allerta che ne indica l'urgenza della risposta clinica e il livello di competenza. I sistemi di allerta rapida prevedono la rilevazione dei parametri vitali, del livello di coscienza e in alcuni sistemi l'utilizzo dell'ossigeno-terapia. Una tabella accompagna l'interpretazione dei parametri rilevati attribuendo un punteggio (da 0 a 3) al parametro rilevato. Più il valore rilevato si discosta dal valore fisiologico più alto è il punteggio attribuito. L'infermiere al termine della rilevazione dei parametri somma i punteggi attribuiti dalla tabella ai singoli parametri ed ottiene il livello di allerta e la frequenza del monitoraggio. L'efficacia dei sistemi di allerta rapida dipende dal riconoscimento di questo strumento da parte di tutti gli operatori sanitari (linguaggio e comunicazione condivisa) e nella definizione di una risposta locale al grado di instabilità del paziente (sistema *track and trigger*, TT), da *track* (tracciare): intercettazione del peggioramento clinico con osservazione periodica dei segni vitali e *trigger* (innescare): messa in atto di misure ed interventi in funzione del livello di gravità registrato.

Di seguito sono indicati i principali score di gravità utili a inquadrare il sospetto di sepsi e shock settico.

1) qSOFA – Quick Sofa

Dove usarlo: Medicina territoriale, 118, Triage

Il Quick Sofa o qSOFA è stato introdotto dalla Consensus sepsis-3 che ha prodotto la nuova definizione di sepsi (vedi cap 1.1) basata sull'infezione che si complica e che si lega ad una disfunzione d'organo. Da qui nasce l'esigenza di fornire uno strumento meno complesso del SOFA (*Sequential organ failure assessment*, vedi sotto, punto 3) che favorisca la diagnosi di sepsi attraverso l'identificazione rapida dei pazienti con iniziale disfunzione d'organo al di fuori della Terapia Intensiva. I Parametri del qSofa sono:

qSOFA	
Frequenza respiratoria ≥ 22 atti/min	Si/No
Pressione arteriosa sistolica ≤ 100 mmHg	Si/No
Alterazione dello stato di coscienza GCS <13 AVPU score in Verbal o peggiore	Si/No
<i>il qSOFA viene definito "positivo" se almeno due dei suddetti criteri sono soddisfatti</i>	

Nonostante tutti i limiti di questo score (vedi approfondimento sotto) il qSOFA può essere utilizzato sul territorio e al triage come elemento di allarme nei pazienti con sospetta infezione per l'identificazione dei pazienti con insufficienza d'organo. Da notare che all'interno dell'algoritmo di triage per sospetta sepsi adottato dalla Regione Toscana (vedi approfondimento) il qSOFA >2 è uno dei criteri per l'assegnazione del codice 2: "urgenza indifferibile che prevede la visita medica entro 15 minuti".

Approfondimento > La *task force* della *Surviving Sepsis Campaign*, il comitato scientifico permanente che ha prodotto le linee guida di riferimento [8] ha sottolineato che: non tutti i pazienti con sepsi hanno qSOFA ≥ 2 , non tutti i pazienti con qSOFA ≥ 2 hanno una sepsi. Il qSOFA è di facile esecuzione in triage e non richiede l'utilizzo di esami di laboratorio (con conseguente riduzione dei tempi di attesa), può essere utilizzato come sistema di monitoraggio al letto del paziente e, nonostante le evidenze siano meno robuste che per il SOFA (giudicato migliore dei criteri SIRS), il valore predittivo positivo rimane lo stesso. Dalla stesura del Sepsis-3 si sono susseguiti vari commenti, come quello della *Global Sepsis Alliance* [55] e, soprattutto, studi retrospettivi e metanalisi che hanno confrontato i criteri SIRS e qSOFA con risultati non del tutto conclusivi e ridimensionando il ruolo del qSOFA. In particolare, nello studio retrospettivo di Tugul [56] su 11.411 pazienti è stato evidenziato come la sensibilità dei criteri SIRS, qSOFA e *sepsis 3 definition* sia sub ottimale e non permetta di selezionare adeguatamente i pazienti a rischio di complicanze. Anche lo studio osservazionale di Askim [29] su 1.535 pazienti ammessi in PS con segni di sepsi, il qSOFA ha fallito l'identificazione dei pazienti settici nei 2/3 dei casi e la stratificazione del rischio nel predire la mortalità a 7 e 30 gg. Gli autori concludono che la sensibilità di qSOFA è risultata peggiore degli altri sistemi di triage come SIRS. Un altro recente studio osservazionale di Williams [57] su 8.871 pazienti ha concluso che i criteri SIRS sono associati a disfunzione d'organo e mortalità, il qSOFA ≥ 2 ha alta specificità ma bassa sensibilità e ciò nel limita l'uso al letto del paziente. Infine, la metanalisi di Serafim [58] che ha valutato circa 230.000 pazienti da vari studi, ha concluso che i criteri SIRS risultano più sensibili di qSOFA per la diagnosi di sepsi mentre qSOFA risulta leggermente superiore nel predire la mortalità ospedaliera.

2) Shock index

Dove usarlo: Triage, PS

Lo Shock index (SI) è definito come il rapporto tra la Frequenza cardiaca (FC) e la Pressione arteriosa sistolica (PAS), con un range di normalità nell'adulto sano di 0,5-0,7; è uno strumento semplice, a costo zero, utile nella valutazione iniziale dei pazienti a rischio di sepsi.

$$FC \text{ (Frequenza cardiaca)} - PAS \text{ Pressione arteriosa sistolica} \quad \geq 0,5-0,7$$

Allgöwer e Buri [59] hanno introdotto questo concetto nel 1967 come facile strumento per evidenziare il grado di ipovolemia nel paziente emorragico e settico. Studi sperimentali e clinici hanno dimostrato che lo SI è correlato inversamente con altri parametri fisiologici come l'indice cardiaco, lo stroke volume e la pressione arteriosa media. Uno SI ≥ 1.0 è stato associato significativamente a outcome peggiori in pazienti con insufficienza circolatoria acuta. Nel 1994, Rady *et al.* [60] hanno dimostrato che uno SI ≥ 0.9 correlava con una maggiore priorità clinica al triage, maggiore probabilità di ricovero in ospedale così come in Terapia Intensiva, rispetto alla FC o alla PAS prese singolarmente. Questo suggerisce che lo SI può essere uno strumento utile per il riconoscimento e la valutazione precoce dei pazienti critici nel Dipartimento di Emergenza, così come può essere utilizzato per valutare la progressione della rianimazione idroelettrolitica; inoltre, può aiutare ad identificare e a stratificare da un punto di vista prognostico i pazienti settici, quanto esiste una correlazione tra lo SI e l'incremento dei lattati ematici. Lo SI ha soprattutto un valore predittivo negativo: pazienti con uno SI normale (minore di 0,7) hanno una probabilità del 95% di non avere un incremento dei lattati; viceversa, SI > 1 correla con l'incremento dei lattati ematici > 2 mmol/l. Pazienti che si presentano con un sospetto di infezione ed uno SI inferiore a 0,7 hanno un basso rischio di avere una sepsi occulta (o meglio di avere un'iperlattacidemia). Lo SI può essere utilizzato come ulteriore strumento al letto del paziente per individuare i pazienti critici ed è particolarmente utile quando i segni clinici tradizionali sono apparentemente relativamente "normali". È uno strumento semplice e di facile applicazione al Triage per individuare pazienti a rischio di rapida evoluzione negativa [61].

3) SOFA

Dove usarlo: TI, DEA

Il SOFA (*Sequential-sepsis-related-organ failure assessment score*) è lo score di riferimento per la valutazione del danno d'organo e rappresenta un elemento cardine della nuova definizione di sepsi. Il SOFA si compone

di 6 distinte valutazioni, con singoli punteggi, da 0 a 4, che misurano lo stato funzionale di sistemi quali quello respiratorio, cardiovascolare, epatico, emocoagulativo, renale e neurologico.

	0	1	2	3	4	Valore
Respirazione PaO ₂ / FiO ₂ (mmHg)	>400	≤400	≤300	≤200 In ventilazione meccanica	≤100 In ventilazione meccanica
Emostasi Piastrine (n/mm ³)	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Fegato Bilirubina (mg/dL)	<1.2	1.2-1.9	2-5.9	6-11.9	>12
Cardiovascolare		PAM <70mmHg	Dopamina ≤5 µg/kg/min o Dobutallina	Dopamina >5 µg/kg/min o Adrenalina o Noradrenalina ≤0.1 µg/kg/min	Dopamina >15 µg/kg/min o Adrenalina o Noradrenalina >0.1 µg/kg/min
Neurologico (Glasgow Coma Scale)	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renale Creatinina (mg/dl) Flusso Urinario		1.2-1.9	2-3.4	3.5-4.9 o <500ml/24 ore	5 o <200ml/24 ore
						Totale

Figura 7 - Tabella del punteggio SOFA

Il punteggio basale del SOFA è assunto pari a zero, a meno che il paziente non sia già noto per avere una pre-esistente disfunzione d'organo, antecedente all'episodio infettivo. La disfunzione d'organo può essere definita come un cambiamento acuto di 2 punti dalla baseline del SOFA. I pazienti ospedalizzati con sospetta infezione e con un SOFA score pari o maggiore a 2 hanno un rischio di mortalità del 10% maggiore rispetto alla popolazione generale con sospetta infezione ma con SOFA pari a zero.

4) NEWS

Dove usarlo: reparti di Area medica e di Area chirurgica

Nel dicembre 2017, la *Royal College of Physicians* ha riveduto e aggiornato il sistema di allerta rapido NEWS (*National early warning score*), modificando il suo acronimo in NEWS2 [62]. L'aggiornamento del sistema NEWS è stato determinato da 4 obiettivi, uno di questi è come utilizzare il sistema di allerta rapido per identificare i pazienti che sono a rischio di sepsi, che hanno un rapido deterioramento clinico e per questo richiedono un intervento clinico urgente. I parametri rilevati dal NEWS2 sono gli stessi del NEWS ovvero:

Frequenza del respiro	Pressione sistolica
Saturazione d'ossigeno	Frequenza del polso
Temperatura corporea	Eventuale ossigenoterapia
Livello di coscienza	

Le modifiche riguardano la registrazione della saturazione di ossigeno e il livello di coscienza. Per la saturazione di ossigeno vengono previste due scale, per meglio rispondere ai pazienti con insufficienza respiratoria ipercapnica. Nel livello di coscienza si introduce il sintomo/segno di un "nuovo stato confusionale" che si aggiunge al sistema CVPU, dove C: Cosciente, V: Verbale, risponde a chiamata, P: Pain, risponde al dolore, U: *Unresponsive*, non risponde. Vedi tabella 11- scala di punteggio –NEWS2 [62].

PARAMETRI FISIOLGICI	Punteggio						
	3	2	1	0	1	2	3
Frequenza Respiratoria (al min.)	≤8		9–11	12–20		21–24	≥25
SpO ₂ Scala 1 (%)	≤91	92–93	94–95	≥96			
SpO ₂ Scala (%)	≤83	84–85	86–87	88–92 ≥93 in aria	93–94 ossigeno	95–96 ossigeno	≥97 ossigeno
Aria o ossigeno?		Ossigeno		Aria			
Pressione Arteriosa Sistolica (mmHg)	≤90	91–100	101–110	111–219			≥220
Frequenza Cardiaca (al min.)	≤40		41–50	51–90	91–110	111–130	≥131
Livello di Coscienza				Vigile			CVPU
Temperatura (°C)	≤35.0		35.1–36.0	36.1–38.0	38.1–39.0	≥39.1	

Figura 8 - National early warning score, 2017

Sono stati ridefiniti i livelli di rischio introducendo il valore **soglia 5** che permette:

1. di porre l'ipotesi diagnostica di sepsi in qualsiasi paziente con infezione confermata, segni o sintomi di infezione o ad alto rischio infettivo
2. di innescare l'attivazione del team di emergenza medica per la gestione della sepsi (tabella 11).

NEW score	Rischio	Risposta
0-4	Basso	Risposta del reparto
Red score Punteggio 3 per un solo parametro	Basso- medio	Risposta urgente del reparto
5-6	Medio	Soglia per la risposta urgente*
≥7	Alto	Risposta in emergenza o urgenza**

Tabella 23 - Livelli di allerta – NEWS2 (2017)

Sono state ridefinite le risposte cliniche sulla base del rischio identificando le due soglie: quella dell'azione in urgenza e quella in emergenza; vedi tabella 3 – risposta clinica al livello di allerta-NEWS2 (2017).

L'utilizzo dello score in **area chirurgica** implica alcune riflessioni:

1. Sensibilità e specificità (in relazione al trasferimento dei pazienti in Alta Intensità/Sub Intensiva o in Terapia Intensiva) dello strumento sono ottimali nei pazienti con score ≥ 4
2. L'aumento della soglia aumenta la specificità ma rende inaccettabili i valori di sensibilità
3. Il deterioramento clinico nel paziente chirurgico è "subdolo" nell'insorgenza e "tardivo" nella manifestazione in circa il 40% dei casi, con ammissione in terapia intensiva in fasi troppo avanzate; per migliorare gli esiti in questa tipologia di pazienti sono necessari l'aumento della consapevolezza sull'urgenza clinica, la ricerca di collaborazione e l'implementazione dell'organizzazione e della supervisione.

L'utilizzo dello score in tutti i ricoverati permette, indipendentemente dallo stato settico, di inquadrare precocemente i pazienti ad alto rischio di deterioramento rapido delle condizioni cliniche e di attivare la rivalutazione medica.

NEW score	Frequenza monitoraggio	Risposta clinica
0	Minimo ogni 12 ore	Monitoraggio di routine del NEWS
1-4	Minimo ogni 4-6 ore	<ul style="list-style-type: none"> • comunicare la variazione durante l'<i>handover</i> e condividere il segnale di allerta nel team infermieristico • Il personale infermieristico decide la frequenza del monitoraggio e il livello di allerta
3 per un singolo parametro	Minimo ogni ora	<ul style="list-style-type: none"> • L'infermiere informa il medico, che deciderà intervento di cura
≥ 5 Soglia per la Risposta urgente	Minimo ogni ora	<ul style="list-style-type: none"> • L'infermiere avverte immediatamente il medico che ha in cura il paziente • L'infermiere richiede una valutazione urgente da un clinico o da un team per la cura dei pazienti acuti • Fornisce cure in un ambiente con un sistema di monitoraggio
≥ 7 Soglia per la risposta di emergenza	Monitoraggio continuo dei parametri vitali	<ul style="list-style-type: none"> • L'infermiere informa il medico che ha in cura il paziente e che dovrebbe avere competenze nella valutazione dell'emergenza • L'emergenza dovrebbe essere valutata da team dedicato alle emergenze cliniche e gestione delle vie aeree • Valutare il trasferimento in terapia intensiva • Curare il paziente in un ambiente con sistema di monitoraggio

Tabella 24 – Risposta clinica al livello di allerta-NEWS2 (2017)

5) MEOWS

Dove usarlo: Ostetricia-Ginecologia

La sepsi materna è una condizione pericolosa per la vita, è una disfunzione d'organo conseguente a un'infezione contratta durante la gravidanza, il parto, il post-partum, il puerperio, o dopo un aborto. È più frequentemente associata ad un'infezione da Streptococco di gruppo A. Necessita di personale formato per la diagnosi e la gestione. Il MEOWS (*Modified early obstetrics warning score*) [63, 64] è lo score di allerta precoce usato per la rilevazione dei parametri vitali collegati alla sepsi in gravidanza o entro 42 giorni dal parto.

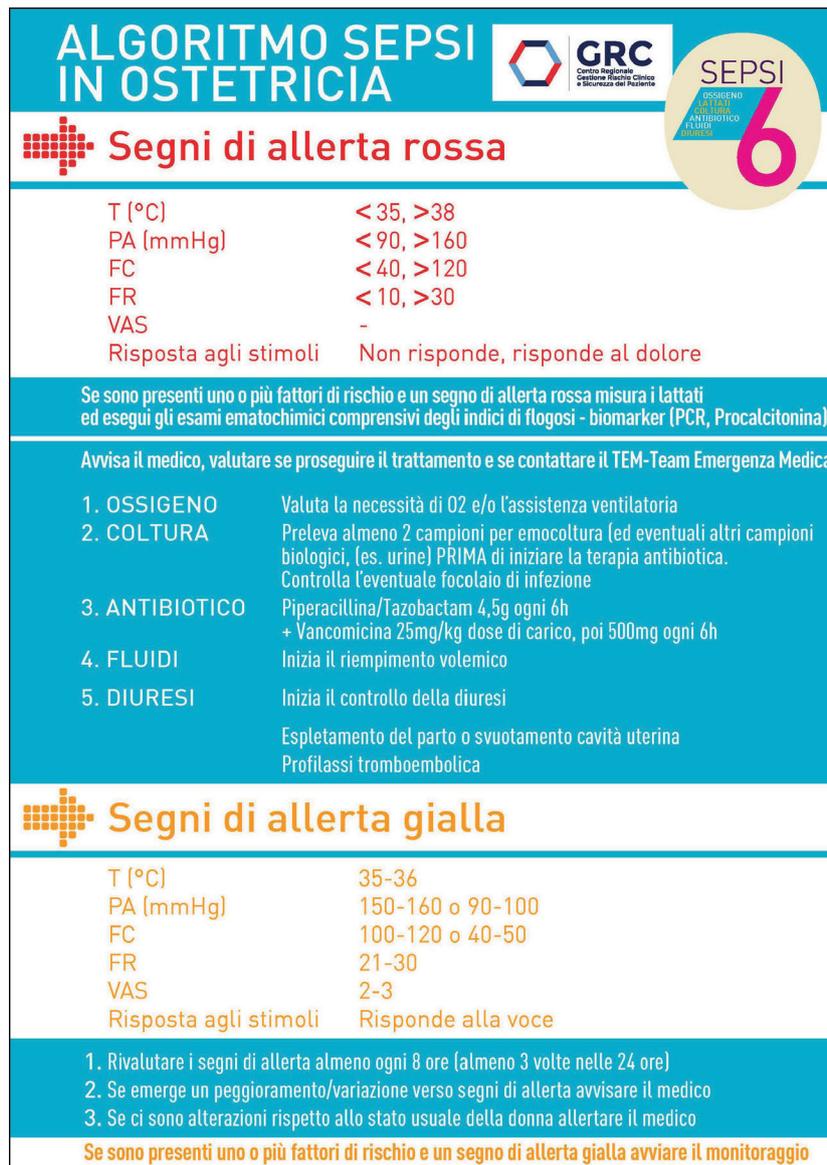


Figura 9 – Algoritmo grafico per la l'identificazione e la gestione della sepsi in ostetricia – pratica regionale per la sicurezza (2018)

La terapia empirica proposta da considerare per trattare la sepsi in ostetricia è la seguente (per ulteriori approfondimenti sull'uso di farmaci *off-label* si rimanda alla sezione 3.6.1).

Piperacillina/tazobactam 4,5 gr ogni 6 ore
Vancomicina 25mg/kg dose di carico, poi 500 mg ogni 6h
[dicembre 2018] terapia empirica da rivedere sulla base dei risultati microbiologici

3.3 I sistemi di allerta rapida – ruolo del reparto

Il riconoscimento precoce del deterioramento clinico dei pazienti ricoverati nei setting ospedalieri costituisce una efficace barriera di sicurezza: consente di intervenire quando le possibilità di successo di un intervento clinico-assistenziale a risorse contenute sono ancora elevate, su un paziente a rischio di evolvere verso un quadro di morbilità irreversibile. Il riconoscimento precoce è un'attività clinico assistenziale che dipende dalla **consapevolezza situazionale** [53], ovvero dalla capacità del singolo operatore, del gruppo di operatori, dell'intera organizzazione, di percepire una condizione di rischio, di interpretarla e di agire per contenerla. È, in questo caso, la capacità di intercettare una condizione di morbilità a rischio di esito inatteso, in pazienti

con un'evoluzione verso un quadro di morbidità severa o irreversibile, attraverso la rilevazione sistematica dei parametri vitali e l'attenzione ad altri segnali rilevanti che provengono dal paziente – o, talvolta, dai familiari e caregiver. Il superamento di livelli soglia codificati e condivisi innescano un'azione terapeutico-assistenziale coordinata che assume, nei casi di emergenza, le caratteristiche di un intervento in emergenza, con l'attivazione di risorse aggiuntive a quelle disponibili nel setting di cura di origine (TEM). Un intervento tardivo, con una tempistica o con risorse non adeguate, può portare, in questi pazienti, a danni evitabili ed alla compromissione dei livelli di qualità e sicurezza delle cure codificati come “failure to rescue”. L'evento acuto in ospedale non è mai improvviso ma annunciato da un progressivo deterioramento dei segni vitali, che precede l'evento acuto di alcune ore (fino a 24 ore). Tale deterioramento può, nelle fasi iniziali, assumere le caratteristiche di un segnale debole – ovvero difficilmente percepibile. Le competenze del braccio afferente (reparti di degenza), prevedono il mantenimento degli standard di monitoraggio tipo NEWS (vedi 3.2.2) e la verifica delle dotazioni delle postazioni di emergenza (vedi documento regionale Rete emergenza intraospedaliera-EI), raccomandati nelle presenti linee di indirizzo. In accordo con il gruppo di lavoro PREIT, e sulla base delle evidenze disponibili, non viene raccomandato l'utilizzo sistematico del qSOFA come strumento di monitoraggio. Nel caso di sospetto settico o shock settico è infatti verosimile la corrispondenza con alcuni dei criteri di attivazione proposto, in particolare:

FR (News score)	PAS (pressione arteriosa sistemica News score), in particolare se shock settico	Alterazioni dello stato di coscienza (News score)	Preoccupazione dell'operatore (criterio aggiuntivo)
------------------------	--	--	--

Il sistema di allerta previsto per i reparti di degenza è di tipo *ramp-up*, prevedendo l'attivazione graduale delle risorse sulla base del punteggio NEWS.

NEWS 3-4	Intensifica il monitoraggio
Su Singolo elemento dello Score	Attiva il personale medico di reparto (ottiene valutazione entro 10 minuti)
NEWS 5-6	Attiva il personale medico di reparto (ottiene valutazione entro 10 minuti). Intensifica il monitoraggio
NEWS ≥ 7	Attiva il TEM (Team emergenza medica)

In accordo con il piano della Regione Toscana per l'Emergenza intraospedaliera (Rete EI) sottolineiamo l'importanza del sospetto di sepsi, in tutti i casi di NEWS>5 o di operatore “preoccupato”, soprattutto se:

Presenza di accessi venosi e/o cateteri	Immunità compromessa a causa di malattia (diabete) o trattamenti (pazienti che assumono steroidi o immunosoppressori o in chemioterapia)
Età > 75 anni o persone molto fragili	Trauma recente
Intervento chirurgico o procedura invasiva (nelle ultime 6 settimane)	Tossicodipendenza per via endovenosa
Lesioni cutanee (es. tagli, ustioni, vesciche o infezioni della pelle)	Recente parto

Qualora venga posto il sospetto di SEPSI (sia in caso di attivazione TEM che no) è raccomandata l'esecuzione di:

prelievo EGA con dosaggio dei lattati ematici
prelievo per PCT (procalcitonina)
prelievo per 2 SET emocolture

In attesa del TEM, il personale di reparto deve garantire la risposta di base alle urgenze e prepararsi all'arrivo del team dell'emergenza.

3.4 I sistemi di allerta rapida – ruolo del team emergenza medica

Le competenze specifiche del TEM nel contesto del percorso sepsi prevedono:

Fase di pianificazione/prevenzione: verifica dei presidi e della loro sanificazione (in particolare dispositivi non monouso: sonde eco, presidi per la ventilazione...), verifica della possibilità di comunicazione diretta con infettivologo e microbiologo (è raccomandato un numero telefonico dedicato o altro sistema di comunicazione disponibile 24H)
Fase di allerta: risposta all'urgenza/emergenza, triage
Fase di intervento: stabilizzazione del paziente, monitoraggio; verifica esecuzione di prelievo EGA con dosaggio dei lattati ematici, prelievo per PCT (procalcitonina) qualora non già eseguiti da personale presente, raccolta anamnesi.

Conferma e attivazione del TEM, qualora il sospetto settico sia elevato e/o confermato.

Il TEM ha l'obiettivo di definire rapidamente con il consulente infettivologo di riferimento (o autonomamente, se TEM con esperienza) il percorso terapeutico più appropriato e la somministrazione di terapia antibiotica, considerando la diagnostica e il monitoraggio mirati su sospetto clinico (diuresi, temperatura, ematochimica ecc). Sulla necessità di *source control* decide l'attivazione di consulenti (chirurgo, radiologo interventista ecc.) in base al quadro clinico e strumentale.

3.4.1 Obiettivi del *source control* chirurgico nel team emergenza medica

Trovare la fonte nel sospetto di sepsi	Es. obiettivo alla ricerca della fonte, incluse fonti che potrebbero richiedere drenaggio chirurgico (come parte dell'inquadramento iniziale)
Ricerca mirata della fonte nella storia clinica e nei reperti obiettivi	Es. urine e RX torace nell'identificazione fonte in sospetto di sepsi
Imaging di addome e pelvi se dopo esame clinico e test iniziali non si ha evidenza di fonte	
Coinvolgere team CH/GIN precocemente nel sospetto di infezione intraddominale/pelvica (in caso di necessità di trattamento chirurgico)	

Qualora il paziente presenti instabilità clinica, ovvero insufficienza d'organo, deve esserne programmato quanto prima il trasferimento in area di degenza a maggiore intensità di cura e monitoraggio, comprese le aree intensive e sub intensive. L'eventuale iter di trasferimento non deve rimandare la terapia e la diagnostica del caso.

Trasferimento: il trasferimento del paziente presso un'area di degenza a maggiore intensità deve essere prontamente gestito e garantito da TEM con il supporto del personale di reparto di origine qualora si tratti di percorso intraospedaliero o gestito da TEM e garantito da Emergenza Territoriale 118, qualora si tratti di percorso intraospedaliero. È comunque raccomandata la gestione del paziente da parte del TEM fino all'*handover* con il servizio 118. Considerare l'opportunità d'isolamento funzionale del paziente, se indicato. Registrazione evento: è raccomandato che il TEM rediga consulenza di intervento su format dedicato o in cartella clinica del paziente riportando chiaramente: tempi di attivazione, note cliniche sull'intervento, terapia antibiotica somministrata, consulenti attivati, pianificazione del monitoraggio e della destinazione, indicazioni su *de-escalation* antibiotica.

Obiettivi di tempo	1^a ora: tempo da triage a controllo lattati, invio emocolture, PCT
	1^a ora: tempo tra TRIAGE (attivazione TEM) e somministrazione terapia ATB
	48 ore: tempo di rivalutazione terapia antibiotica e opportunità di <i>de-escalation</i>

3.5 Sintesi – identificazione dei pazienti a rischio sepsi in ospedale

Le attività cliniche ed assistenziali che possono ridurre la mortalità per sepsi e shock settico sono le azioni di miglioramento diffuse sull'organizzazione. Fra queste, se parliamo di gestione clinica della sepsi, l'identificazione tempestiva del sospetto di sepsi basata sugli score di gravità e una diagnosi clinica rapida sono cruciali. I professionisti come singoli devono conoscere i fattori di rischio relativi alla sepsi e, come parte

dell'organizzazione, devono poter registrare i parametri vitali attraverso score di gravità adeguate al setting clinico assistenziale in cui operano. Ciò fornisce gli elementi di base per stratificare il rischio e trattare secondo le raccomandazioni e l'attribuzione del livello di assistenza di intensità adeguato. Le conoscenze individuali, le dotazioni strumentali e terapeutiche, le regole per il coordinamento efficace e la comunicazione condivisa sono tutti elementi da far interagire fra loro in maniera attenta per costruire un sistema in grado di rispondere alla sepsi.

Gli score di gravità hanno caratteristiche differenti e possono essere utilizzati in diversi setting. L'obiettivo comune è quello di identificare in tempi rapidi i pazienti a rischio di sepsi.

	MMG	118	DEA		Area medica	Ostetricia	Area chirurgica	Terapia intensiva
			Triage	PS				
QSoFA	X	X	X					
Shock Index			X					
NEWS				X	X		X	
MEOWS						X		
SOFA				X				X

Tabella 25 – Strumenti per l'identificazione della sepsi applicabili nei diversi setting

Identificazione dei pazienti con sospetto di sepsi			
Sono cruciali due funzioni che l'organizzazione sanitaria deve essere in grado di assolvere: individuare i fattori di rischio e registrare i parametri collegati alla sepsi			
Attività	Operatori	Strumenti e Strutture	Regole, pratiche, modalità operative
Individuare i fattori di rischio per sospetta sepsi	Tutti gli operatori sanitari conoscono i principali fattori di rischio di sepsi e shock settico e ne conoscono le principali modalità di presentazione. I fattori di rischio sono usati dagli operatori per comunicare fra loro relativamente ai pazienti a rischio di sepsi	Le tabelle coi fattori di rischio sono inserite nei software sanitari e sono integrati nella documentazione sanitaria	Gli operatori sanitari organizzano e promuovono corsi di formazione sulla corretta identificazione del paziente con sospetto di sepsi. Sono attivi gruppi di lavoro a livello di azienda e di presidio nell'ambito delle azioni di contrasto alle infezioni alla sepsi ed allo shock settico. Fattori di rischio e rilevazione dei parametri collegati alla sepsi sono considerati strettamente legati
Attività	Operatori	Strumenti e Strutture	Regole, pratiche, modalità operative
Inquadrare il paziente con sospetta sepsi in sistemi di allerta rapida	Tutti gli operatori conoscono i parametri vitali legati alla sepsi e li usano per comunicare. Tutti gli operatori sanitari conoscono i livelli di allerta oltre i quali è necessario chiedere supporto al medico di reparto o al Team dell'emergenza medica (TEM). Il numero del TEM è visibile e conosciuto agli operatori. I sistemi di allerta rapida sono usati dagli operatori per comunicare rispetto ai pazienti a rischio di sepsi.	Gli score di gravità sono disponibili ed integrati nella documentazione sanitaria, e nella cartella informatizzata e nelle schede di passaggio di consegna.	I parametri vitali dei pazienti sono monitorati ad ogni cambio turno e annotati nella documentazione sanitaria. In caso di pazienti a rischio di deterioramento, la rilevazione dei parametri vitali si intensifica secondo modalità condivise e note a tutti gli operatori. Il team medico-infermieristico conosce le regole di attivazione del TEM.

Tabella 26 – Articolazione delle risorse organizzative nell'identificazione della sospetta sepsi

3.6 Proposte di protocolli di terapia antibiotica empirica nella sepsi

“Quale terapia empirica ragionata scegliere?”

Le linee guida della *Surviving Sepsis Campaign* [7] raccomandano nel caso di sospetto di sepsi e shock settico di iniziare la terapia antibiotica il prima possibile. È dimostrato che nel caso di sepsi con ipotensione il ritardo nell'inizio della terapia antibiotica aumenta il rischio di mortalità. È necessario perciò iniziare il trattamento entro la prima ora dalla diagnosi (tempo 0); nel caso di sospetta sepsi o shock settico l'indicazione che sosteniamo è quella di iniziare tempestivamente la terapia antibiotica empirica, con l'impegno di tutto il sistema di cura a ridurne la durata al minor tempo possibile. Nel modello che proponiamo ciò si traduce nella stratificazione del rischio infettivo da un lato e nell'integrazione delle tre stewardship dall'altro. Entrambe le azioni si basano su competenze, organizzazione e tecnologia sistemiche. Sempre le linee guida della SSC individuano alcune buone pratiche rispetto alla terapia antibiotica:

- Qualunque terapia antibiotica intrapresa, sia monoterapia che combinata, necessita di essere sistematicamente rivalutata a 48-72 ore per stabilire o meno l'avvenuto miglioramento clinico e procedere di conseguenza ad una rapida *de-escalation* o rimodulazione della terapia.
- Impostare strategie di dosaggio basate sulle caratteristiche cliniche/epidemiologiche del paziente e del sospetto focolaio di infezione (se identificabile).
- Scegliere una terapia antibiotica empirica quanto più possibile ragionata e limitata alla sede presunta di infezione (per ottimizzare la penetrazione tissutale).
- Prelievo appropriato di colture per le analisi microbiologiche (prima di iniziare la terapia).
- Divieto di una profilassi antibiotica prolungata.
- Identificazione o esclusione della fonte infettiva.
- Rimozione tempestiva di eventuali accessi venosi potenzialmente infetti.

I protocolli di terapia antibiotica empirica hanno lo scopo di uniformare i comportamenti prescrittivi, prima del passaggio ad una terapia mirata, al fine di diminuire un uso improprio degli antibiotici che può determinare sia l'insorgenza e la diffusione di fenomeni di resistenza, sia la comparsa di effetti collaterali (come l'enterite da *Clostridium difficile*). L'obiettivo primario è di permettere al prescrittore la facile identificazione di uno schema terapeutico adeguato, per scelta della molecola, dosaggio, durata e contenimento degli eventi avversi, per le più comuni sindromi infettive causa di sepsi e shock settico.

Gli antibiotici si dividono essenzialmente in due grandi categorie: quelli tempo dipendenti ($T > MIC$), dove l'obiettivo terapeutico è massimizzare la durata di esposizione al farmaco, e quelli concentrazione dipendente ($C_{max} > MIC$), dove l'obiettivo da raggiungere è massimizzare la concentrazione. Tuttavia, ed è concetto più recente, esistono anche molecole antimicrobiche che sono concentrazione dipendente ma con una componente di tempo dipendenza al loro interno (es. oxazolidinoni e fosfomicina) dove l'obiettivo è massimizzare la quota di esposizione al farmaco [65].

Approfondimento sulla corretta modalità di somministrazione di alcune molecole antimicrobiche di comune uso > La modalità migliore di somministrazione di un **beta-lattamico** è l'infusione continua o estesa [8]. Il **linezolid**, farmaco tipicamente batteriostatico, essendo concentrazione-dipendente, con componente di tempo dipendenza, ha come target PK/PD $AUC/MIC > 100$ e $T > MIC = 85-100\%$ con una $C_{min} > MIC$; la modalità di somministrazione registrata è 600 mg ogni 12h, ma è stato visto che somministrandolo in infusione continua, preceduto da una dose di carico, è possibile arrivare a $C_{min} > 4-5$ volte la MIC ottenendo un effetto battericida [66]. Il **meropenem** in infusione estesa ad alto dosaggio, 2 gr ogni 8h, può raggiungere il target terapeutico $T > 40\% \times MIC$ fino a MIC di 32 o a massimo di 64 mg/L estendendo molto il suo raggio di azione essendo il breakpoint EUCAST fissato a 2 mg/L [67]; questo è alla base del suo utilizzo in *combo therapy* nel setting delle infezioni da *KPC-kp* dove localmente le MIC per il carbapenemico sono inferiori a 32 mg/L; in Toscana, purtroppo, le MIC estese al carbapenemico normalmente sono 512 mg/L o > 1024 mg/L rendendo non utilizzabile tale opzione terapeutica. **Daptomicina** è noto che, nel paziente critico, deve essere somministrata a dosaggi ben più alti (10 mg/Kg) di quelli registrati (4-6 mg/Kg) se si vuol trattare una BSI da MRSA [68]. Daptomicina ad un dosaggio di 9 mg/Kg in BSI da VRE è stata correlata ad una minor mortalità rispetto al dosaggio standard di 6 mg/Kg [69]. **Tigeciclina** in *KPC-kp* necessita, per essere efficace, di essere somministrata ad un dosaggio doppio rispetto a quello standard con una LD di 200 mg [70]. Le linee guida europee raccomandano di utilizzare **gentamicina o tobramicina** a 3-8 mg/Kg/die in mono somministrazione e **amikacina** a 15-30 mg/Kg/die sulla base della severità dell'infezione possibilmente per un massimo di 5 giorni a fine di minimizzarne la tossicità sfruttando solo il potente effetto battericida degli aminoglicosidi. L'efficacia degli stessi può essere controllata in TDM: viene suggerito un target di C_{max} e C_{min} di 30-40 mg/L e <0.5 mg/L per gentamicina/tobramicina e 60-80 mg/L e <2.5 mg/L per amikacina. **Fosfomicina**, grande partner in *combo therapy*, deve essere somministrata a dosaggi molto elevati, almeno 16 meglio 24 gr al giorno in 4-6 somministrazioni essendo anch'essa una molecola concentrazione dipendente ma che per funzionare bene necessita anche di una tempo dipendenza. Ovviamente essendo quest'ultima una molecola idrofila a basso peso molecolare, escreta praticamente non modificata dal rene, necessita di aggiustamenti posologici in presenza di $CrCL < 50$ mL/min. La modalità migliore di somministrazione della molecola di riserva per antonomasia cioè della **colistina** è una LD di 9 mil di unità infuse in 3 ore seguita da due somministrazioni di 4.5 mil a distanza di 12 ore l'una dall'altra [71].

Alcuni aspetti da considerare per interpretare correttamente i protocolli terapeutici riportati

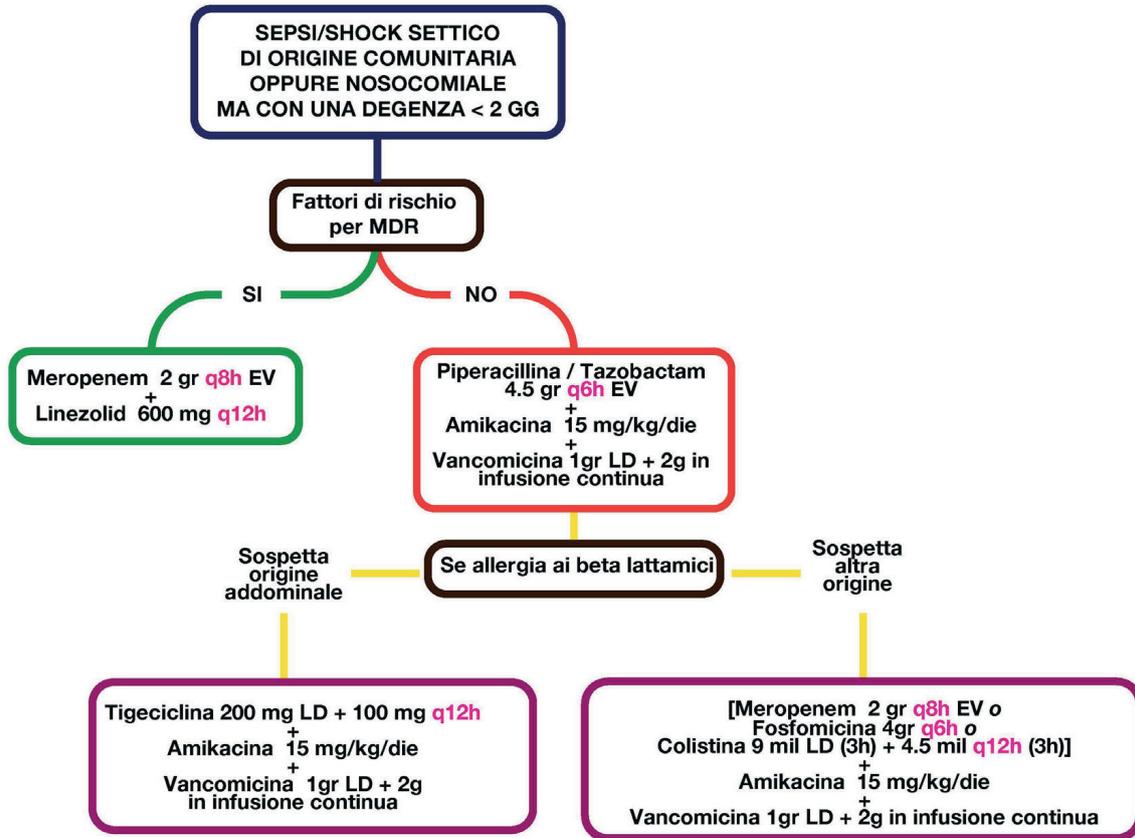
Le indicazioni terapeutiche contenute nel presente documento possono essere modificate nel singolo paziente in base al diverso giudizio clinico ed all'analisi di particolari fattori di rischio, così come devono essere adattate alle eventuali modificazioni della funzionalità renale ed epatica o alla presenza di interazioni con altri farmaci.

Inoltre...

- A. Eseguire prelievo di materiale biologico per esami colturali (emocolture, urinocoltura, broncoaspirato/BAL o altri liquidi biologici in base alla possibile localizzazione d'organo) prima, se possibile, dell'inizio della terapia antibiotica.
- B. Nei pazienti con riferita allergia alla penicillina, se possibile, non utilizzare antibiotici β -lattamici. Valutare il tipo e le caratteristiche delle reazioni riferite in anamnesi (anno dell'ultimo episodio – maggiore o minore 5/10, tipo di reazione- cutanea con rash, sistemica con orticaria, edema laringeo, shock..., tempo di insorgenza – immediate o ritardate). Se non disponibili test allergologici alle penicilline considerarne l'esecuzione. Se necessaria comunque terapia con β -lattamici, Carbapenemi e Cefalosporine di III°-IV° generazione presentano una cross-reattività inferiore.
- C. Nelle infezioni da MSSA (*Staphylococcus aureus* Meticillino-sensibile) antibiotici β -lattamici (cefazolina, oxacillina) sono più efficaci dei Glicopeptidi (Vancomicina, Teicoplanina) e vanno preferiti.
- D. Vancomicina e Teicoplanina sono indicate nelle infezioni da Stafilococchi Meticillino-Resistenti. La resistenza di Stafilococchi Coagulasi-negativi (*S. epidermidis*, *S. hominis*, *S. haemolyticus*, ecc...) è maggiore per Teicoplanina che per Vancomicina.
- E. In caso di resistenza a Vancomicina o $MIC > 1$, utilizzare come alternative Daptomicina (in particolare in caso di batteriemie), Linezolid (in particolare in caso di polmonite o SNC), o Tigeciclina. Spesso ad una MIC elevata per Vancomicina corrisponde una MIC elevata anche per Teicoplanina.
- F. Le batteriemie da Stafilococchi Coagulasi-negativi (CoNS), sono da considerarsi vere (e non probabili contaminazioni) se: positività di più flaconi (aerobi/anaerobi) nello stesso set di prelievo, di più emocolture entro 48 ore, positività medesimo patogeno su prelievi multipli.
- G. Nella terapia delle infezioni da anaerobi, se utilizzate penicilline protette (amox/clav., PIP/TAZ) o Carbapenemi, l'uso di Metronidazolo è da considerare superfluo.

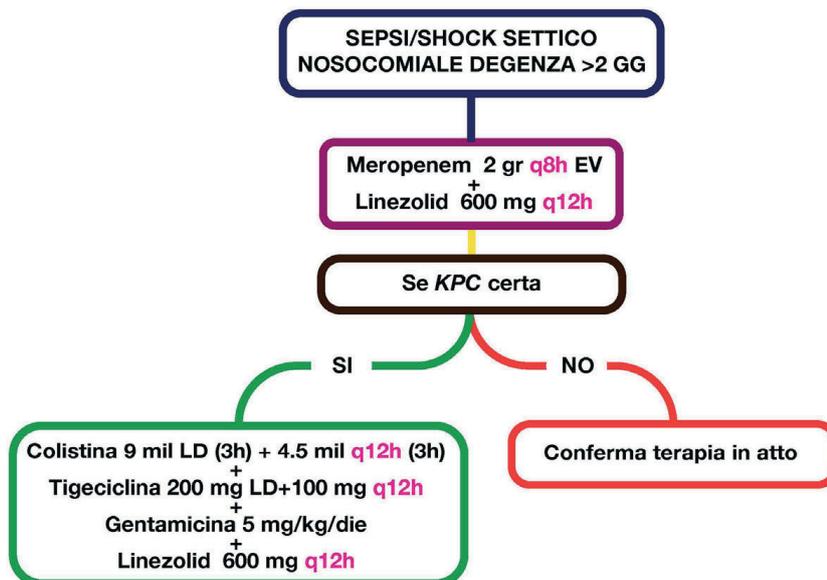
1) **Settico di origine comunitaria o nosocomiale ma con una degenza < 2gg [dicembre. 2018]**

TERAPIA EMPIRICA DA RIVEDERE ENTRO 48-72H SULLA BASE DEI RISULTATI MICROBIOLOGICI



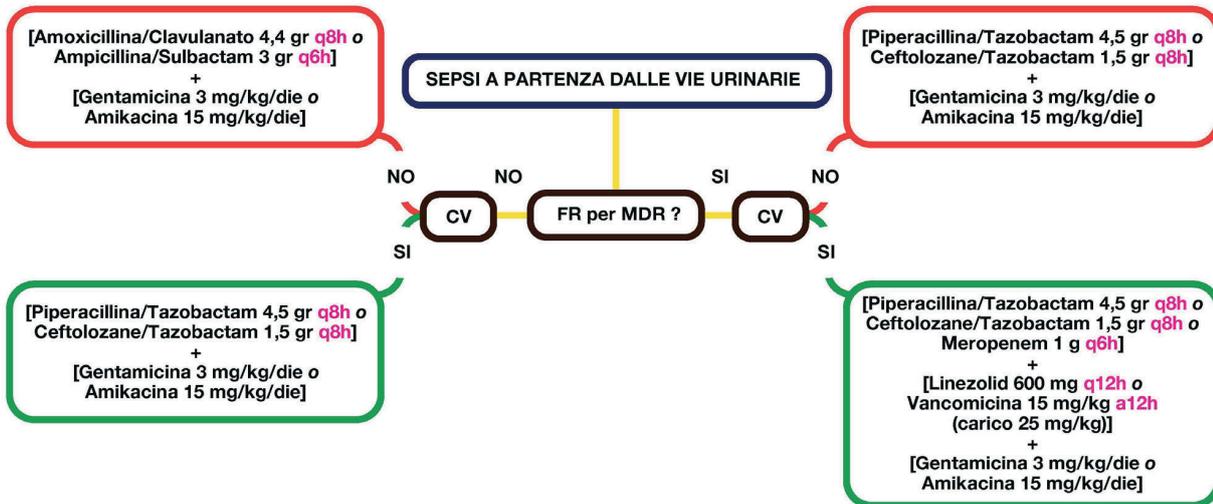
2) **Sepsi/shock settico nosocomiale degenza >2 gg [dicembre. 2018]**

TERAPIA EMPIRICA DA RIVEDERE ENTRO 48-72H SULLA BASE DEI RISULTATI MICROBIOLOGICI



3) *Sepsi/shock settico nosocomiale degenza >2 gg [dicembre. 2018]*

TERAPIA EMPIRICA DA RIVEDERE ENTRO 48-72H SULLA BASE DEI RISULTATI MICROBIOLOGICI



3-a) *Sepsi a partenza dalle vie urinarie - In caso di pazienti colonizzati da specifici germi MDR, se non disponibile ABG [dicembre. 2018]*

TERAPIA EMPIRICA DA RIVEDERE ENTRO 48-72H SULLA BASE DEI RISULTATI MICROBIOLOGICI

<i>Klebsiella pneumoniae KPC</i>	meropenem 2 gr q8h + fosfomicina 4 g x4/die oppure tigeciclina 100 mg q12h (carico 200 mg) + colistina 4.5 mln U x2/die (carico 9 mln U) oppure ceftazidime/avibactam 2.5 gr q8h
<i>Acinetobacter baumannii</i>	meropenem 2 gr q8h + ampicillina/sulbactam 3 gr q6h + colistina 4.5 MU q12h (carico 9 MU) + rifampicina 600-900 mg/die

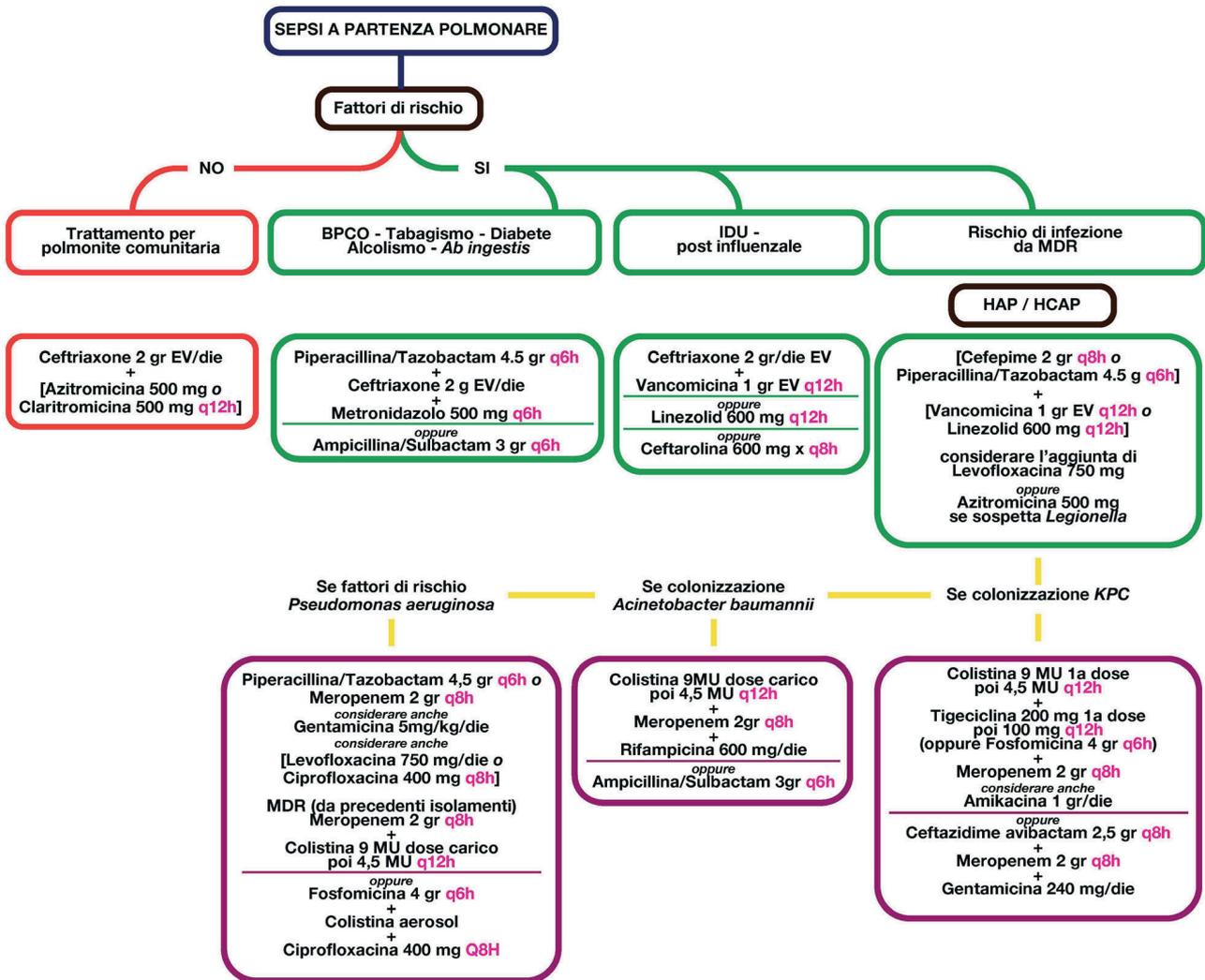
3-b) *Sepsi a partenza dalle vie urinarie - In caso di allergia ai beta-lattamici [dicembre. 2018]*

TERAPIA EMPIRICA DA RIVEDERE ENTRO 48-72H SULLA BASE DEI RISULTATI MICROBIOLOGICI

Tp empirica 1	ciprofloxacina 400 gr q12h + fosfomicina 3 gr q6h + gentamicina 3 mg/kg/die oppure amikacina 15 mg/kg/die
Tp empirica 2	ciprofloxacina 400 gr q8h + fosfomicina 4 gr q6h + gentamicina 3 mg/kg/die oppure amikacina 15 mg/kg/die
Tp empirica 3	ciprofloxacina 400 mg q8h oppure colistina 4.5 MU q12h (carico 9 mln U) + fosfomicina 4 gr q6h + linezolid 600 mg q12h oppure vancomicina 15 mg/kg q12h (carico 25 mg/kg) + gentamicina 3 mg/kg/die oppure amikacina 15 mg/kg/die

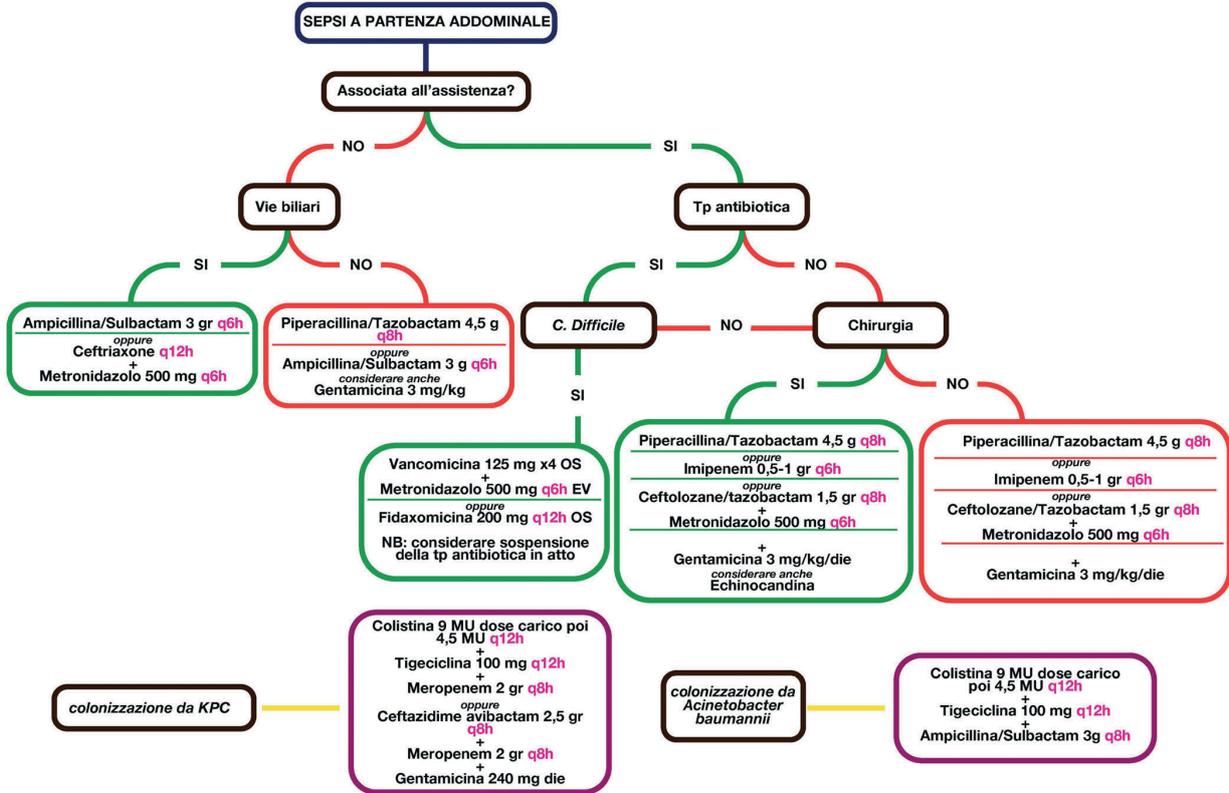
4) *Sepsi a partenza polmonare [dicembre. 2018]*

TERAPIA EMPIRICA DA RIVEDERE ENTRO 48-72H SULLA BASE DEI RISULTATI MICROBIOLOGICI



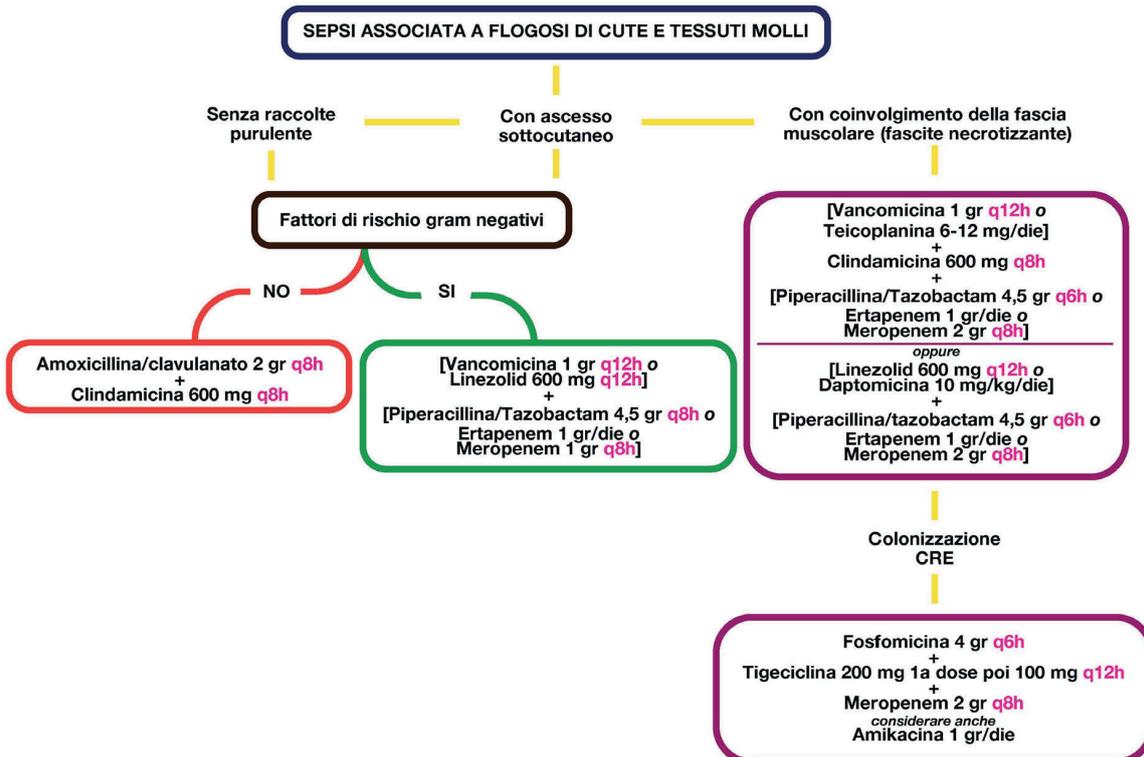
5) **Sepsi a partenza addominale [dicembre. 2018]**

TERAPIA EMPIRICA DA RIVEDERE ENTRO 48-72H SULLA BASE DEI RISULTATI MICROBIOLOGICI



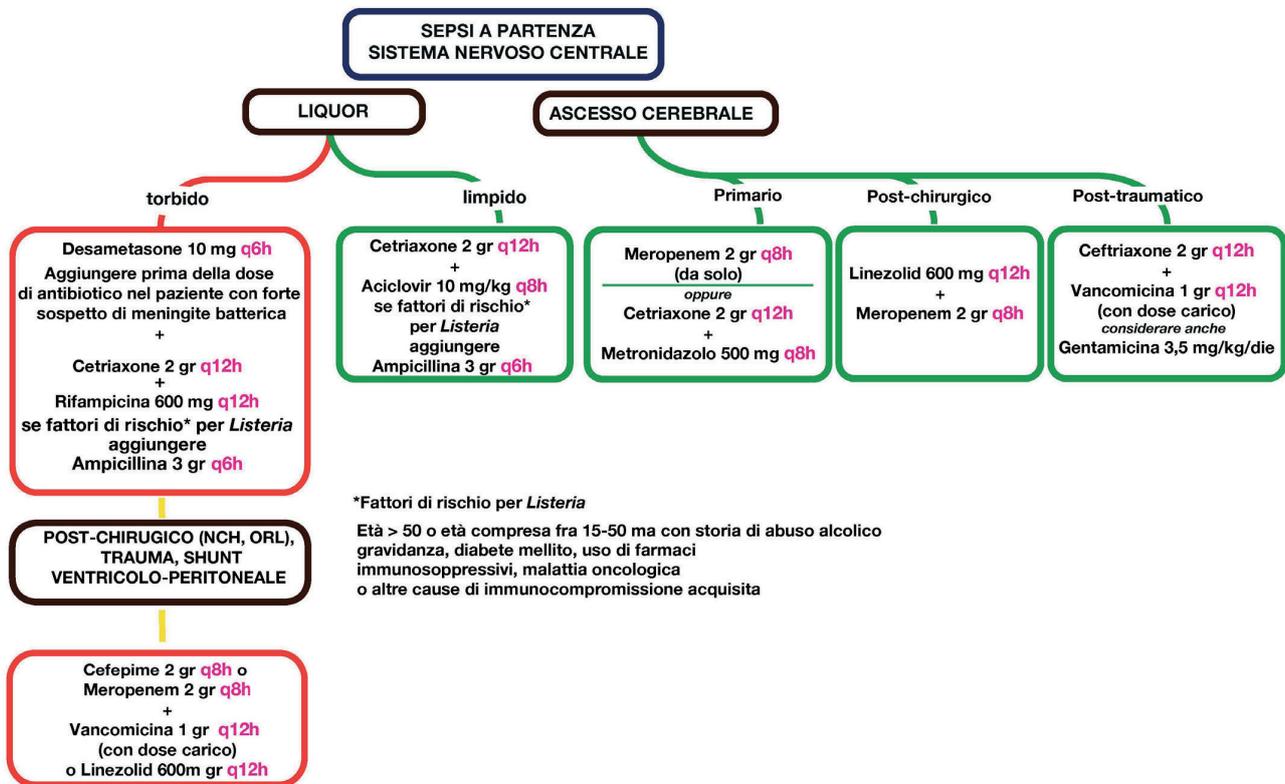
6) **Sepsi associata a flogosi di cute e tessuti molli [dicembre. 2018]**

TERAPIA EMPIRICA DA RIVEDERE ENTRO 48-72H SULLA BASE DEI RISULTATI MICROBIOLOGICI



7) **Sepsi a partenza sistema nervoso centrale [dicembre. 2018]**

TERAPIA EMPIRICA DA RIVEDERE ENTRO 48-72H SULLA BASE DEI RISULTATI MICROBIOLOGICI



LEGENDA

q6h: ogni 6 ore
q8h: ogni 8 ore
q12h: ogni 12 ore
GG: giorni
die: al giorno
LD: dose di carico (Loading Dose)

FR: Fattori di Rischio
KPC: *Klebsiella Pneumoniae Carbapenemasi*
MDR: multiresistenza microbica
HCAP: polminite correlata all'assistenza sanitaria
HAP: polminite associata all'ospedalizzazione
ORL: Otorinolaringoiatria
NCH: Neurochirurgia

OS: per bocca
EV: Endovena
CV: Catere Vescicale
CRE: Carbapenem-resistant enterobacteriaceae
IDU: usa droghe per via endovenosa
MU: milioni unità

3.6.1 Terapie antibiotiche *off-label*

La prescrizione *off-label* prevede l'utilizzo di un farmaco al di fuori delle condizioni riportate nel "Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) autorizzate dall'Agenzia regolatoria (AIFA) sulla base degli studi registrativi. La prescrizione *off-label* può differire da quanto riportato in RCP per:

- Indicazione terapeutica
- Dosaggio
- Modalità di somministrazione (via di somministrazione, tempi di somministrazione, durata del trattamento).

Contesto normativo

L'impiego dei farmaci *off label* è disciplinato dalle seguenti normative:

- L. 648/96
- L. 94/98 (LEGGE DI BELLA)
- L. 296/2006 art. 1 c. 796 (Legge finanziaria 2007)
- L. 244/2007 art. 2 c. 348 (Legge finanziaria 2008)
- L. 79/2014.

Il ricorso, con **carattere diffuso e sistematico**, a terapie farmacologiche a carico del SSN, al di fuori delle condizioni di Autorizzazione all'immissione in commercio, **non è consentito** per la cura di patologie per le quali risultano autorizzati farmaci recanti specifica indicazione al trattamento. Un utilizzo di questi tipo è consentito **soltanto nell'ambito delle sperimentazioni cliniche**.

L'**impiego sporadico** di un medicinale al di fuori delle condizioni di registrazione può avvenire eccezionalmente **in singoli casi** caratterizzati da:

1. Mancanza di una valida alternativa terapeutica da dati documentabili
2. Acquisizione del consenso informato del paziente
3. Assunzione di responsabilità da parte del medico
4. Presenza di **dati favorevoli di sperimentazione clinica di fase seconda**.

Si fa presente che il ricorso del medico alla facoltà di prescrivere un farmaco per uso *off-label* non può costituire riconoscimento del diritto del paziente alla erogazione del medicinale a carico del SSN, ossia gli oneri del farmaco sono posti a carico del paziente. Resta fermo che l'impiego del medicinale a favore di un paziente ricoverato in una struttura pubblica o privata accreditata è a carico del Servizio sanitario nazionale, dal momento che la tariffa di ricovero è comprensiva del costo del trattamento farmacologico praticato.

Nell'ambito della Legge 648/96 è consentito, **quando non vi è alternativa terapeutica valida**, su proposta di **Associazioni di malati, Società scientifiche, Aziende sanitarie, Università, Istituti di ricovero e cura a carattere scientifico**, di richiedere alla Commissione consultiva tecnico scientifica dell'AIFA l'inserimento di un medicinale nell'Elenco dei farmaci erogabili a carico del SSN da utilizzare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purché siano disponibili risultati di **studi di fase seconda**.

Con la legge 79/2014 è stata introdotta la possibilità di richiedere l'inserimento nella Lista dei farmaci ai sensi della L. 648/96, **anche in presenza di una valida alternativa terapeutica nell'ambito dei farmaci autorizzati**, per farmaci da utilizzare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata purché tale **indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità ed appropriatezza**.

Conclusioni

- L'impiego *off label* di farmaci deve essere limitato a **usi singoli**, in situazioni di effettiva mancanza di alternative terapeutiche e supportato da evidenze scientifiche documentate in letteratura (**studi clinici di fase II**)
- Per i farmaci *off label* utilizzati in **contesti ricorrenti** privi di valide alternative terapeutiche, dovrebbe essere seguito il percorso previsto dalla normativa vigente per la richiesta di **inclusione negli elenchi della L. 648/96**, affinché la spesa sostenuta possa essere correttamente posta a carico del SSN.

3.7 Quando e come iniziare la rianimazione con fluidi

“Quando, come e quali i fluidi somministrare?”

La sepsi e lo shock settico così come vengono definite nel 2016 dal Sepsis-3 sono, dal punto di vista emodinamico, una combinazione di ipovolemia, tono vascolare depresso, insufficienza micro vascolare e disfunzione cardiaca. Ne consegue ipotensione, inadeguata fornitura di ossigeno ai tessuti e ipossia tissutale [72] [8]. Il grado di ciascuna di queste anomalie varia da paziente a paziente.

Le attuali linee guida raccomandano di infondere endovena al limite 30 ml/kg di cristalloidi entro le prime tre ore di rianimazione.

È assolutamente necessario rivalutare precocemente la risposta ai fluidi allo scopo di fornire la terapia adeguata. Le attuali linee guida raccomandano di usare le variabili dinamiche per anticipare i rischi della risposta ai fluidi invece della misura statica della PVC (Pressione venosa centrale – rilevata tramite Catetere venoso centrale) non altrettanto efficace [73]. Come nel caso della somministrazione della terapia antibiotica entro la prima ora per tutti i pazienti, anche nel caso della rianimazione volemica, un approccio standardizzato e che non preveda una valutazione dei rischi caso per caso riduce il beneficio atteso in molti sottogruppi di pazienti. Anche in questa sezione, cercheremo di fornire i principali strumenti per anticipare i rischi e permettere di scegliere la rianimazione volemica più adeguata.

Criticità di un approccio alla somministrazione dei fluidi non risk based > Stabilire in maniera arbitraria il volume da infondere ha sollevato molti dubbi nella comunità scientifica. I pazienti settici, infatti, hanno deficit volemici differenti [74]. La somministrazione di un volume predefinito potrebbe portare, in alcuni casi, a una rianimazione sovradimensionata e, in altri, a una sottodimensionata. Il rischio di sovraccarico di fluidi va specialmente considerato nei pazienti con co-morbilità cardiovascolari. Inoltre, l'indicazione di considerare un intervallo di tre ore non garantisce una precoce rivalutazione dello stato emodinamico. La precoce rivalutazione viene raccomandata anche dalla ESICM (*European Society of Intensive Care Medicine*) [75].

Nel seguente box di approfondimento proponiamo le principali metodiche per la valutazione contestuale della rianimazione con fluidi.

Valutazione della risposta alla rianimazione volemica - Il fluid challenge > Il *fluid challenge* - letteralmente prova dei fluidi - non permette di predire la risposta ai fluidi ma, per il fatto che l'infusione avviene, valuta direttamente le conseguenze. Lo studio Fenice ha dimostrato una grandissima variabilità nell'effettuare il *fluid challenge* (in termini di volume e velocità di infusione) e ha rilevato che in metà dei casi, con esito negativo, veniva somministrato un bolo di fluidi aggiuntivo [76]. Questa fuorviante interpretazione dell'approccio può eventualmente portare a un sovraccarico di fluidi. Alternativamente, è stata proposta, specie in sala operatoria, un “mini-*fluid challenge*” che consiste nell'infusione di soli 100 ml di fluidi [77,78]. Tuttavia, poiché un ridotto volume di fluidi può indurre solo piccoli cambiamenti emodinamici, è necessario avere una misura della portata cardiaca molto precisa.

Previsione della risposta alla rianimazione volemica – le variabili dinamiche > Nel corso degli anni sono state proposti metodi di valutazione delle variabili dinamiche utili a predire la risposta ai fluidi senza bisogno di infonderne [78]. La **Pulse pressure variation (PPV) – variazione di pressione pulsatoria**- [79] e la **Stroke volume variation (SVV) - variazione del volume di eiezione** -[80] hanno dimostrato in molti studi di predire efficacemente la risposta ai fluidi nei pazienti in ventilazione meccanica nei casi in cui il Volume corrente sia normale [81]. Si sono dimostrati meno affidabili in caso di ventilazione con basso volume corrente. Tale limitazione può essere superata aumentando il volume corrente da 6 ml/kg a 8 ml/kg per un minuto e misurare contemporaneamente la risposta di PPV e SVV [82]. Un aumento nel PPV o nel SVV di almeno 3,5% o 2,5%, rispettivamente, predice la risposta ai fluidi a 6 ml/Kg [83]. Il respiro spontaneo, le aritmie cardiache, la bassa *compliance* polmonare e l'alta frequenza di ventilazione limitano l'uso delle variabili della PPV e SVV [84] per predire la risposta ai fluidi. Altre variabili dinamiche che predicono la risposta ai fluidi, come la **collassabilità della vena cava superiore** [85], **la distensibilità della vena giugulare** [86], **la variazione respiratoria del diametro della vena cava inferiore** [87] o **la variazione del segnale pletismografico** [88] condividono i limiti della PPV e SVV. Limitazioni che non interessano il **test di occlusione di fine espirazione (EEO)**, valido anche in casi di aritmia e attività di respiro spontaneo. Questo test è effettuato nei pazienti ventilati meccanicamente mantenendo l'espirazione per 15 secondi. Un aumento della portata cardiaca di più del 5% predice in modo accettabile la risposta ai fluidi [89]. A causa del basso valore di soglia, deve essere usato un metodo molto preciso di misura della portata cardiaca, come l'analisi del contorno di polso (PCM) o meglio ancora l'analisi con il *Pressure recording analytical method (PRAM)*. Se però l'ecografia è l'unico strumento disponibile per misurare la portata cardiaca nei pazienti ventilati, una occlusione di fine inspirazione dovrebbe essere combinata con un occlusione di fine espirazione [90].

Il passive leg raising (PLR) o test di sollevamento passivo delle gambe può essere usato in quasi tutti i pazienti includendo quelli con parziale o totale respiro spontaneo. Prevede in maniera affidabile la risposta ai fluidi [91]. Per essere interpretato in maniera corretta è necessario rispettare le seguenti 3 regole [92]:

I	il PLR deve cominciare dalla posizione semi-recombente
II	gli effetti della PLR debbono essere valutati usando misure in tempo reale della portata cardiaca
III	debbono essere prese delle precauzioni per prevenire la stimolazione adrenergica che può risultare in una non affidabile interpretazione del test

Tabella 27 - Le tre regole per eseguire il sollevamento passivo delle gambe

Qual è il fluido ottimale per la rianimazione nella sepsi? Gli studi multicentrici non hanno trovato differenze significative fra le principali categorie di fluido adottate (albumina e cristalloidi). Per un esame più approfondito della tematica, si rimanda alla letteratura di riferimento. [93,94,95,96]. La scelta del fluido nella rianimazione della sepsi è ancora ampiamente sconosciuta e necessita di essere meglio delineata. Inoltre, la scelta del fluido una volta che l'iniziale rianimazione è stata completata è poco chiara. Nonostante numerosi studi, non è ancora chiaro il ruolo dei colloidi, quanti usarne e che tipo usare. Sono necessari gli studi che distinguono fra cristalloidi bilanciati e soluzione fisiologica 0,9%; tuttavia, tali studi dovrebbero essere maggiormente aderenti al comportamento quotidiano dei medici e considerare le misure del cloro e l'interruzione della somministrazione se subentra l'ipercloremia. Data l'eterogeneità dell'eziologia della sepsi, i subgruppi della sepsi necessitano di essere ulteriormente valutati per determinare se ci sono specifici gruppi in cui il tipo di fluido abbia reale impatto sull'esito. Infine, non sono state esplorate in maniera esaurente le possibili scelte del fluido nelle aree di assistenza a risorse limitate; sono quindi necessari studi per investigare la tipologia ottimali di fluido da impiegare in questi setting.

Storia della Early goal directed therapy (EGDT) > Nel 2001 venne proposta una strategia emodinamica aggressiva effettuata passo dopo passo, chiamata "Early goal directed therapy" (EGDT) [97] che poi fu fatta propria nel 2004 dalla *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) ed inserita nella prima edizione delle linee guida internazionali. Questa strategia a passi era orientata alla normalizzazione della saturazione di ossigeno del sangue venoso centrale (ScvO₂) entro le prime sei ore di rianimazione. Come primo passo, veniva raccomandata l'infusione dei fluidi allo scopo di ottenere una Pressione venosa centrale (PVC) fra 8 e 12 mmHg. Come secondo passo, veniva raccomandata la somministrazione del vasopressore se la Pressione arteriosa media (MAP) era < 65 mmHg. Come terzo passo, in caso di ScvO₂ < 70% nonostante l'ottenimento dell'obiettivo per PVC e MAP, venivano prese in considerazione le trasfusioni di sangue ed eventualmente la somministrazione di dobutamina (inotropo). In uno studio che includeva 263 pazienti, l'applicazione della EGDT diminuiva in modo significativo la mortalità, a paragone del gruppo di controllo dove la ScvO₂ non veniva usata. Applicando la EGDT, si registrava un più alto volume di fluidi nelle prime sei ore rispetto alla cura standard (media 5000 ml versus 3500 ml). Il protocollo EGDT fu interamente adottato dalla SSC [98] ma molte critiche furono sollevate al protocollo [99,100]. Fra queste critiche, ci fu quella dell'uso della PVC per guidare la rianimazione con fluidi, poiché ci sono forti evidenze che la PVC sia una misura statica non affidabile della risposta ai fluidi [73]. La somministrazione di fluidi fino ad ottenere un valore di PVC così alto come 12 mmHg - un valore da cinque a sei volte più alto dei valori normali - potrebbe portare ad un sovraccarico di fluidi. In uno studio con un gran numero di pazienti con shock settico, quelli con una PVC < 8 mmHg a 12 ore dall'accettazione avevano una più alta percentuale di sopravvivenza di quelli con PVC > 12 mmHg [101]. Un bilanciamento positivo cumulativo di fluidi si è dimostrato essere un fattore indipendente di mortalità nei pazienti settici. In una coorte di 23.513 pazienti settici, la somministrazione di più di 5 litri di fluidi durante il primo giorno era associata con un aumentato rischio di morte [102]. Tre studi multicentrici (ProCESS [103] ARISE [104] e ProMISE [105]) sono stati condotti per paragonare l'EGDT con uso della ScvO₂ alla cura standard. In nessuno di questi studi la EGDT dimostrò beneficio in termini di esito, come recentemente confermato anche da una metanalisi [106]. È importante sottolineare però che i pazienti di questi tre studi erano meno gravi di quelli arruolati nello studio originale EGDT [98] poiché avevano meno comorbidità, più bassi livelli di lattato e minore percentuale di mortalità. Nei tre studi multicentrici la ScvO₂ media era già più alta del bersaglio (70%) fissato al tempo dell'inclusione così che questi studi non potevano dimostrare alcun beneficio dell'applicazione di EGDT. Perciò, tali studi non possono escludere un beneficio del raggiungimento di un target ScvO₂ >70% quando la ScvO₂ è più bassa di questo valore, come invece era nel caso nello studio originale EGDT (ScvO₂ 49% in media). La PVC e la ScvO₂ sono state cancellate dalle raccomandazioni [7].

Fase rianimatoria di salvataggio (immediatamente) Durante la prima fase del trattamento, chiamata fase rianimatoria di salvataggio [107], il principale obiettivo della terapia con i fluidi è quello di ottenere livelli di pressione sanguigna e portata cardiaca che siano compatibili con l'immediata sopravvivenza.

Somministrazione di noradrenalina > Dopo la fase iniziale, il rapporto beneficio/rischio di un'ulteriore espansione di volume dovrebbe essere attentamente valutato con misure dinamiche in ciascun paziente. La noradrenalina dovrebbe essere somministrata precocemente in caso di ipotensione che mette in pericolo la vita persino quando l'ipovolemia non è stata ancora controllata.

Entro la prima ora di rianimazione (1 ora) Quando l'ipovolemia è costante nella fase iniziale dello shock settico, i fluidi dovrebbero essere infusi urgentemente senza usare predittori di risposta ai fluidi. Una velocità di somministrazione di 10ml/kg entro la prima ora (da trenta a sessanta minuti) di rianimazione sembra essere un tempo ragionevole. Una più alta velocità di infusione dovrebbe essere presa in considerazione nei casi di evidenti perdite di fluidi, distribuzione di fluidi nel terzo spazio come in caso di sepsi di origine addominale, alta

temperatura corporea, mazzature della cute, tempo di riempimento capillare alto o bassa pressione di polso arterioso (che suggerisce un basso stroke volume). Più basse velocità di infusioni dovrebbero essere considerate se appaiono segni di edema polmonare durante l'infusione di fluidi in caso di lesione grave polmonare.

Dopo la fase iniziale della rianimazione fluidica (3 ore) Se i segni dello shock sono scomparsi non c'è necessità di continuare l'espansione di volume. Se lo shock persiste, è necessario predire la risposta ai fluidi prima di decidere di continuare l'infusione dei fluidi per prevenire il sovraccarico di fluidi nei pazienti che non rispondono ai fluidi, che rappresentano circa la metà della popolazione dei pazienti critici [108].

Pazienti con ARDS > La somministrazione dei fluidi è logica solo nei pazienti che rispondono positivamente ai fluidi, mentre opzioni alternative dovrebbero essere scelte nel caso i pazienti non rispondano. Tuttavia, anche nei pazienti che rispondono ai fluidi, il rapporto beneficio/rischio di continuare la terapia con fluidi dovrebbe essere attentamente valutato, specialmente in caso di associata ARDS (*Acute respiratory distress syndrome*). In quest'ultimo caso, il monitoraggio della portata cardiaca anche mediante la termodiluizione transpolmonare potrebbe essere un'interessante tecnica di monitoraggio poiché essa permette anche la misura dell'acqua polmonare extravascolare (EVLW) e l'indice di permeabilità vascolare polmonare (PVPI) [109]. Ambedue sono indicatori del rischio di somministrazione di fluidi e sono fattori indipendenti che predicono la mortalità nell'ARD [110]. La pressione di occlusione dell'arteria polmonare misurata con un catetere nel cuore destro potrebbe essere una alternativa [111].

Ipotensione dovuta a un tono vascolare depresso > Se l'ipotensione è principalmente dovuta ad un tono vascolare depresso, persino quando l'ipovolemia non è stata ancora risolta [98] [112], dovrebbe essere avviata la somministrazione di noradrenalina. Una bassa pressione arteriosa diastolica, specialmente nei pazienti con tachicardia, è un modo semplice per identificare tale situazione [74]. La noradrenalina ha il vantaggio di aumentare la portata cardiaca se iniziata precocemente [114], redistribuendo il sangue venoso dal volume "unstressed" al volume "stressed" [111].

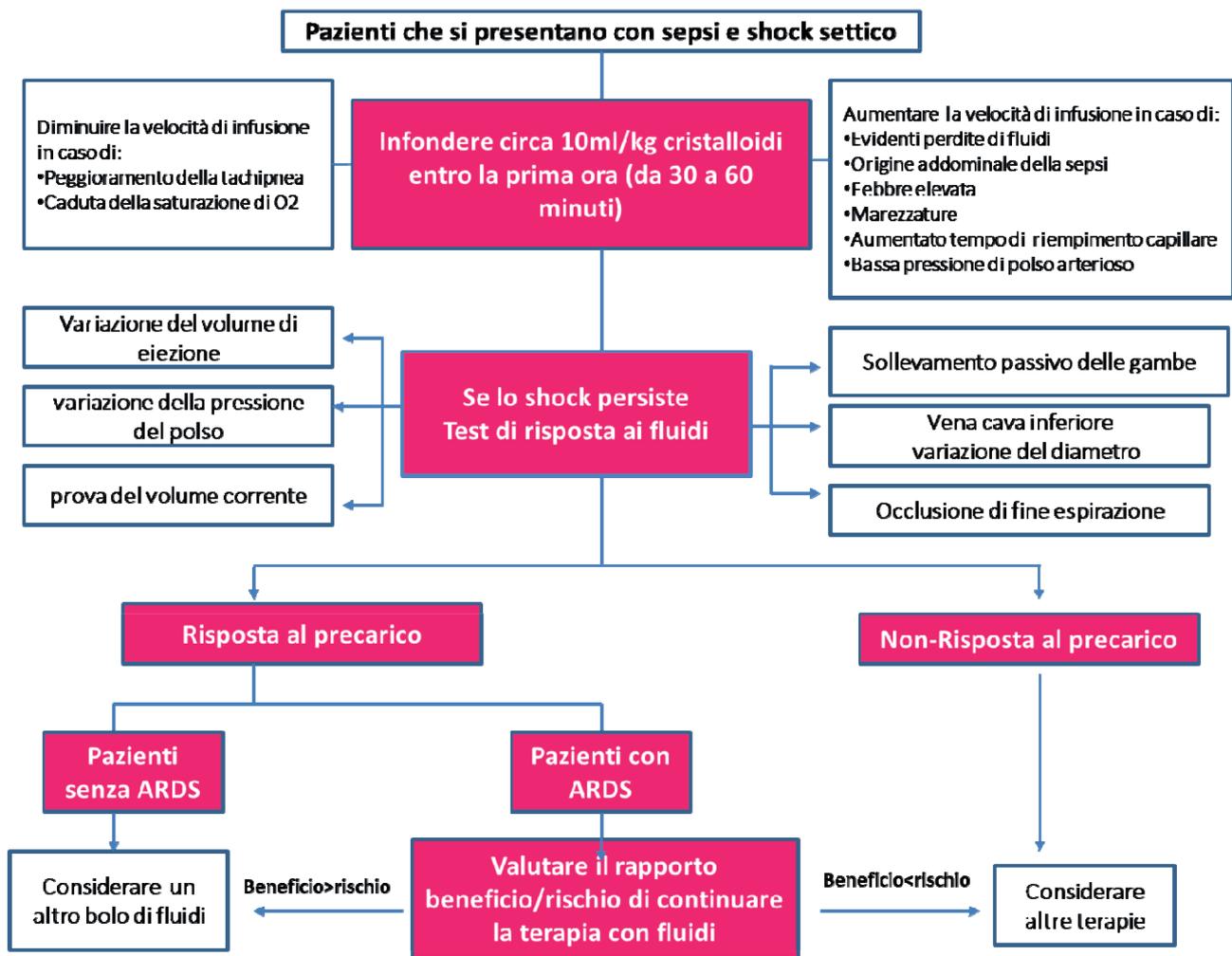


Figura 10 - Algoritmo per la rianimazione con fluidi

Si sottolinea, inoltre, che la precoce somministrazione di noradrenalina potrebbe prevenire il sovraccarico di fluidi [116]. Nei pazienti con sepsi e shock settico piuttosto che seguire algoritmi terapeutici predefiniti, è molto più ragionevole individualizzare la rianimazione fluidica per prevenire il danno prodotto dal sovraccarico di fluidi.

Qual è l'approccio ottimale per la selezione, il dosaggio e l'escalation della terapia vasopressoria?

Nei pazienti con shock, la noradrenalina si è dimostrata essere una scelta vasopressoria superiore se paragonata alla dopamina [117]. L'adrenalina può essere considerata come vasopressore sostituto quando è richiesta una azione inotropica. Come vasopressore non catecolaminico, la vasopressina si è dimostrata sicura come agente aggiuntivo alla noradrenalina con un potenziale di miglioramento riscontrato in un sottogruppo di pazienti con shock settico meno grave [118]. Come agente primario la vasopressina è stata confrontata con la noradrenalina. Rispetto a quest'ultima, non ha fatto registrare differenze riguardo alla lesione renale acuta e non ha confermato effetti benefici in pazienti con shock settico di minore gravità [119]. Più recentemente, l'angiotensina II ha dimostrato efficacia nel far salire la Pressione arteriosa media (MAP) ma gli effetti sull'*outcome* sono ancora da dimostrare [120]. Di contro, è stato dimostrato che l'inibizione non selettiva della Ossido nitrico sintasi (NOS) aumentava la mortalità [121], mettendo in luce che la valutazione dei vasopressori non dovrebbe solo basarsi sui suoi effetti emodinamici. Infine, un target più alto di MAP non si è dimostrato essere di beneficio nei pazienti con shock settico, anche se in un sottogruppo di pazienti con grave ipertensione di base, un target di più alta MAP era associato con un minore bisogno di terapia sostitutiva della funzione renale (RRT) [122].

Sulla base dell'analisi della letteratura, è possibile rilevare la tendenza ad usare i vasopressori più precocemente rispetto al passato. È possibile elencare 5 buone ragioni per usare precocemente i vasopressori in caso di shock settico.

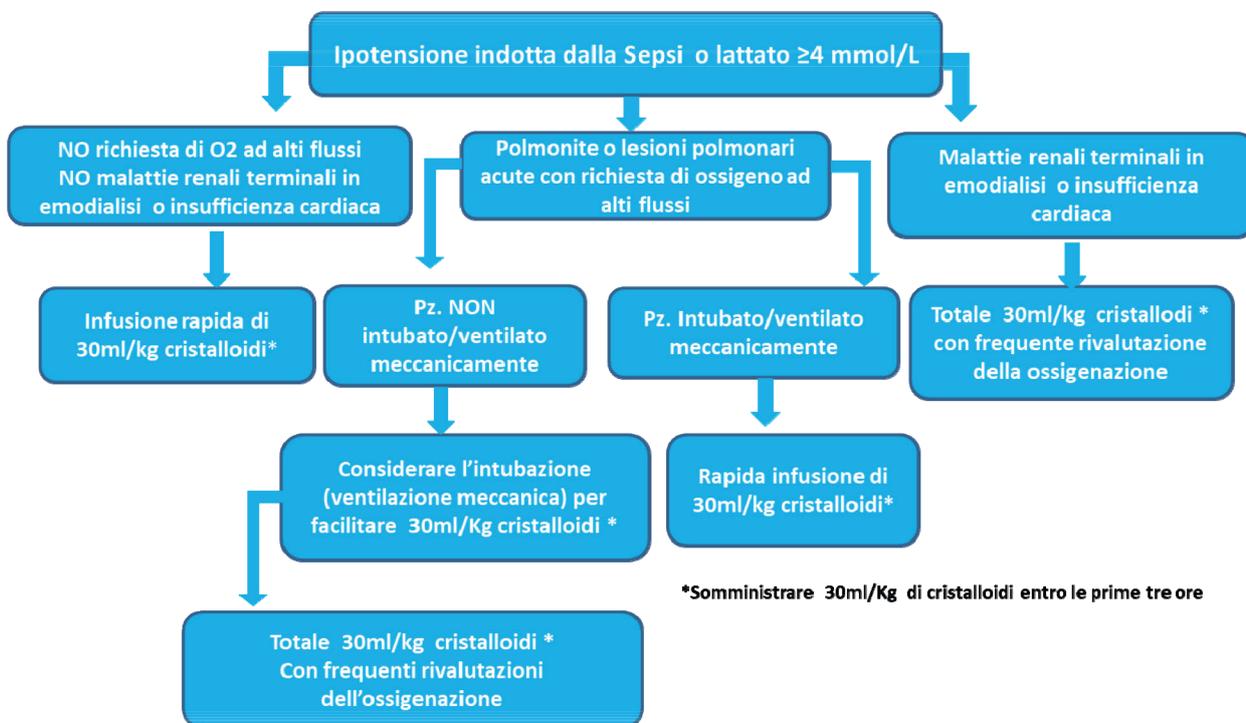
I	la durata e il grado dell'ipotensione sono associate con un aumento di mortalità
II	l'inizio ritardato dei vasopressori è associato con una aumentata mortalità
III	la precoce somministrazione di norepinefrina aumenta la portata cardiaca aumentando il precarico
IV	la precoce somministrazione di norepinefrina nei pazienti gravemente ipotesizzati migliora la microcircolazione
V	la precoce somministrazione di norepinefrina previene il sovraccarico dannoso di fluidi

Tabella 28 - Le cinque ragioni per l'uso precoce dei vasopressori in caso di shock settico

Una pressione arteriosa diastolica bassa è un indicatore di un tono vascolare depresso: è un modo semplice per identificare quali pazienti possano essere eleggibili ad un trattamento precoce con noradrenalina

Negli ultimi venti anni di ricerca sullo shock settico il tipo degli obiettivi di studiati è stato soggetto a molte variazioni, rendendo difficile una valutazione coerente dell'uso dei diversi vasopressori. Gli studi hanno osservato dosaggi, strategie di rianimazione, obiettivi clinici e strategie di incremento dell'intensità della terapia differenti. Manca cioè una cornice comune per lo studio dei vasopressori. Infatti, le attuali raccomandazioni che sostengono l'uso dei vasopressori per mantenere la MAP a 65mmHg si basano solo su dati osservazionali. Molte domande essenziali rimangono ancora aperte; ad esempio, è necessario un approccio terapeutico che paragona una catecolamina (norepinefrina) ad una non catecolamina (vasopressina, angiotensina II) per far salire la MAP e migliorare la sopravvivenza. Inoltre, necessita di essere più a fondo valutato il ruolo dell'epinefrina come un agente di seconda linea. I sottogruppi di pazienti dovrebbero essere meglio valutati (insufficienza cardiaca, ipertensione essenziale) osservando quei pazienti che soffrono eventi avversi generati dall'ipotensione così come quelli che soffrono eventi avversi della terapia vasopressoria (aritmie e lesione renale acuta).

**Linee guida SSC 2016 –BUONE PRATICHE (Best practice statements- BPS)
Tecniche di prova con i fluidi – *fluid challenge*, frequente rivalutazione dello stato emodinamico, ulteriore rivalutazione emodinamica**

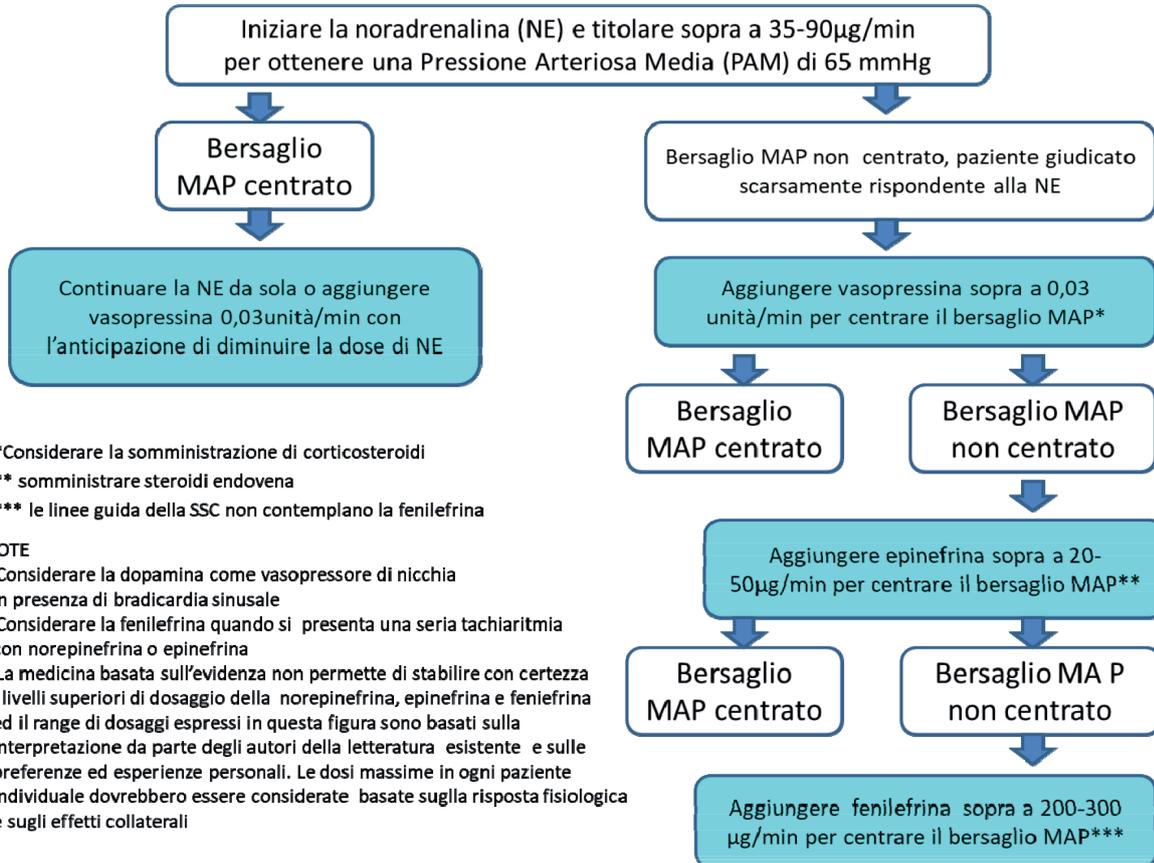


Continuare a bilanciare la rianimazione fluidica e la dose di vasopressori con attenzione al mantenimento della perfusione tissutale e a minimizzare l'edema interstiziale

Implementare le combinazioni di monitoraggio emodinamico (risposta della pressione sanguigna, della frequenza cardiaca; output urinario; ECHO cardiotoracico; CVP, ScvO₂; variazione di pressione pulsatoria; normalizzazione della clearance del lattato) alle misure dinamiche (risposta di flusso al bolo di fluidi o PLR) per aiutare nelle ulteriori scelte di rianimazione che possono includere fluidi aggiuntivi o terapia inotropica

Considerare la rianimazione con albumina quando sono richiesti grandi volumi di cristalloidi per mantenere il volume intravascolare

Linee guida SSC 2016 –BUONE PRATICHE (Best practice statements- BPS)
Uso dei vasopressori nello shock settico dell'adulto
(con guida per la somministrazione di steroidi)



Approccio pragmatico al management della sepsi e dello shock settico usando tecniche non invasive in pazienti che respirano spontaneamente	
Parametri	Possibile implicazione clinica
Pressione Sanguigna	
MAP \geq 65 mmHg e diuresi \geq 0.5ml/kg/h	Titolare la rianimazione coerentemente
Ecografia vena cava inferiore e polmone	
$\varnothing < 1$ cm, Vena Cava Index (VCI) \geq 40% e assenza di linee B	Risponde ai fluidi
$1 < \varnothing < 2,5$ cm	Indeterminato
$\varnothing > 2.5$ cm e VCI $<$ 40% e presenza di linee B	Non risponde ai fluidi
Ecocardiografia	
Disfunzione ventricolare sinistra/destra	Inotropi
Funzione ventricolare sinistra /destra normale	Vasocostrittori
Lattato	
Clearance del Lattato	Titolare la rianimazione coerentemente

VCI= \varnothing massimo vena cava inferiore - \varnothing minimo vena cava inferiore / \varnothing massimo vena cava inferiore x 100
Clearance del lattato 10% or più misurando il lattato in 2 determinazioni entro le prime 6 ore della rianimazione

Mearelli F. Sepsis outside Intensive Care Unit: the other side of the coin Infection 2015 ; 43:1-11

Tabella 29 – Tecniche non invasive in pazienti che respirano spontaneamente

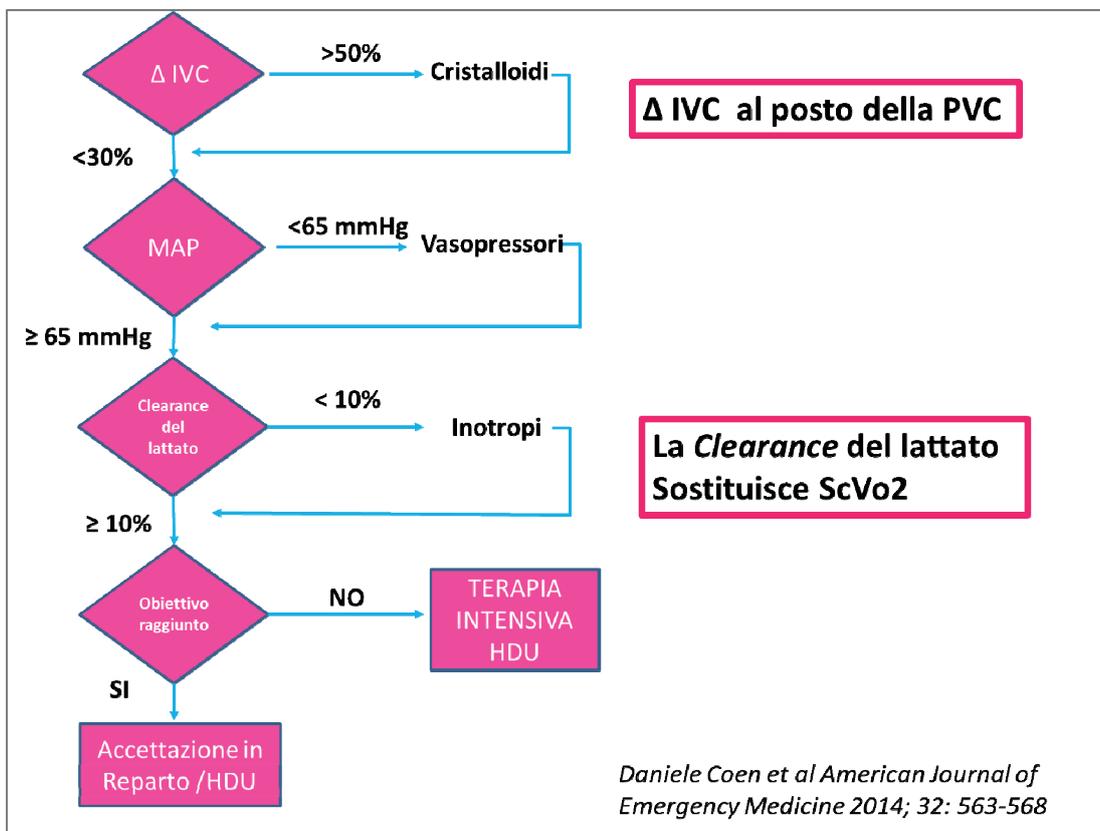


Tabella 30 - Approccio alla rianimazione basato su ecografia della vena cava inferiore e del polmone

3.8 Quando un paziente deve essere trasferito in Terapia intensiva?

È appropriato il trasferimento in un letto di terapia Intensiva da una HDU o da un reparto/PS tutte le volte che vi è **necessità immediata** di supporto e/o sostituzione di una o più funzioni vitali per insufficienza d'organo neurologica, cardiovascolare e respiratoria; è appropriato il trasferimento in terapia intensiva tutte le volte che vi è **necessità incombente** di supporto e/o sostituzione di una o più funzioni vitali, cioè situazioni cliniche che possono deteriorarsi in poche ore. È appropriato il trasferimento in un letto di terapia intensiva anche per necessità di trattamento sostitutivo minore di funzioni vitali evolvanti a rischio: esempio ventilazione non invasiva in pazienti affetti da insufficienza respiratoria acuta che necessita di trattamenti prolungati di NIV; tale situazione è ben diversa rispetto al paziente in svezzamento (*weaning*) respiratorio avanzato che necessita di brevi trial di NIV alternati a periodi sempre più prolungati di respiro spontaneo, oppure al paziente in edema polmonare che necessita di NIV contestualizzata al momento critico iniziale. Un **paziente settico** in deterioramento rapido dovrebbe imporre una consulenza intensivologica e/o un contatto con il TEM (Team emergenza medica) per valutare un eventuale trasferimento condiviso del paziente in un letto a maggiore intensità di cura. A tal riguardo, anche il diverso rapporto numero di letti/numero di infermieri è di assoluto rilievo.

3.9 Identificazione e controllo della fonte: il ruolo della Chirurgia e della Radiologia interventista

L'eradicazione del focolaio include tutte le azioni finalizzate al controllo di una fonte d'infezione e alla restituzione di un'ottimale funzionalità del sito anatomico infetto. Nello specifico:

- drenaggio di raccolte fluide infette
- *debridement* di tessuto solido infetto
- rimozione di corpi estranei
- procedure chirurgiche definitive per correggere alterazioni anatomiche che alimentano la contaminazione microbica e per ristabilire una normale funzione d'organo

Le infezioni intra-addominali e di cute e tessuti molli rappresentano i siti anatomici nei quali una eradicazione rapida appare più fattibile: per tale motivo è maggiore la necessità di una precoce diagnosi. Rappresentano ulteriori infezioni aggredibili quelle catetere-correlate, le infezioni urinarie, quelle toraciche e quelle correlate a dispositivi impiantabili. Pertanto, l'azione prioritaria per una corretta e definitiva eradicazione del focolaio è la sua identificazione. È d'obbligo attivare le risorse di *imaging* (vedi di seguito: punti 7 e 8) e il personale sanitario dedicato (radiologo interventista e chirurgo) al fine di ottenere una specifica diagnosi anatomica dell'infezione. La collaborazione dei professionisti durante l'esecuzione dell'indagine diagnostica permetterà:

- di confermare o escludere il più rapidamente possibile la necessità di intervenire per eradicare il focolaio
- di selezionare la procedura meno invasiva (a parità di efficacia) in caso di identificazione
- di rivalutare il paziente con gli altri professionisti in caso di:
 - mancata identificazione
 - conferma della presenza di focolaio in assenza di indicazione alla eradicazione "meccanica" (per es. polmonite senza versamento)

Nel momento in cui la diagnosi è accertata e condivisa, la procedura o le procedure richieste per l'eradicazione devono essere implementate quanto più velocemente possibile in relazione alle variabili cliniche e logistiche. L'invasività e la modalità di controllo del focolaio d'infezione guidano la scelta della procedura, per la quale sono responsabili gli esecutori (radiologo interventista e chirurgo); in tale fase è cruciale l'integrazione dell'anestesista/rianimatore nel percorso decisionale per stabilire:

- fattibilità della procedura
- setting e eventuale spostamento del paziente (per es. drenaggio TC guidato vs drenaggio ecoguidato)
- tempi e modalità di esecuzione della procedura in relazione al quadro clinico

La tempestività della diagnosi, la condivisione dell'individuazione del focolaio e la selezione della procedura permettono di ottenere l'eradicazione.

Identificazione ed eradicazione del focolaio

Tutti i pazienti con sepsi e shock settico nei quali è dimostrata la presenza di un focolaio potenzialmente eradicabile e responsabile del quadro clinico devono essere sottoposti a procedure volte all'eradicazione del focolaio (drenaggio, asportazione, rimozione dei presidi-dispositivi). Sono raccomandate le manovre a minor invasività e a minor impatto sistemico, rimandando il trattamento definitivo alla fase di raggiunta stabilizzazione delle funzioni vitali

Attività	Operatori	Strumenti e strutture	Formazione, procedure e routine
Eradicazione focolaio	Radiologo, Radiologo Interventista, Chirurgo, Anestesista Rianimatore, Medico responsabile (chiunque abbia in carico il paziente, incluso il Medico di Medicina Generale), Infermieri (dei diversi reparti, auspicabile individuare singoli professionisti da istruire e collegare al gruppo di lavoro per avere penetrazione capillare della cultura "lotta alla sepsi")	Ecografo (anche portatile) TC (se prescritto, se il paziente è trasportabile) Kit da drenaggio + set per colture ed eventuale citologia	Linee guida (una, semplice, univoca). Manuale operativo attivazione urgenza/emergenza sepsi. Algoritmo decisionale per rimozione di device e colture. Algoritmo decisionale (generale e per singola patologia). Report clinico (per singolo paziente- finalizzato all'analisi del percorso). Documento raccolta bibliografica (aggiornare ogni 6 mesi). Supporto informatico (database). Sistema di refertazione/comunicazione/consulenze rapido, immediato per ridurre ritardo operativo.
	Operatori	Strumenti e strutture	Formazione, procedure e routine
	Creazione gruppo lavoro: stesura report, revisione dei casi, analisi di esito. L'eradicazione del focolaio può rendersi necessaria in qualsiasi setting (il paziente può giungere dal domicilio o dallo studio del MMG), livello di allerta deve essere massimo (necessità di comunicazione costante anche con PS e 118)	Sala operatoria dedicata (urgenza/emergenza), auspicabile uso video laparoscopia diagnostica (anche a letto del paziente- se in rianimazione, intubato). Grafici su cartella clinica con informazioni riassuntive del paziente (biochimica, parametri, EGA, D-dimero, piastrine, PT e PTT)	Report clinico (per singolo paziente- finalizzato all'analisi del percorso). Documento raccolta bibliografica (aggiornare ogni 6 mesi). Supporto informatico (database). Sistema di refertazione/comunicazione/consulenze rapido, immediato per ridurre ritardo operativo.

Tabella 31 – Approccio di sistema all'eradicazione e all'identificazione del focolaio infettivo

3.10 Ossigeno terapia

La sepsi è legata alla risposta infiammatoria sistemica dell'organismo all'infezione. Alterazioni emodinamiche e l'insufficienza respiratoria possono portare ad una scarsa ossigenazione dei tessuti. Somministrare O2 terapia ad alti flussi può aiutare a prevenire l'acidosi metabolica e a mantenere un metabolismo aerobio. Somministrare O2 supplementare è parte integrante del trattamento della sepsi (linee Guida NICE e *Sepsis six*) [123] [46]. Non esistono in letteratura evidenze a supporto di un'ossigenoterapia volta ad ottenere una "super ossigenazione" e la raccomandazione è la seguente: "somministrare ossigeno in modo da ottenere una SaO2 di 94-98% in pazienti adulti o 88-92% nei pazienti a rischio di insufficienza respiratoria ipercapnica"

Somministrazione di ossigeno

La somministrazione di ossigeno supplementare contribuisce a migliorare il trasporto di ossigeno, correggendo la desaturazione arteriosa. L'obiettivo del trattamento è di avere una saturazione arteriosa in O₂>94%. La somministrazione di O₂ può causare depressione respiratoria in particolari condizioni.

Attività	Operatori	Strumenti e strutture	Formazione, procedure e routine
Somministrare ossigeno terapia	Identificare gli attori responsabili della somministrazione di O ₂ Personale sanitario emergenza territoriale Infermieri e medici del DEU	Predisporre un pannello sepsi di azioni da effettuare all'arrivo in DEU che preveda la somministrazione di O ₂ dopo esecuzione di EGA	Produrre uno specifico protocollo con una matrice di responsabilità definita

Tabella 32 – Approccio di sistema alla somministrazione di ossigeno

3.11 Esami colturali

Per conoscere l'eziologia microbica della sepsi e le caratteristiche di suscettibilità ai farmaci antimicrobici del germe coinvolto sono indispensabili gli esami microbiologici che, per essere efficaci, devono essere eseguiti su campioni prelevati in modo corretto. Il numero di campioni da prelevare varia da un minimo di due coppie di flaconi (un flacone per aerobi ed uno per anaerobi per ciascuna coppia) prelevate da siti diversi, a tre, per ottimizzare la sensibilità dell'indagine [124] (che aumenta di circa il 30% per ciascuna coppia di flaconi), o anche più di tre, se si è in presenza di accessi vascolari multipli (una coppia di flaconi da ciascun accesso). Variare il sito di prelievo, infatti, aumenta la possibilità di intercettare il germe dal torrente circolatorio e permette anche di stabilire se la sorgente dell'infezione sia proprio un catetere. I prelievi vanno eseguiti immediatamente, quando vi sia sospetto di sepsi, prima della somministrazione della terapia antibiotica empirica e dando la precedenza ai flaconi per emocoltura rispetto alle provette per altri esami. Nel riquadro sottostante sono riportati i 7 passi con gli accorgimenti per l'esecuzione del prelievo [125,126].

La modalità di esecuzione di un'emocoltura può influenzare in maniera significativa la sensibilità dell'esame e il suo risultato, sia in termini di falsi-positivi per la contaminazione dei campioni che di falsi-negativi per un prelievo di sangue insufficiente. L'intera procedura DEVE essere attentamente standardizzata e registrata. La qualità del risultato è garantita dal rispetto dei 7 elementi di seguito elencati.

1. Timing del prelievo

Le emocolture devono essere eseguite immediatamente, al riconoscimento o al sospetto di sepsi, senza aspettare il picco febbrile né la comparsa di brivido e, comunque, prima di iniziare la terapia antibiotica. La venipuntura da vena periferica rimane la scelta da preferire per ridurre la contaminazione.

2. Quantità di flaconi da prelevare

Il volume di sangue messo in coltura è la variabile più importante per migliorare la sensibilità del prelievo. Le raccomandazioni indicano 2/3 set di emocolture. Nell'adulto è sconsigliata l'esecuzione di un unico set perché l'interpretazione dell'unico risultato positivo potrebbe essere controversa: si tratta di infezione o di contaminazione al momento del prelievo? In caso di sospetta batteriemia da CVC effettuare anche un set da vena centrale contestualmente a prelievo da periferica.

3. Volume di sangue da prelevare

In generale viene raccomandato di immettere 8 ml di sangue per flacone senza superare i 10 ml. In caso di problemi al patrimonio venoso la quantità di sangue non dovrebbe essere inferiore a 5 ml. Non sono consigliate quantità superiori ai 10 ml per l'aumento del rischio di risultati falsi positivi. Il mantenimento dei flaconi in posizione verticale rappresenta un utile metodo per assicurare che venga inoculata la giusta quantità di sangue.

4. Sequenza di riempimento dei flaconi

Se si utilizza sistema vacutainer® è necessario prima riempire il flacone per aerobi e poi quello per anaerobi per evitare che l'aria presente nel raccordo venga introdotta nel campione.

5. Tempo tra un prelievo e l'altro

La consuetudine di far trascorrere 30 minuti tra un prelievo e l'altro è arbitraria, se c'è bisogno di iniziare la terapia empirica i prelievi possono essere effettuati anche a distanza di 5-10 minuti oppure prelevare l'intero volume di sangue per riempire 4-6 flaconi in un unico prelievo (*single-sampling strategy*). Questa tecnica permette di ridurre il numero di prelievi, limitare il carico di lavoro, ridurre il rischio biologico per gli operatori e il disagio per i pazienti. Solo in caso di endocardite è preferibile effettuare i prelievi a distanza di 30-60 minuti (per documentare la batteriemia continua) e, in caso di negatività, altri 3 set dopo 24h.

6. Modalità di prelievo, antisepsi della cute e disinfezione del tappo del flacone

Per l'esecuzione del prelievo è importante:

- a. eseguire una accurata igiene delle mani
- b. indossare guanti puliti (sterili, se necessario palpare la sede del prelievo dopo l'antisepsi) e i dispositivi di barriera come indicato dalle precauzioni standard
- c. effettuare l'antisepsi con clorexidina al 2% in alcool isopropilico al 70% (in alternativa, iodopovidone al 10% in soluzione alcolica)
- d. rispettare i tempi di contatto (in genere 30 secondi per la clorexidina e oltre i 2 minuti per lo iodopovidone) e i tempi di asciugatura del prodotto sulla cute
- e. applicare antisettico con tecnica "*back and forth, side to side*" preferibilmente con applicatore monouso sterile
- f. eseguire il prelievo rispettando la tecnica asettica
- g. disinfettare diaframma di gomma dei flaconi con etanolo al 70% o alcool isopropilico e lasciarlo asciugare prima di inoculare il sangue.

7. Conservazione e trasporto

L'invio dei flaconi in laboratorio deve avvenire il prima possibile. In alternativa, mantenere i flaconi a temperatura ambiente sino all'invio. Per ulteriori dettagli sulla conservazione del campione, informarsi presso il servizio di Microbiologia cui devono essere inviati.

Più ampia documentazione sul prelievo per emocoltura è disponibile nel documento "Infezioni del torrente circolatorio" curato da GLIPaC [125]. Se esiste il sospetto di quale possa essere l'origine dell'infezione, è opportuno prelevare subito, prima della somministrazione degli antibiotici, anche un campione relativo a questa sede, abbreviando così i tempi della diagnosi di laboratorio e della bonifica del focolaio. Nel caso di sepsi catetere-correlata, saranno rivelatori i tempi di positività delle emocolture prelevate dal catetere, più precoci di almeno due ore, rispetto a quelle da vena periferica.

Esami colturali

Devono essere previste specifiche istruzioni operative per l'effettuazione degli esami colturali comprese le modalità di raccolta, conservazione, invio da parte dei reparti di accettazione, elaborazione e comunicazione del risultato e dei valori critici da parte del laboratorio che deve essere garantita anche nel caso di un successivo trasferimento del paziente ad altro reparto. In particolare devono essere raccolti non meno di 2 set completi per emocultura; se l'accettazione dei campioni non è garantita 7 giorni su 7 devono essere definite le adeguate modalità di conservazione. Da valutare l'uso di tecnologie che riducano i tempi di risposta.

Attività	Operatori	Strumenti e strutture	Formazione, procedure e routine
Prelievo campione per esami colturali	<p>Identificare gli attori responsabili delle tre fasi dell'esame colturale (fase pre-analitica, analitica, post-analitica).</p> <p>Attivare un gruppo di lavoro multidisciplinare rappresentativo dei componenti responsabili delle tre fasi dell'esame colturale per definire gli standard di prelievo, conservazione e trasporto dei campioni colturali. Coinvolgere i servizi esternalizzati quando intervengono nel processo di trasporto e/o conservazione dei campioni colturali</p>	<p>Rendere consultabile attraverso sistemi informatici e/o cartacei il protocollo e le specifiche istruzioni operative per l'effettuazione degli esami colturali</p> <p>Un pannello sepsi per la richiesta semplificata di tutti gli esami ematochimici suggeriti dal percorso diagnostico</p> <p>Disponibilità di tecnologie per la diagnosi microbiologica rapida (identificazione rapida, con sistemi molecolari o spettrometria di massa MALDI-TOF, antibiogrammi rapidi fenotipici, test molecolari per la ricerca di geni di resistenza, come ad es. Verigene, Cepheid, Biofire, Pheno..)</p>	<p>Produrre uno specifico protocollo con una matrice di responsabilità definita</p> <p>Produrre una rappresentazione grafica semplice delle singole istruzioni operative per ogni esame colturale</p> <p>Produrre uno schema che identifichi in base al sospetto di focolaio infettivo, i corrispettivi esami colturali da effettuare</p> <p>Predisporre un progetto formativo per l'implementazione delle istruzioni operative</p> <p>Definire gli obiettivi del progetto formativo in relazione alla percentuale di coinvolgimento delle categorie professionali</p> <p>Individuare degli indicatori per monitorare la qualità di tutte le fasi dell'indagine microbiologica</p>

Tabella 33 – Approccio di sistema al prelievo di colture

3.11.1 Comunicazione degli esiti degli esami microbiologici

Questo aspetto è cruciale per l'intervento terapeutico tempestivo, e tuttavia è successivo a due eventi generatori: il primo è la comunicazione *tout court* tra clinico e microbiologo, indispensabile da un lato a informare il laboratorio di microbiologia delle necessità prioritarie di notizie ed azioni inerenti il paziente critico, dall'altro a suscitare l'attenzione, sulla base di riscontri diagnostici di laboratorio, su pazienti che, se già non lo sono, potrebbero diventare critici. Il secondo evento è la possibilità di eseguire accertamenti diagnostici rapidi ed affidabili, scelti sulla base delle notizie cliniche e degli esiti già accertati. Chi ha in cura il paziente deve sapere cosa può chiedere, e per questo si può ricorrere, ove necessario, alla adeguata formazione e informazione, ma deve anche saper utilizzare i dati ricevuti ed adeguare efficacemente le misure di cura. Il dialogo può guidare alla scoperta di campioni diversi dalle emocolture e con positività già manifesta che indirizzano ad appurare anche la sorgente dell'infezione. Non possono esserci regole prestabilite sugli accertamenti microbiologici rapidi, poiché la strategia diagnostica ottimale va stabilita caso per caso, donde la necessità della *stewardship* diagnostica. Alcune informazioni di massima sui tipi di test eseguibili e sui tempi di esecuzione sono riassunti nella tabella seguente:

Tipo di esame	Tempo di attesa per il risultato
Esame microscopico-identificazione rapida di specie	30-60 minuti
Ricerca determinanti genetici di resistenza ad antibiotici	60 minuti
Antibiogramma fenotipico (risultati in SIR e/o MIC)	3-5-6-8 ore, secondo il metodo
Identificazione da coltura (metodo di riferimento)	12-24 ore (*)
Antibiogramma da coltura (metodo di riferimento)	36-48 ore (*)
Il tempo di positività varia in base a diversi parametri; nel caso di prelievi raccolti in modo corretto e di pazienti non trattati con terapia antibiotica, il tempo di positività dipende precipuamente dal tempo di generazione del microorganismo presente e varia da 2-3 a 24 ore per i germi più comunemente responsabili di batteriemia.	
Esami eseguibili a partire della positività dell'emocoltura (*)	

Tabella 34 – Tempi di attesa per tipologia di esame

Nella tabella sovrastante i tempi riportati per l'identificazione da coltura e per l'antibiogramma eseguiti secondo i metodi di riferimento sono contrassegnati dal segno (*); la variabilità indicata in questo caso non è da riferirsi tanto alla metodica adottata in un certo laboratorio, quanto all'orario di attività del laboratorio stesso. I laboratori specialistici di Microbiologia, infatti, non hanno, nella nostra Regione, l'esercizio sulle 24 ore o nei giorni festivi, cosa che ne mutila l'efficacia nei casi di sepsi e shock settico, provocando l'aumento della mortalità dei pazienti [127]. Va sottolineato come anche i test rapidi, pur ottenibili in tempi estremamente ridotti, parimenti non vengono eseguiti nei periodi di inattività. Per quanto attiene alle modalità di comunicazione, è opportuno che queste siano ridondanti: l'avviso telefonico deve essere confermato dal ricevente, ripetendo quanto comunicato dal laboratorio, il laboratorio deve essere in grado di produrre referti parziali (ad esempio, con la sola identificazione del microorganismo, o con il solo risultato dell'esame microscopico), l'implementazione di messaggi di *alert* in caso di isolamento di germi sentinella o di riscontro di particolari meccanismi di resistenza agli antibiotici e il loro invio ai referenti del reparto, del controllo infezioni, del rischio clinico etc., rappresentano strumenti di maggiore sicurezza nel recapito di informazioni potenzialmente cruciali per la salute del paziente.

3.12 Monitorare la diuresi

Monitorare la diuresi			
In tutti i pazienti con sepsi deve essere monitorata la diuresi, anche mediante posizionamento di catetere vescicale (CV) se il paziente non è in grado di urinare spontaneamente.			
Attività	Operatori	Strumenti e strutture	Formazione, procedure e routine
Posizionamento del Catetere vescicale (CV)	Il personale che inserisce e gestisce il CV e che esegue il monitoraggio della diuresi deve essere qualificato, adeguatamente formato e aggiornato periodicamente	Kit per inserimento catetere vescicale sterile Catetere vescicale sterile Identificare gli strumenti per garantire il monitoraggio orario della diuresi. Definire uno strumento (cartaceo o informatico) per registrare il monitoraggio della diuresi	Definire un 'bundle' ⁴ per la prevenzione delle infezioni da CV Predisporre una procedura per il monitoraggio orario della diuresi

Tabella 35 – Approccio di sistema al monitoraggio della diuresi

⁴ Il bundle è un insieme contenuto di pratiche evidence-based che, applicate congiuntamente e in modo adeguato, migliorano la qualità e l'esito dei processi con un effetto maggiore di quello che le stesse determinerebbero se fossero attuate separatamente.

3.13 Misurazione seriata della Procalcitonina (PCT) e dosaggio dei lattati

Per approfondire il ruolo della PCT nell'ambito delle tre stewardship e del bioscore rimandiamo alla sezione 2.4 e 2.5. La PCT anticipa la produzione di calcitonina (di cui è il pre-ormone) ed è diffusamente prodotta da organi e tessuti, in caso di sepsi. Le caratteristiche presentate di seguito conferiscono alla PCT il ruolo di marcatore delle sepsi batteriche. Durante la fase acuta della sepsi, la produzione di PCT è massiva. Inoltre, esiste una correlazione fra i picchi di produzione di PCT in seguito ad un insulto batterico e l'intensità della stimolazione. La PCT ha una breve emivita (24h) ed i livelli decadono rapidamente dopo la fine dello stimolo. Ciò rende la PCT un indicatore di infezioni batteriche utile anche nella fase decisionale in merito al decremento della terapia antibiotica. Nei differenti setting clinici l'uso della PCT può essere descritto come segue [128]:

DEA-PS	La PCT dovrebbe essere impiegata per differenziare fra infezioni batteriche e non. La PCT dovrebbe essere fra gli esami disponibili al laboratorio di biochimica clinica in urgenza/emergenza.
Reparto (area medica, malattie infettive)	In pazienti non critici ricoverati in medicina o in malattie infettive la PCT dovrebbe essere applicata nella diagnosi di infezioni batteriche che potrebbero necessitare di un trattamento antibiotico tempestivo. Nei pazienti con polmonite di comunità che non rientra nei criteri di sepsi o di shock settico la PCT può essere impiegata come indicatore di un esito sfavorevole.
Terapia intensiva o paziente critico	Nella Medicina in area critica la PCT dovrebbe essere impiegata per identificare i pazienti che necessitano di terapia antibiotica immediata. Inoltre, la PCT dovrebbe essere usata per identificare i pazienti con diagnosi sfavorevole. In questa evenienza il trend della PCT deve essere considerato nella sua traiettoria temporale. L'intervallo di tempo fra due campioni consecutivi dovrebbe essere adattato ai diversi scenari clinici.
Paziente chirurgico con infezione intra-addominale	Nei pazienti con infezione intra-addominale la PCT dovrebbe essere impiegata per guidare la durata del trattamento antibiotico anche in presenza di un sospetto di peritonite postoperatoria. Al contrario, in pazienti post-chirurgici con infezione intra-addominale un trend di PCT in peggioramento (ossia, in aumento) dovrebbe essere usato per considerare la necessità di un intervento.

Nei pazienti con infezione sospetta o certa e screening positivo per alto rischio (ovvero qSOFA ≥ 2 o NEWS $\geq 5-7$) o con disfunzione d'organo (SOFA score ≥ 2) si suggerisce la valutazione della concentrazione ematica di lattato anche qualora non sia presente ipotensione refrattaria ai fluidi per identificare l'eventuale presenza di una condizione di ipoperfusione.

La misurazione dei lattati è consigliata in quanto consente di identificare precocemente una condizione di ipoperfusione tissutale, caratterizzata dall'attivazione della glicolisi anaerobia, anche in pazienti non ancora ipotesi; anche se un'elevata lattatemia non può essere considerata uno specifico marker di disfunzione cellulare in corso di sepsi/shock settico è comunque un importante e indipendente fattore prognostico negativo per i pazienti e livelli sierici iniziali di lattato intermedi o elevati sono indipendentemente associati alla mortalità dei pazienti con sepsi.

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

Gli attuali criteri per definire una condizione di shock settico sono, come già ricordato, un'ipotensione refrattaria ai fluidi con necessità di somministrare vasopressori per mantenere una pressione media ≥ 65 mmHg e il riscontro di livelli di lattato sierici > 2 mmol/l. Si è scelto questo *cut-off* perché rappresenta il più basso livello di lattato a risultare associato, nei pazienti con sepsi o shock settico, ad un aumentato rischio di morte. Vista la correlazione tra livelli di lattato e rischio di morte ospedaliera dei pazienti è raccomandata una misurazione seriata di questo parametro allo scopo di monitorare il paziente, valutare la risposta alla terapia e guidare sue eventuali modificazioni. Jansen e colleghi hanno mostrato come un protocollo di trattamento diretto a ridurre i livelli di lattato del 20% entro 2 ore dall'ammissione in Terapia Intensiva abbia consentito di ridurre significativamente la mortalità ospedaliera nonostante la clearance del lattato, nei pazienti trattati con questo

protocollo, non sia stata più rapida che nel gruppo di controllo. Anche la valutazione della clearance dei lattati in corso di trattamento sembra un utile fattore predittivo di sopravvivenza dei pazienti: una clearance rapida appare fortemente associata a sopravvivenza dei pazienti. Al contrario, valori persistentemente elevati di lattato e, quindi, bassa clearance, si associano ad un outcome sfavorevole. Dal momento che la clearance del lattato è strettamente legata alla perfusione capillare può essere ritenuta un biomarker per valutare, anche se grossolanamente, la microcircolazione che risulta essere tipicamente compromessa nel paziente con shock settico.

3.14 Bioimmagini

L'utilizzo dell'ecografia bed side nella gestione del paziente con sepsi. Negli ultimi decenni l'ecografia *Point-of-care* (PoCUS) è diventata uno strumento diagnostico ampiamente utilizzato nel Dipartimento di Emergenza, perché può essere rapidamente eseguita al letto del paziente dal medico d'emergenza-urgenza ed è ormai univocamente considerata un'estensione dell'esame obiettivo, aggiungendo una valutazione anatomico-funzionale ai dati clinici. Ci sono in letteratura numerose evidenze che l'ecografia è fondamentale sia per la diagnosi di shock settico che per la ricerca ed il trattamento della sede di infezione, nonché per il monitoraggio emodinamico durante il trattamento [129,130,131].

Uso Di Bio-Immagini			
Devono essere elaborati percorsi diagnostici (bioimmagini) idonei per la formulazione della corretta diagnosi e degli interventi di trattamento. Devono essere verificate le effettive possibilità operative disponibili sull'arco delle 24 ore e definite le possibilità alternative. Devono essere identificate le possibili criticità con interventi correttivi. Devono essere definite le procedure relative all'assistenza al paziente durante le diverse fasi della diagnostica.			
Attività	Operatori	Strumenti e strutture	Formazione, procedure e routine
Esecuzione ECO	Medici di Medicina d'Urgenza, radiologi Per la ricerca del focolaio, la guida delle procedure invasive e il monitoraggio emodinamico	Ecografo portatile in PS e in terapia subintensiva	Linee guida (ad es. SIMEU) per la ricerca ed il trattamento del focolaio, la gestione emodinamica del paziente con shock settico Prevedere corsi di formazione per il personale medico del PS e <i>re-training</i> periodici Algoritmo decisionale per la ricerca del focolaio ed eventuale drenaggio Algoritmo di <i>management</i> emodinamico ecoguidato del paziente nelle prime fasi in PS

Tabella 36 – Approccio di sistema all'esecuzione di ECO

Monitoraggio del percorso e indicatori

Criteri di codifica in SDO per la sepsi e lo shock settico

I termini setticemia e sepsi NON sono sinonimi. A tal fine si precisa quanto segue:

Setticemia (O38): patologia sistemica dovuta alla presenza nel sangue di microrganismi patogeni o tossine. Le Setticemie sostenute da microrganismi (es. virus o criptococco) per i quali non sono previsti codici specifici, devono essere rappresentate dal codice O38.8- Altre forme di setticemia. La codifica di sepsi o shock settico è complessa in quanto avviene per mezzo dell' ICD-9-CM e va adattata alla nuova definizione di sepsi-3 [3]. È indispensabile che la documentazione clinica riportata in cartella sia chiara e tale da dare evidenza di questa patologia durante il ricovero. Di seguito faremo riferimento alla definizione di sepsi.

DEFINIZIONE SEPSIS-3 (2016): la sepsi è una disfunzione d'organo che mette in pericolo la vita causata da una disregolata risposta dell'ospite ad una infezione. Lo shock settico è l'evoluzione clinica della sepsi in cui profonde anomalie circolatorie, cellulari e metaboliche sono associate a un maggiore rischio di mortalità rispetto alla sola sepsi.

CODIFICHE ICD9 CM da riportare in SDO (DGR Toscana n. 773 del 9/7/2018)

Usare il codice 995.92 per la SEPSI (prima "SEPSI SEVERA") oppure codice 785.52 per SHOCK SETTICO. Inoltre specificare l'eziologia sottostante e indicare le eventuali insufficienze d'organo con le seguenti codifiche:

La sottostante infezione sistemica con i codici O38.XX

L'eventuale infezione localizzata (ad esempio 5695 ascesso intestinale, 041 SHIGELLA FLEXNERI)

Una o più insufficienze d'organo, ad esempio 5845 per insufficienza renale acuta. Dare precedenza a quella maggiormente legata alla diagnosi o procedura principale (vedi chirurgia)

CODICI DA **NON** USARE IN QUANTO ASPECIFICI O CONFONDENTI: codice 7907 BATTERIEMIA NON SPECIFICATA, codice 99590 SINDROME DA RISPOSTA INFIAMMATORIA SISTEMICA, NON SPECIFICATA, codice 99591 SEPSI

Il monitoraggio del percorso di assistenza alla sepsi: aspetti metodologici

La proposta si sviluppa partendo dal presupposto che sia necessario fornire metodi e strumenti applicabili nelle aziende per monitorare il percorso di cura dei pazienti con sospetto di sepsi e valutare la qualità dei servizi assistenziali.

Il *Centre for Medicare and Medicaid Service* negli USA ha introdotto nell'ottobre 2015, dopo anni di sperimentazioni, la valutazione di "compliance" al bundle sepsi. Partendo da un campione di schede di dimissione ospedaliera con diagnosi di sepsi, le strutture che partecipano al programma sono tenute a verificare l'adeguatezza del percorso di cura del paziente sulla base delle informazioni disponibili nelle cartelle cliniche. Questo sistema di misurazione è risultato efficace, valido e fattibile sebbene sia ancora da valutare la sua trasferibilità in un altro contesto, come quello italiano.

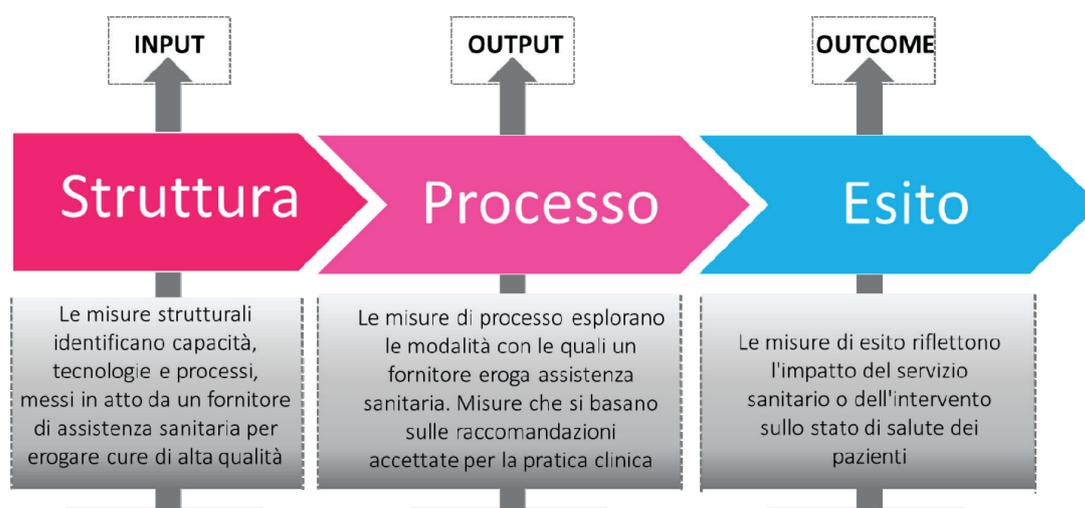
Il presupposto del monitoraggio è di avvalersi per quanto possibile dei **flussi informativi amministrativi** già disponibili; in particolare, i flussi dei dati del Pronto soccorso e la scheda di dimissione ospedaliera (SDO). Si pone pertanto il primo obiettivo di migliorare la codifica di questa patologia in questi flussi, al fine di ottenere stime dell'incidenza valide e precise. La SDO è da considerarsi una base indispensabile per la valutazione dei *trend*, per l'identificazione di sottopopolazioni differenti e per una misurazione della letalità. Gli interventi finalizzati a migliorare e a standardizzare la codifica della sepsi, e quindi a ridurre la variabilità dei profili di codifica tra le aziende, sono indispensabili per aumentare il valore delle fonti amministrative come strumento di sorveglianza epidemiologica e di iniziale *screening*. Non è opportuno usare tali dati per effettuare valutazioni comparative di ospedali sia in termini di incidenza che di mortalità, ma esclusivamente per valutare, nel tempo, la performance di ogni singolo ospedale.

Altra finalità da perseguire è promuovere **l'integrazione con altre fonti informative** (dati strutturati ottenuti con tecniche di *record linkage* dalla microbiologia e dal laboratorio analisi e dati testuali ottenuti con tecniche di *text mining* dal fascicolo sanitario elettronico) che potrebbe consentire di implementare con costi estremamente contenuti un efficace e tempestivo sistema di sorveglianza epidemiologica. L'obiettivo di questo monitoraggio non è produrre graduatorie o comparazioni.

Infine, si ritiene opportuno promuovere attività di **audit e feedback** informativi su casi selezionati con le fonti informative di sistema, al fine sia di verificare la qualità della codifica, sia di sottoporre a monitoraggio i percorsi di diagnosi e cura.

Proposta di indicatori di monitoraggio

Il monitoraggio del percorso è demandato alle aziende sanitarie, va pianificato al momento dell'implementazione del percorso stesso e deve essere effettuato con metodi e strumenti condivisi. Le misure da predisporre devono riguardare struttura, processo ed esito, secondo lo schema proposto di seguito.



Indicatori di struttura

L'atto formale di adesione al piano regionale di lotta alla sepsi consiste in:

- Definizione di un PDTA coerente con le linee di indirizzo del presente documento
- Formazione su protocolli operativi e codifica della sepsi in SDO
- Definizione dei setting appropriati di assistenza del paziente con sepsi e shock settico
- Accessibilità ad un servizio dedicato di microbiologia clinica

Indicatori di processo

- % prelievo di emocolture, procalcitonina, lattato, somministrazione di antibiotici e infusione fluidi in ricoveri con sepsi in diagnosi (Fonte: cartella di PS)
- % di *compliance* a bundle 6+1 (Fonte: audit & feedback)
- % di terapia antibiotica empirica appropriata (schemi proposti nel presente documento) (Fonte: cartella clinica)
- % terapia antibiotica mirata modulata sulla base dell'esito dell'esame microbiologico (Fonte: referto microbiologico – cartella clinica)

Indicatori di esito

- Rischio di morte a 30 giorni da episodio di sepsi o shock settico
- Solo per le terapie intensive: rischio di morte a 30 giorni *Risk adjusted* (Fonte: Prosafe)
- Rischio di riammissione a 30 giorni, 6 mesi e 1 anno da episodio di sepsi o shock settico
- Sopravvivenza ad un anno da episodio di sepsi o shock settico

Conclusioni e prossimi passi

Nella Regione Toscana, ormai da molti anni, almeno dal 2004, anno della prima edizione delle “Linee guida Internazionali per la diagnosi e il trattamento della sepsi e dello shock settico” della *Surviving Sepsis Campaign*, è in atto, a opera di clinici provenienti da differenti discipline, un processo di sensibilizzazione nei confronti di questa patologia e di strutturazione organizzativa del “Percorso sepsi”. Nei primi anni, dal 2004 al 2012, in cui si sono viste tre edizioni delle Linee guida della *Surviving Sepsis Campaign*, i portavoce di questa sensibilizzazione sono stati gli anestesisti rianimatori toscani aderenti alla SIAARTI ed al GIVITI (progetto Margherita e poi PROSAFE). Nel 2013, il Centro gestione rischio clinico e sicurezza del paziente della Regione Toscana (GRC) e l’Agenzia regionale di sanità Toscana (ARS) cominciano ad identificare le caratteristiche che deve avere il “Percorso sepsi” dalla Medicina territoriale sino all’ospedale. È questa infatti la prima grande novità espressa dal “Percorso sepsi toscano”: *voler intercettare la sepsi ovunque*. Nel territorio, con il coinvolgimento dei medici di famiglia e dell’emergenza extra-ospedaliera (118) ed in ospedale, con il coinvolgimento del personale sanitario di ogni setting (Pronto soccorso, Area medica e chirurgica, Ostetricia). In questo percorso la sepsi, come patologia tempo dipendente che mette in pericolo la vita, non è più solo competenza degli intensivisti, ma di tutto il personale sanitario. La sepsi e lo shock settico sono una emergenza sanitaria, perciò riguardano tutti: basti pensare che la sepsi da sola può inficiare i grandi progressi ottenuti dalla Medicina negli ultimi anni, come i trapianti o i trattamenti medici chirurgici avanzati in Oncematologia. Nel 2016, contestualmente alla pubblicazione della IV edizione delle Linee guida Internazionali della *Surviving Sepsis Campaign* e alla pubblicazione della nuova definizione della sepsi e dello shock settico (*Sepsis-3*), GRC e ARS pubblicano il primo PDTA (Percorso diagnostico terapeutico assistenziale), base formativa per tutti gli operatori del Servizio sanitario toscano. Nel 2017 si ha un vero balzo in avanti, con la Delibera della Giunta regionale Toscana N. 752 e il suo allegato del 10/07/2017 “Piano di lotta triennale alla sepsi (2018-2020)”. Nel corso del 2018 il Gruppo regionale multidisciplinare sepsi lavora al presente documento che presenta il “Modello toscano integrato di lotta alle Infezioni e alla sepsi”, il cui fulcro concettuale è rappresentato dalla integrazione delle tre stewardship: diagnostica, antimicrobica e della sepsi. Da qui, le azioni concrete condivise con i decisori della Regione Toscana, delle AOU e delle ASL. Questo modello sottolinea l’importanza della consapevolezza dei fattori di rischio, fattore ancora più amplificato dal coinvolgimento dei medici di medicina generale e degli operatori del 118, i programmi di stewardship della sepsi, i programmi di stewardship antimicrobica ed i programmi di stewardship diagnostica tra loro integrati, il miglioramento della codifica della sepsi e dello shock settico nelle SDO attraverso l’applicazione della Delibera 773 del 9/07/2018. Si gettano le basi per porre il tema dei livelli minimi assistenziali suggeriti per la gestione del paziente con sepsi, ed in particolare con shock settico, e la conseguente riorganizzazione delle Terapie intensive e delle HDU (sub-intensive) ritenute i luoghi appropriati di ricovero del paziente con sepsi e shock settico. Queste patologie richiedono infatti la disponibilità di competenze specialistiche e di dotazioni strutturali presenti o attuabili in breve tempo, in funzione della gravità del paziente. Si prefigura la riorganizzazione in rete logica delle microbiologie intese come Microbiologie cliniche autonome e attive 24h/24h e 7g/7g negli ospedali *HUB* e 12h/12h 6g/7g negli ospedali *SPOKE*; in breve, questo modello configura un sistema di lotta alla sepsi che percorre tutto il Sistema sanitario toscano. Altri punti salienti del modello prevedono: l’empowerment del cittadino, la formazione e simulazione avanzata, la creazione del Team di Emergenza intraospedaliera con attivazione del M(N)EWS nei reparti ad ogni cambio di turno, l’integrazione del PNCAR, ed il potenziamento dell’IPC e sorveglianza (*Infection prevention, control and surveillance*), con una rivisitazione critica del controllo delle infezioni correlate all’assistenza.

Per il 2019 rientra nelle attività del gruppo di lavoro la costruzione di un PDTA sepsi regionale neonatale e pediatrico. Nel 2020 il modello prevede che si effettuino verifiche sul processo e sugli esiti della gestione di sepsi e shock settico mediante indicatori che possano diventare anche strumenti di valutazione della performance e obiettivi di *budget*, e che si possa costruire un programma di prevenzione della sepsi, intesa anche come evento avverso. Il Modello integrato toscano ospedaliero è stato attualmente strutturato per agire su tre setting: il PS/DEU, il Reparto medico, Chirurgia e Ostetrica e la Terapia Intensiva/HDU. Il modello integrato toscano è caratterizzato dunque da una visione aperta, non più limitata alle singole realtà operative, e da un’azione integrata che si avvale della condivisione della “**stratificazione del rischio**” del paziente attraverso l’uso del BIOSCORE (fusione logica tra euristiche e biomarker in modo da poter operare in condizioni di incertezza e di ristrettezza dei tempi), dei differenziati percorsi microbiologici clinici a tecnologia rapida e molecolare, della comunicazione standardizzata, del *team working*, dell’*information technology* e di tutti gli strumenti culturali offerti dagli *Human factors and ergonomics* (HF\E). Il modello integrato toscano non separa mai la lotta all’infezione - sia di comunità che correlata all’assistenza nei luoghi di cura (ospedali, RSA, strutture di riabilitazione, etc.) - dalla lotta alla sepsi ed allo shock settico, ma le integra sia negli aspetti tecnici che non.

Questo modello è stato proposto anche in ambito internazionale, attraverso la partecipazione alla *Global Sepsis Alliance*. A Firenze, nel giugno 2018, è stata fondata la ISNET-GSA ovvero *l'Italian Sepsis Network of Global Sepsis Alliance*, collegato alla GSA, con gli obiettivi, condivisi da varie Società scientifiche interessate alla diagnosi ed al trattamento della sepsi e dello shock settico, di diminuire l'attuale eccessiva variabilità degli interventi clinici nelle regioni Italiane e di collaborare e condividere, tra le Società scientifiche stesse, di diverso indirizzo disciplinare, esperienze, ricerche di base e cliniche, riorganizzazioni e innovazioni, con l'intento di stare insieme e insieme costruire il Piano nazionale di lotta alla sepsi da proporre all'attenzione del Governo italiano e dei suoi strumenti operativi sanitari.

Bibliografia

- [1] 'Rapporto Progetto PROSAFE - Petalo infezioni 2017', <http://www.giviti.marionegri.it/SorveglianzaInfezioni.asp>, 2017.
- [2] 'American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis', *Crit. Care Med.*, vol. 20, no. 6, 1992.
- [3] M. Singer *et al.*, 'The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)', *JAMA - Journal of the American Medical Association*, vol. 315, no. 8, 2016.
- [4] WHA-WHO, *Improving the prevention, diagnosis and clinical management of sepsis*. 2017.
- [5] D. C. Angus, W. T. Linde-Zwirble, J. Lidicker, G. Clermont, J. Carcillo, and M. R. Pinsky, 'Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care.', *Crit. Care Med.*, vol. 29, no. 7, pp. 1303–1310, 2001.
- [6] M. Mervyn Singer, MD, FRCP; Clifford S. Deutschman, MD, MS; Christopher Warren Seymour, MD, MSc; Manu Shankar-Hari, MSc, MD, FFICM; Djillali Annane, MD, PhD; Michael Bauer, MD; Rinaldo Bellomo, MD; Gordon R. Bernard, MD; Jean-Daniel Chiche, MD, PhD; Craig M., 'The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)', *JAMA*, vol. 315, no. 8, pp. 801–810, 2016.
- [7] G. Grote, 'Adding a strategic edge to human factors/ergonomics: Principles for the management of uncertainty as cornerstones for system design', *Appl. Ergon.*, vol. 45, no. 1, pp. 33–39, 2014.
- [8] A. Rhodes *et al.*, 'Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016', *Crit. Care Med.*, vol. 45, no. 3, pp. 486–552, 2017.
- [9] W. JR, 'Systems ergonomics/human factors', *Appl Erg.*, vol. Jan;45, no. 1, pp. 5–13, 2014.
- [10] A. P. Gurses, A. A. Ozok, and P. J. Pronovost, 'Time to accelerate integration of human factors and ergonomics in patient safety: Table 1', *BMJ Qual. Saf.*, vol. 21, no. 4, pp. 347–351, 2012.
- [11] NHS England, 'Improving outcomes for patients with sepsis A cross-system action plan', 2015.
- [12] Ministero della Salute, 'Glossario Ministero della Salute', 2006.
- [13] H. Sepsis and C. Fleischmann, 'Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations', vol. 193, pp. 259–272, 2016.
- [14] I. TJ, E. Ely, S. DM, and L. KM, 'Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis', *JAMA*, vol. 304, no. 16, pp. 1787–1794, Oct. 2010.
- [15] H. C. Prescott, K. M. Langa, V. Liu, G. J. Escobar, and T. J. Iwashyna, 'Increased 1-Year Healthcare Use in Survivors of Severe Sepsis', vol. 190, no. 1, pp. 62–69, 2014.
- [16] D. Annane and T. Sharshar, 'Cognitive decline after sepsis', *Lancet Respir. Med.*, vol. 3, no. 1, pp. 61–69, Jan. 2015.
- [17] S. Nikayin *et al.*, 'Anxiety symptoms in survivors of critical illness: a systematic review and meta-analysis', *Gen. Hosp. Psychiatry*, vol. 43, pp. 23–29, 2016.
- [18] P. HC, L. KM, and I. TJ, 'Readmission diagnoses after hospitalization for severe sepsis and other acute medical conditions', *JAMA*, vol. 313, no. 10, pp. 1055–1057, Mar. 2015.
- [19] M. Shankar-Hari and G. D. Rubenfeld, 'Understanding Long-Term Outcomes Following Sepsis: Implications and Challenges', *Curr. Infect. Dis. Rep.*, vol. 18, no. 11, p. 37, 2016.
- [20] J. Mehlhorn *et al.*, 'Rehabilitation Interventions for Postintensive Care Syndrome: A Systematic Review*', *Crit. Care Med.*, vol. 42, no. 5, 2014.

- [21] P. Chao, C. Shih, Y. Lee, C. Tseng, S. Kuo, and Y. Shih, 'Association of Postdischarge Rehabilitation with Mortality in Intensive Care Unit Survivors of Sepsis', vol. 190, pp. 1003–1011, 2014.
- [22] P. HC and A. DC, 'Enhancing recovery from sepsis: A review', *JAMA*, vol. 319, no. 1, pp. 62–75, Jan. 2018.
- [23] A. C. Kalil and D. A. Sweeney, 'Should We Manage All Septic Patients Based on a Single Definition? An Alternative Approach', pp. 177–180, 2018.
- [24] A. L. Shetty *et al.*, 'Systemic inflammatory response syndrome-based severe sepsis screening algorithms in emergency department patients with suspected sepsis', *EMA - Emerg. Med. Australas.*, vol. 28, no. 3, pp. 287–294, 2016.
- [25] S. E. Cain, J. Kohn, P. B. Bookstaver, H. Albrecht, and M. N. Al-Has, 'Stratification of the impact of inappropriate empirical antimicrobial therapy for gram-negative bloodstream infections by predicted prognosis', *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 59, no. 1, pp. 245–250, 2015.
- [26] G. Toccafondi *et al.*, 'The collaborative communication model for patient handover at the interface between high-acuity and low-acuity care', *BMJ Qual. Saf.*, vol. 21, no. SUPPL. 1, pp. 1–10, 2012.
- [27] M. J. Llewelyn, K. Hand, S. Hopkins, and A. Sarah Walker, 'Antibiotic policies in acute English NHS trusts: Implementation of "Start Smart-Then Focus" and relationship with Clostridium difficile infection rates', *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 70, no. 4, pp. 1230–1235, 2014.
- [28] M. R. Filbin *et al.*, 'Presenting Symptoms Independently Predict Mortality in Septic Shock: Importance of a Previously Unmeasured Confounder', *Crit. Care Med.*, vol. Publish Ah, 9000.
- [29] Å. 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 department', *Scand. J. Trauma. Resusc. Emerg. Med.*, vol. 25, no. 1, 2017.
- [30] M. D. Zilberberg, B. H. Nathanson, K. Sulham, W. Fan, and A. F. Shorr, 'Multidrug resistance, inappropriate empiric therapy, and hospital mortality in Acinetobacter baumannii pneumonia and sepsis', *Crit. Care*, vol. 20, no. 1, pp. 1–10, 2016.
- [31] Taku Oshima, Yoshiyuki Kodama, Waka Takahashi, Yosuke Hayashi, Shinya Iwase, Takeo Kurita, Daiki Saito, Yoshihiro Yamaji, and Shigeto Oda, 'Empiric antibiotic therapy for severe sepsis and septic shock', *Surg. Infect. (Larchmt.)*, vol. 17, no. 2, 2016.
- [32] K. Messacar, S. K. Parker, J. K. Todd, and S. R. Dominguez, 'Implementation of rapid molecular infectious disease diagnostics: The role of diagnostic and antimicrobial stewardship', *J. Clin. Microbiol.*, vol. 55, no. 3, pp. 715–723, 2017.
- [33] J. W. H. Dik *et al.*, 'An integrated stewardship model: Antimicrobial, infection prevention and diagnostic (AID)', *Future Microbiol.*, vol. 11, no. 1, pp. 93–102, 2016.
- [34] P. Schuetz *et al.*, 'Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections', *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 10, Oct. 2017.
- [35] M. Bassetti *et al.*, 'Preventive and therapeutic strategies in critically ill patients with highly resistant bacteria', *Intensive Care Med.*, vol. 41, no. 5, pp. 776–795, 2015.
- [36] M. Ripa *et al.*, 'Influence of empirical double-active combination antimicrobial therapy compared with active monotherapy on mortality in patients with septic shock: a propensity score-adjusted and matched analysis', *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 72, no. 12, pp. 3443–3452, Dec. 2017.
- [37] I. Machuca *et al.*, 'Mortality Associated with Bacteremia Due to Colistin-Resistant Klebsiella pneumoniae with High-Level Meropenem Resistance: Importance of Combination Therapy without Colistin and Carbapenems', *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 61, no. 8, 2017.
- [38] J. Chastre, M. Wolff, J. Fagon, and et al, 'Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: A randomized trial', *JAMA*, vol. 290, no. 19, pp. 2588–2598, Nov. 2003.

- [39] G. Zilahi, M. A. McMahon, P. Pova, and I. Martin-Loeches, 'Duration of antibiotic therapy in the intensive care unit', *J. Thorac. Dis.*, vol. 8, no. 12, pp. 3774–3780, Dec. 2016.
- [40] D. Chotiprasitsakul *et al.*, 'Comparing the Outcomes of Adults With Enterobacteriaceae Bacteremia Receiving Short-Course Versus Prolonged-Course Antibiotic Therapy in a Multicenter, Propensity Score-Matched Cohort', *Clin. Infect. Dis.*, vol. 66, no. 2, pp. 172–177, Jan. 2018.
- [41] Wellcome Trust and UK Government chair and J. I. M. O. O'Neill, 'Rapid Diagnostics : Stopping Unnecessary Use of Antibiotics', 2015.
- [42] S. Forni *et al.*, 'L' integrazione tra stewardship diagnostica e antimicrobica nella gestione del paziente settico in Toscana', pp. 133–136, 2018.
- [43] A. Cano *et al.*, 'Risks of Infection and Mortality Among Patients Colonized With *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *K. pneumoniae*: Validation of Scores and Proposal for Management', *Clin. Infect. Dis.*, vol. 66, no. 8, pp. 1204–1210, Apr. 2018.
- [44] B. Gutiérrez-Gutiérrez *et al.*, 'Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study', *Lancet Infect. Dis.*, vol. 17, no. 7, pp. 726–734, Jul. 2017.
- [45] M. Tumbarello *et al.*, 'Identifying patients harboring extended-spectrum- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae on hospital admission: Derivation and validation of a scoring system', *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 55, no. 7, pp. 3485–3490, 2011.
- [46] C. I. Diseases, 'Infectious Diseases Society of America (IDSA) POSITION STATEMENT : Why IDSA Did Not Endorse the Surviving Sepsis Campaign Guidelines', vol. 66, pp. 1631–1635, 2018.
- [47] R. Daniels, T. Nutbeam, G. McNamara, and C. Galvin, 'The sepsis six and the severe sepsis resuscitation bundle: A prospective observational cohort study', *Emerg. Med. J.*, 2011.
- [48] T. J. I. Christopher W. Seymour, Foster Gesten, Hallie C. Prescott, , Marcus E. Friedrich and and M. M. L. Gary S. Phillips, Stanley Lemeshow, Tiffany Osborn, Kathleen M. Terry, 'Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis', pp. 2235–2244, 2017.
- [49] J. L. Vincent, 'How I treat septic shock', pp. 18–20, 2018.
- [50] X. Bai *et al.*, 'Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock', pp. 1–8, 2014.
- [51] M. M. Levy, L. E. Evans, and A. Rhodes, 'The Surviving Sepsis Campaign Bundle : 2018 Update', pp. 997–1000, 2018.
- [52] P. E. Marik and J. D. Farkas, 'The Changing Paradigm of Sepsis', *Crit. Care Med.*, vol. 46, no. 10, pp. 1690–1692, 2018.
- [53] M. R. Endsley, 'Towards a Theory of Situational Awareness in Dynamic System', *Hum. Factor*, vol. 37, no. 1, pp. 32–64, 1995.
- [54] T. J. Hodgetts, G. Kenward, I. G. Vlachonikolis, S. Payne, and N. Castle, 'The identification of risk factors for cardiac arrest and formulation of activation criteria to alert a medical emergency team', *Resuscitation*, vol. 54, no. 2, pp. 125–131, Aug. 2002.
- [55] F. R. Machado *et al.*, 'Sepsis 3 from the perspective of clinicians and quality improvement initiatives', *J. Crit. Care*, vol. 40, pp. 315–317, 2017.
- [56] S. Tugul, P. N. Carron, B. Yersin, T. Calandra, and F. Dami, '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', *Scand. J. Trauma. Resusc. Emerg. Med.*, vol. 25, no. 1, pp. 1–7, 2017.

- [57] J. M. Williams, J. H. Greenslade, J. V McKenzie, K. Chu, A. F. T. Brown, and J. Lipman, 'Systemic Inflammatory Response Syndrome, Quick Sequential Organ Function Assessment, and Organ Dysfunction', *Chest*, vol. 151, no. 3, pp. 586–596, Mar. 2017.
- [58] R. Serafim, J. A. Gomes, J. Salluh, and P. Póvoa, 'A Comparison of the Quick-SOFA and Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for the Diagnosis of Sepsis and Prediction of Mortality', *Chest*, vol. 153, no. 3, pp. 646–655, Mar. 2018.
- [59] M. Allgöwer and C. Buri, 'Schockindex', *Dtsch. Medizinische Wochenschrift*, vol. 46, pp. 1–10, 1967.
- [60] M. Y. Rady, P. Nightingale, R. A. Little, and J. D. Edwards, 'Shock index: a re-evaluation in acute circulatory failure', *Resuscitation*, vol. 23, no. 3, pp. 227–234, 1992.
- [61] J. Tseng and K. Nugent, 'Utility of the Shock Index in Patients With Sepsis', *Am. J. Med. Sci.*, vol. 349, no. 6, pp. 531–535, Jun. 2015.
- [62] Williams B et al., 'National Early Warning Score (NEWS) 2- Standardising the assessment of acute illness severity in the NHS', 2017.
- [63] S. Singh, A. McGlennan, A. England, and R. Simons, 'A validation study of the CEMACH recommended modified early obstetric warning system (MEOWS)*', *Anaesthesia*, vol. 67, no. 1, pp. 12–18, Nov. 2011.
- [64] P. J. Maguire, K. A. Power, and M. J. Turner, 'The Maternal Early Warning Criteria: A Proposal From the National Partnership for Maternal Safety', *Obstet. Gynecol.*, vol. 125, no. 2, 2015.
- [65] M. Osthoff, M. Siegemund, G. Balestra, M. H. Abdul-Aziz, and J. A. Roberts, 'Prolonged administration of β -lactam antibiotics- a comprehensive review and critical appraisal', *Swiss Med. Wkly.*, vol. 146, no. October, p. w14368, 2016.
- [66] F. Pea et al., 'Therapeutic drug monitoring of linezolid: a retrospective monocentric analysis.', *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 54, no. 11, pp. 4605–10, 2010.
- [67] F. Pea et al., 'Might real-time pharmacokinetic/pharmacodynamic optimisation of high-dose continuous-infusion meropenem improve clinical cure in infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*?', *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 49, no. 2, pp. 255–258, Feb. 2017.
- [68] M. Falcone, A. Russo, M. Venditti, A. Novelli, and M. P. Pai, 'Considerations for higher doses of daptomycin in critically ill patients with methicillin-resistant staphylococcus aureus bacteremia', *Clin. Infect. Dis.*, vol. 57, no. 11, pp. 1568–1576, 2013.
- [69] F. Foolad, B. D. Taylor, S. A. Shelburne, C. A. Arias, and S. L. Aitken, 'Association of daptomycin dosing regimen and mortality in patients with VRE bacteraemia: a review', *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 73, no. 9, pp. 2277–2283, Sep. 2018.
- [70] Geng TT, Xu X, Huang M. High-dose tigecycline for the treatment of nosocomial carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Feb;97(8).
- [71] L. Dalfino et al., 'High-dose, extended-interval colistin administration in critically ill patients: is this the right dosing strategy? A preliminary study', *Clin. Infect. Dis.*, vol. 54, no. 12, pp. 1720–1726, Jun. 2012.
- [72] M. Shankar-Hari et al., 'Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock', *Jama*, vol. 315, no. 8, p. 775, 2016.
- [73] P. E. Marik and R. Cavallazzi, 'Does the Central Venous Pressure Predict Fluid Responsiveness? An Updated Meta-Analysis and a Plea for Some Common Sense*', *Crit. Care Med.*, vol. 41, no. 7, 2013.
- [74] G. Hernández and J.-L. Teboul, 'Fourth Surviving Sepsis Campaign's hemodynamic recommendations: a step forward or a return to chaos?', *Crit. Care*, vol. 21, no. 1, p. 133, 2017.

- [75] M. Cecconi, E. Wilkman, G. Della Rocca, M. Sander, and D. De Backer, 'Fluid challenges in intensive care : the FENICE study', *Intensive Care Med.*, vol. 41, no. 9, pp. 1529–1537, 2015.
- [76] M. S. L. Muller M.D. *et al.*, 'An Increase in Aortic Blood Flow after an Infusion of 100 ml Colloid over 1 Minute Can Predict Fluid ResponsivenessThe Mini-fluid Challenge Study', *Anesthesiology*, vol. 115, no. 3, pp. 541–547, 2011.
- [77] M. Biais *et al.*, 'Mini-fluid Challenge of 100 ml of Crystalloid Predicts Fluid Responsiveness in the Operating Room', *Anesthesiology*, vol. 127, no. 3, pp. 450–456, 2017.
- [78] X. Monnet, P. E. Marik, and J.-L. Teboul, 'Prediction of fluid responsiveness: an update', *Ann. Intensive Care*, vol. 6, no. 1, p. 111, Nov. 2016.
- [79] F. MICHARD *et al.*, 'Relation between Respiratory Changes in Arterial Pulse Pressure and Fluid Responsiveness in Septic Patients with Acute Circulatory Failure', *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 162, no. 1, pp. 134–138, Jul. 2000.
- [80] H. Berkenstadt *et al.*, 'Stroke Volume Variation as a Predictor of Fluid Responsiveness in Patients Undergoing Brain Surgery', *Anesth. Analg.*, vol. 92, no. 4, 2001.
- [81] X. Yang and B. Du, 'Does pulse pressure variation predict fluid responsiveness in critically ill patients? A systematic review and meta-analysis', *Crit. Care*, vol. 18, no. 6, p. 650, Nov. 2014.
- [82] S. N. Myatra, X. Monnet, and J.-L. Teboul, 'Use of "tidal volume challenge" to improve the reliability of pulse pressure variation', *Crit. Care*, vol. 21, no. 1, p. 60, 2017.
- [83] S. N. Myatra, N. R. Prabu, J. V. Divatia, X. Monnet, A. P. Kulkarni, and J.-L. Teboul, 'The Changes in Pulse Pressure Variation or Stroke Volume Variation After a "Tidal Volume Challenge" Reliably Predict Fluid Responsiveness During Low Tidal Volume Ventilation*', *Crit. Care Med.*, vol. 45, no. 3, 2017.
- [84] F. Michard, D. Chemla, and J.-L. Teboul, 'Applicability of pulse pressure variation: how many shades of grey?', *Crit. Care*, vol. 19, no. 1, p. 144, Mar. 2015.
- [85] A. Vieillard-Baron *et al.*, 'Superior vena caval collapsibility as a gauge of volume status in ventilated septic patients', *Intensive Care Med.*, vol. 30, no. 9, pp. 1734–1739, 2004.
- [86] F. Guarracino, B. Ferro, F. Forfori, P. Bertini, L. Magliacano, and M. R. Pinsky, 'Jugular vein distensibility predicts fluid responsiveness in septic patients', *Crit. Care*, vol. 18, no. 6, p. 647, Dec. 2014.
- [87] M. Feissel, F. Michard, J.-P. Faller, and J.-L. Teboul, 'The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy', *Intensive Care Med.*, vol. 30, no. 9, pp. 1834–1837, 2004.
- [88] M. Cannesson, C. Besnard, P. G. Durand, J. Bohé, and D. Jacques, 'Relation between respiratory variations in pulse oximetry plethysmographic waveform amplitude and arterial pulse pressure in ventilated patients', *Crit. Care*, vol. 9, no. 5, pp. R562–R568, 2005.
- [89] X. Monnet, D. Osman, C. Ridel, B. Lamia, C. Richard, and J.-L. Teboul, 'Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated intensive care unit patients', *Crit. Care Med.*, vol. 37, no. 3, 2009.
- [90] M. Jozwiak *et al.*, 'Predicting Fluid Responsiveness in Critically Ill Patients by Using Combined End-Expiratory and End-Inspiratory Occlusions With Echocardiography', *Crit. Care Med.*, vol. 45, no. 11, 2017.
- [91] X. Monnet, P. Marik, and J.-L. Teboul, 'Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis', *Intensive Care Med.*, vol. 42, no. 12, pp. 1935–1947, 2016.
- [92] X. Monnet and J.-L. Teboul, 'Passive leg raising: five rules, not a drop of fluid!', *Crit. Care*, vol. 19, no. 1, p. 18, Jan. 2015.

- [93] A. D. S. S, J. S, and et al, 'Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: The cristal randomized trial', *JAMA*, vol. 310, no. 17, pp. 1809–1817, 2013.
- [94] J. L. Vincent, D. De Backer, and C. J. Wiedermann, 'Fluid management in sepsis: The potential beneficial effects of albumin', *J. Crit. Care*, vol. 35, pp. 161–167, 2016.
- [95] K. Reinhart *et al.*, 'Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients', *Intensive Care Med.*, vol. 38, no. 3, pp. 368–383, 2012.
- [96] T. Duburcq *et al.*, 'Hypertonic sodium lactate improves fluid balance and hemodynamics in porcine endotoxic shock', *Crit. Care*, vol. 18, no. 4, p. 467, Aug. 2014.
- [97] E. Rivers *et al.*, 'Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock', *N. Engl. J. Med.*, vol. 345, no. 19, pp. 1368–1377, 2001.
- [98] R. P. Dellinger *et al.*, 'Surviving Sepsis Campaign : International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock : 2012', vol. 41, no. 2, 2013.
- [99] A. Perel, 'Bench-to-bedside review : The initial hemodynamic resuscitation of the septic patient according to Surviving Sepsis Campaign guidelines – does one size fit all ?', vol. 5, pp. 1–5, 2008.
- [100] P. E. Marik, 'Surviving sepsis : going beyond the guidelines', pp. 1–6, 2011.
- [101] J. H. Boyd, J. Forbes, T. Nakada, K. R. Walley, and J. A. Russell, 'Fluid resuscitation in septic shock: A positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality*', *Crit. Care Med.*, vol. 39, no. 2, 2011.
- [102] A. Acheampong and J. Vincent, 'A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis', *Crit. Care*, pp. 1–7, 2015.
- [103] 'A Randomized Trial of Protocol-Based Care for Early Septic Shock', *N. Engl. J. Med.*, vol. 370, no. 18, pp. 1683–1693, Mar. 2014.
- [104] 'Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock', *N. Engl. J. Med.*, vol. 371, no. 16, pp. 1496–1506, Oct. 2014.
- [105] P. R. Mouncey *et al.*, 'Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock', *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, no. 14, pp. 1301–1311, Mar. 2015.
- [106] 'Early, Goal-Directed Therapy for Septic Shock — A Patient-Level Meta-Analysis', *N. Engl. J. Med.*, vol. 376, no. 23, pp. 2223–2234, Mar. 2017.
- [107] J.-L. Vincent and D. De Backer, 'Circulatory Shock', *N. Engl. J. Med.*, vol. 369, no. 18, pp. 1726–1734, Oct. 2013.
- [108] F. Michard and J.-L. Teboul, 'Predicting Fluid Responsiveness in ICU Patients', *Chest*, vol. 121, no. 6, pp. 2000–2008, Jun. 2002.
- [109] M. Jozwiak, J.-L. Teboul, and X. Monnet, 'Extravascular lung water in critical care: recent advances and clinical applications', *Ann. Intensive Care*, vol. 5, no. 1, p. 38, 2015.
- [110] M. Jozwiak, S. Silva, and R. Persichini, 'Extravascular lung water is an independent prognostic factor in patients with acute respiratory distress syndrome', *Crit Care Med*, vol. 41, 2013.
- [111] J.-L. Teboul *et al.*, 'Less invasive hemodynamic monitoring in critically ill patients', *Intensive Care Med.*, vol. 42, no. 9, pp. 1350–1359, 2016.
- [112] R. P. Dellinger *et al.*, 'Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock', *Crit. Care Med.*, vol. 32, no. 3, 2004.

- [113] R. P. Dellinger *et al.*, 'Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008', *Crit. Care Med.*, vol. 36, no. 1, 2008.
- [114] O. Hamzaoui *et al.*, 'Early administration of norepinephrine increases cardiac preload and cardiac output in septic patients with life-threatening hypotension', *Crit. Care*, vol. 14, no. 4, pp. R142–R142, 2010.
- [115] X. Monnet, J. Jabot, J. Maizel, C. Richard, and J.-L. Teboul, 'Norepinephrine increases cardiac preload and reduces preload dependency assessed by passive leg raising in septic shock patients*', *Crit. Care Med.*, vol. 39, no. 4, 2011.
- [116] J.-F. Georger, O. Hamzaoui, A. Chaari, J. Maizel, C. Richard, and J.-L. Teboul, 'Restoring arterial pressure with norepinephrine improves muscle tissue oxygenation assessed by near-infrared spectroscopy in severely hypotensive septic patients', *Intensive Care Med.*, vol. 36, no. 11, pp. 1882–1889, 2010.
- [117] D. De Backer *et al.*, 'Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock', *N. Engl. J. Med.*, vol. 362, no. 9, pp. 779–789, 2010.
- [118] J. A. Russell *et al.*, 'Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock', *N. Engl. J. Med.*, vol. 358, no. 9, pp. 877–887, 2008.
- [119] G. AC, M. AJ, T. N, and et al, 'Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: The vanish randomized clinical trial', *JAMA*, vol. 316, no. 5, pp. 509–518, 2016.
- [120] A. Khanna *et al.*, 'Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock', *N. Engl. J. Med.*, vol. 377, no. 5, pp. 419–430, May 2017.
- [121] A. López *et al.*, 'Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: Effect on survival in patients with septic shock*', *Crit. Care Med.*, vol. 32, no. 1, 2004.
- [122] P. Asfar *et al.*, 'High versus Low Blood-Pressure Target in Patients with Septic Shock', *N. Engl. J. Med.*, vol. 370, no. 17, pp. 1583–1593, 2014.
- [123] NICE, 'Sepsis: recognition, diagnosis and early management', *BJU Int.*, vol. 121, no. 4, pp. 497–514, 2018.
- [124] N. G. Morgenthaler and M. Kostrzewa, 'Rapid identification of pathogens in positive blood culture of patients with sepsis: Review and meta-analysis of the performance of the Sepsityper kit', *Int. J. Microbiol.*, vol. 2015, 2015.
- [125] C. Fontana *et al.*, 'Proposta di Percorso Diagnostico presentato durante il XXXVII Congresso Nazionale AMCLI- Stresa, 5-8 ottobre 2008 – Revisione: settembre 2014', 2014.
- [126] A. Rocchetti, V. Sambri, C. Farina, E. Carretto, M. Meledandri, and A. Raglio, 'Raccomandazioni APSI-SI M PIOS sull' emocoltura nel paziente settico', vol. 6, pp. 129–135, 2016.
- [127] J. Barenfanger *et al.*, 'Decreased Mortality Associated With Prompt Gram Staining of Blood Cultures', *Am. J. Clin. Pathol.*, vol. 130, no. 6, pp. 870–876, 2008.
- [128] M. Bartoletti *et al.*, 'Procalcitonin-guided antibiotic therapy : an expert consensus', vol. 56, no. 8, pp. 1223–1229, 2018.
- [129] C. Barbier *et al.*, 'Respiratory changes in inferior vena cava diameter are helpful in predicting fluid responsiveness in ventilated septic patients', *Intensive Care Med.*, vol. 30, no. 9, pp. 1740–1746, 2004.
- [130] F. Cortellaro, S. Colombo, D. Coen, and P. G. Duca, 'Lung ultrasound is an accurate diagnostic tool for the diagnosis of pneumonia in the emergency department.', *Emerg. Med. J.*, 2012.
- [131] M. LaDuke, J. Monti, A. Cronin, and B. Gillum, 'Ultrasound Detection of Soft Tissue Abscesses Performed by Non-Physician U.S. Army Medical Providers Naïve to Diagnostic Sonography', *Mil. Med.*, vol. 182, no. 3, pp. e1825–e1830, 2017.



ISBN 978-88-909729-2-8