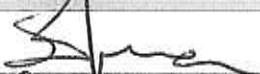
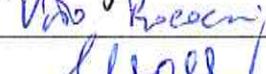
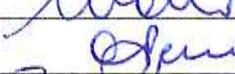
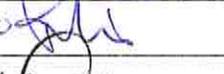
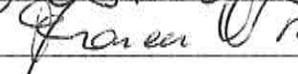
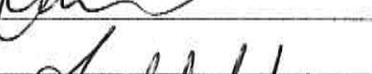
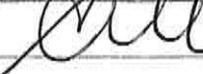
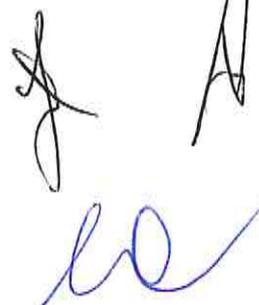


 Policlinico di Bari - Ospedale Giovanni XXIII	Processo Operativo PDTA per l'Identificazione Precoce e la Gestione Tempestiva della Sepsis nel paziente adulto	Rev. 01
REGIONE PUGLIA AZIENDA OSPEDALIERO- UNIVERSITARIA CONSORZIALE POLICLINICO DI BARI	COPIA CONTROLLATA: <input checked="" type="checkbox"/> SI n.° 1 <input type="checkbox"/> No	Pag 1 di 40

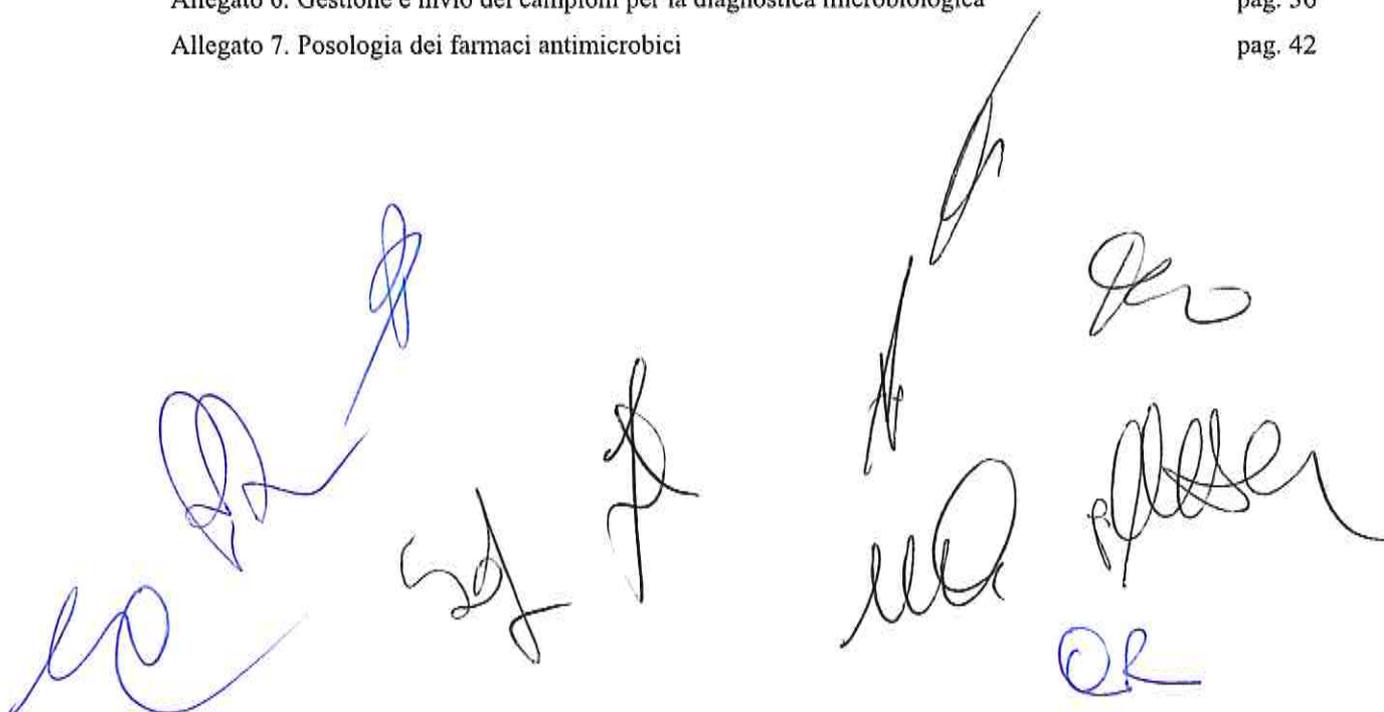
Rev	Data di emissione	Redazione	Firma
01	Luglio 2020	U.O.C Anestesia e Rianimazione Univ. II	
01		U.O.C Malattie Infettive Universitaria	
01		U.O.C Pronto Soccorso	
01		U.O.C Ginecologia e Ostetricia	
01		U.O.S.D Chirurgia Videolaparoscopica	
01		U.O.C Medicina Interna "Murri"	
01		U.O.C Igiene	
01		U.O.C Microbiologia	
01		U.O.C Farmacia	
01		U.O.C Patologia Clinica Ospedaliera	
01		Approvazione	
01		Direzione Sanitaria	
01		Verifica	
01		UGR	

INDICE

1. Scopo e campo di applicazione	pag 4
2. Riferimenti normativi e bibliografici	pag 4
3. Termini e definizioni	pag 6
4. Attività	pag 9
5. Pianificazione	pag. 9
6. Attività operativa	pag. 10
6.1 Premessa	pag. 10
6.2 Screening del rischio evolutivo e diagnosi precoce di sepsi e di shock settico in ospedale	pag. 10
6.3 Approccio immediato al paziente con sepsi grave/shock sospetti o documentati: il <i>bundle Sepsis Six</i> modificato	pag. 13
6.4 Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale dei pazienti con infezione o sepsi presunta/documentata in ospedale	pag. 15
6.4.1 Pronto Soccorso Centrale	pag. 16
6.4.2 Reparti di area medica e chirurgica	pag. 20
6.4.3 Pronto Soccorso Ostetrico e reparto di Ostetricia	pag. 24
6.4.4. Unità di Terapia Intensiva specialistiche e reparti di Rianimazione	pag. 35
7. Verifica dei processi e delle prestazioni	pag. 37
8. Azioni di miglioramento	pag. 37
9. Identificazione, emissione e archiviazione dei documenti	pag. 38
10. Redazione e revisione del documento e gruppo di lavoro	pag. 39
11. Allegati	
Allegato 1. Criteri di alto rischio di sepsi nella popolazione generale e nella popolazione ostetrica	pag. 1
Categorie di pazienti ad alto rischio di infezione/sepsi nella popolazione generale.	pag. 1
Categorie di pazienti ad alto rischio di infezione/sepsi nella popolazione ostetrica.	pag. 2
Allegato 2. Strumenti per lo screening della sepsi	pag. 3
<i>National Early Warning System 2</i>	pag. 3
<i>Modified Early Obstetric Warning System</i>	pag. 7



Allegato 3. Strumenti per la diagnosi di sepsi	pag. 10
<i>Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score</i>	pag. 10
<i>Modified Sequential Organ Failure Assessment (mSOFA) score</i>	pag. 13
Allegato 4. Il <i>bundle Sepsis Six</i> modificato	pag. 15
Step 1. Somministrazione di O2	pag. 15
Step 2. Rianimazione fluidica	pag. 15
Step 3. Monitoraggio della diuresi oraria	pag. 17
Step 4. Prelievo per emocoltura e per colture da siti sospetti	pag. 17
Step 5. Misura dei lattati e pannello sepsi	pag. 19
Step 6. Tempestivo avvio di una terapia antibiotica empirica ragionata	pag. 20
Step 7. Identificazione e controllo della fonte di infezione	pag. 22
Step 8. Profilassi del trombo-embolismo venoso durante il percorso nascita	pag. 23
Allegato 5. Diagnostica microbiologica e terapia antimicrobica empirica suggerita per sito di infezione	pag. 24
Sepsis/shock settico da fonte non nota	pag. 24
Sepsis/shock settico a partenza dal polmone	pag. 25
Sepsis/shock settico a partenza dalle vie urinarie	pag. 27
Sepsis/shock settico a partenza dall'addome	pag. 29
Sepsis/shock settico a partenza dal Sistema Nervoso Centrale	pag. 31
Sepsis/shock settico da corion-amniosite, endometrite o aborto settico	pag. 33
Sepsis/shock settico a partenza da cute e tessuti molli	pag. 34
Sicurezza dei farmaci antimicrobici in gravidanza: classificazione FDA	pag. 35
Allegato 6. Gestione e invio dei campioni per la diagnostica microbiologica	pag. 36
Allegato 7. Posologia dei farmaci antimicrobici	pag. 42



1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Obiettivo del PDTA è la standardizzazione dell'approccio a tutti i pazienti adulti con infezione, sepsi o shock settico presunti o documentati, in un contesto di cure primarie, al fine di garantirne la tempestiva identificazione e la corretta gestione.

Il Processo Operativo si applica a tutti i professionisti sanitari coinvolti nell'assistenza ai pazienti che afferiscano al Pronto Soccorso centrale o che siano degenti nelle UU.OO. di area medica o chirurgica o nelle Unità di Terapia Intensiva specialistiche e nei reparti di Rianimazione e alle pazienti in gravidanza/puerperio che afferiscano al Pronto Soccorso Ostetrico o siano ricoverate nelle UU.OO. di Ostetricia e Ginecologia durante il percorso nascita.

2. RIFERIMENTI NORMATIVI E BIBLIOGRAFICI

- The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016; 315: 801-810.
- Surviving sepsis campaign: International Guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. Crit Care, 2017.
- Levy MM, Evans LE and Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. Intensive Care Med, 2018; 44:925-928.
- Sepsis: recognition, assessment and early management. NICE guideline 51. Methods, evidence and recommendations. July 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng51/evidence/full-guideline-pdf-2551523297>.
- Singer t al. Diagnostic characteristics of a clinical screening tool in combination with measuring bedside lactate level in emergency department patients with suspected sepsis. 2014;21(8):853-7.
- Wirz Y, Meier MA, Bouadma L, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: a patient-level meta-analysis of randomized trials. Crit Care, 2018;22:191.
- Marik P, Bellomo R. A rational approach to fluid therapy in sepsis. BJA, 2016;116: 339-49.
- Genga K, Russell JA. Early liberal fluids for sepsis patients are harmful. Crit Care Med, 2016; 44:2258-2262.
- Leisman D, et al. Association of fluid resuscitation initiation within 30 minutes of severe sepsis and septic shock recognition with reduced mortality and length of stay. Ann Emerg Med, 2016; 68:298-311.
- Marik PE. Fluid responsiveness and the six guiding principles of fluid resuscitation. Crit Care Med, 2016; 44: 1920-22.
- Haydar SA, et al. Effect of bedside ultrasonography on the certainty of physician clinical decision making for septic patients in the emergency department. Ann Emerg Med, 2012;60:346-58.
- Nazerian P, Volpicelli G, Vanni S, et al. Accuracy of lung ultrasound for the diagnosis of consolidations when compared to chest computed tomography. Am J Emerg Med. 2015 May;33:620-5
- S.R. Moonesinghe, M.G. Mythen, Priya Das, K.M. Rowan, G. M. P. W, Risk stratification tools for





predicting morbidity and mortality in adult patients undergoing major surgery. Qualitative Systematic Review, *Anaesthesiology*, 2013;119: 958-981.

- Nalesso F, Cattarin L, Gobbi L, et al. Evaluating Nephrocheck(®) as a Predictive Tool for Acute Kidney Injury. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2020;13: 85-96.
- Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*, 2016; 62: e51–e77
- Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al; on behalf of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019;
- Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Clin Infect Dis*, 2017; 6: e34-e65.
- Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*, 2016; 63: e61–e111
- Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2014; 59: e10–e52
- Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis*, 2018; 67: e1–e94
- Sartelli M, Chichom-Mefire A, Labricciosa FM, et al. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *J Emerg Surg*, 2017 Jul 10;12:29. doi: 10.1186/s13017-017-0141-6.
- Bonkat G, et al. 2019 EAU guidelines on Urological Infections. <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/?type=archive>
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2016; 62: e1–e50.
- Istituto Superiore di Sanità. Primo Rapporto ItOSS. Sorveglianza della mortalità materna. A cura di Stefania Dell'Oro, Alice Maraschini, Iaria Lega, Paola D'Aloja, Silvia Andreozzi e Serena Donati. 2019, xiii, 69 p.
- Say L, Chou D, Gemmill A et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014; 2: e323-33.
- Ministero della Salute. Near miss ostetrici in Italia: la sepsi, l'eclampsia, l'embolia di liquido amniotico e l'emoperitoneo spontaneo. https://www.epicentro.iss.it/itoss/pdf/12gen2018/D%27Aloja_convegnoITOSS_2018-def.pdf

- Bonet M, Pileggi VN, Rijken MJ, et al. Towards a consensus definition of maternal sepsis: results of a systematic review and expert consultation. *Reproductive Health*, 2017; 14:67.
- Bowyer L, Robinson HL, Barrett H. SOMANZ guidelines for the investigation and management sepsis in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2017; 57: 540–551.
- Umar A, Ameh CA, Muriithi F, Mathai M. Early warning systems in obstetrics: A systematic literature review. *PLoS ONE*, 2019; 14: e0217864. AGENAS Agenzia Nazionale dei Servizi Sanitari Regionali. Linee di indirizzo clinico-organizzativo per la prevenzione delle complicanze in ostetricia 2017.
- Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Green-top Guideline No. 64a, 1st edition, April 2012. Bacterial Sepsis in Pregnancy. https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_64a.pdf.
- Ministero della Salute. Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2660_allegato.pdf.

3. TERMINI E DEFINIZIONI.

Multi-resistenza ad antibiotici: resistenza ad almeno una molecola di tre classi di antibiotici normalmente attive su quel patogeno.

Resistenza estesa ad antibiotici: sensibilità solo ad una o due delle classi normalmente attive su quel patogeno.

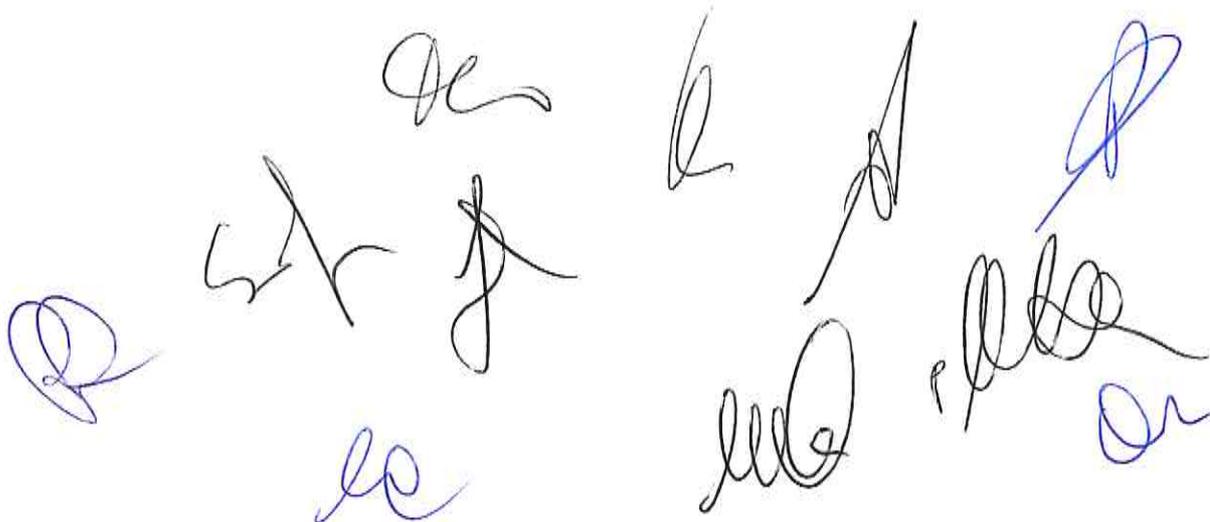
Sepsi: disfunzione d'organo a rischio-vita conseguente a una risposta de-regolata dell'organismo a un'infezione.

Sepsi materna: disfunzione d'organo a rischio-vita conseguente a una risposta de-regolata dell'organismo a un'infezione contratta durante la gravidanza, il parto e il periodo post-aborto o post-partuum.

Shock settico: subset della sepsi in cui le alterazioni emodinamiche e cellulari-metaboliche sono di gravità tale da incrementare in misura sostanziale il rischio di morte.

Percorso nascita: comprende gravidanza, travaglio, parto e periodo post-partum o post-aborto.

Periodo post-partum o post-aborto: lasso di tempo fra la rottura delle membrane o il parto e il 42° giorno del puerperio.





ABBREVIAZIONE	DESCRIZIONE
BAL	Bronco-lavaggio Alveolare
CICr	Clearance della creatinina
CTG	Cardiotocografia
CVC	Catetere venoso centrale
EGA	Emogasanalisi
FC	Frequenza cardiaca
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FiO2	Frazione inspiratoria di O2
FR	Frequenza respiratoria
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
MDR	<i>Multi-drug resistant</i>
MEOWS	<i>Modified Early Obstetric Warning System</i>
mSOFA score	<i>Modified Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment score</i>
NEWS	<i>National Early Warning Score</i>
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
PAM	Pressione arteriosa media
PaO2	Pressione arteriosa di O ₂
PAS	Pressione arteriosa sistolica
PCT	Procalcitonina
PEG	Gastrostomia Endoscopica Percutanea
PiCC	Catetere venoso centrale inserito per via periferica
PK/PD	Farmacocinetica/farmacodinamica
POCUS	<i>Point Of Care Ultrasonography</i>
PPROM	Rottura prematura delle membrane nella gravidanza pretermine (<37 settimane)



ABBREVIAZIONE	DESCRIZIONE
Pro-Adm	Pro-Adrenomedullina
PSP	Pancreatic Stone Protein
PSEP	Presepsina
SO	Sala operatoria
SOFA score	<i>Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment score</i>
SpO ₂	Saturazione periferica di Ossigeno
SSC	<i>Surviving Sepsis Campaign</i>
TAC	Tomografia assiale computerizzata
TC	Temperatura corporea
TI	Terapia Intensiva
UO/UU.OO.	Unità Operativa/Unità Operative
US	Ultrasonografia
VAP	Polmonite associata alla ventilazione meccanica
XDR	<i>Extended Drug Resistance</i>



4. ATTIVITÀ

	UU.OO.	Direzione Sanitaria	Rischio Clinico	Direzione Strategica
Redazione e Strutturazione del Processo	Rianimazione II Pronto soccorso Ginecologia Malattie Infettive Chirurgia VLP Medicina Interna "Murri" Patologia clinica ospedaliera Igiene Microbiologia Farmacia			
Verifica dei contenuti			x	
Approvazione del Processo		x		
Adozione del Processo				x
Monitoraggio dei Risultati Ottenuti	x	x	x	
Attuazione del Miglioramento (Modifiche Processo)	x	x	x	

5. PIANIFICAZIONE

Il presente PDTA sarà svolto, iso-risorse, nelle strutture afferenti al Processo Operativo e dalle figure professionali in esse presenti. In corso di applicazione del Processo Operativo potranno essere necessarie ulteriori risorse, organizzative ed economiche, che saranno concordate con la Direzione Sanitaria e con il CCIO.

A collection of approximately ten handwritten signatures in blue ink, arranged in a loose cluster at the bottom of the page. The signatures vary in style, with some being more legible and others being highly stylized or cursive.

6. ATTIVITÀ OPERATIVA

6.1 Premessa

La sepsi è una sindrome generata da una risposta de-regolata e abnorme dell'organismo a un'infezione, che si traduce in un danno d'organo.

Molto frequente e a rapida evoluzione, essa è gravata da elevata mortalità. A livello mondiale, l'incidenza annua di sepsi **nella popolazione adulta generale** supera i 270 casi per 100.000 abitanti, con un tasso di più di 2 milioni di casi e una mortalità che nello shock settico può raggiungere il 40-70% dei casi.

Per l'estensione delle categorie a maggior rischio legata all'allungamento della vita media e all'implementazione delle misure di supporto delle funzioni vitali nei pazienti critici e delle terapie immunosoppressive in trapiantologia, oncologia e reumatologia, l'incidenza della sindrome è purtroppo destinata ad aumentare.

Poiché la sepsi può svilupparsi in risposta ad infezioni di frequente riscontro e poiché tali infezioni possono sia essere causa di un accesso ospedaliero, che svilupparsi durante la degenza in ospedale, il *setting* assistenziale in cui la sepsi può insorgere è estremamente vasto e variegato.

Allarmante è il trend in ascesa dell'impatto della sepsi sulla sicurezza materna durante il **percorso nascita**. In Italia, se negli anni 2006-2012 la sepsi era quarta causa di morte materna diretta, negli anni 2013-2017 si è portata al secondo posto, dopo l'emorragia ostetrica.

Sia nella popolazione generale, che nella popolazione ostetrica, la rapidità con la quale vengono intrapresi percorsi diagnostico-terapeutici e assistenziali standardizzati e di comprovata efficacia condiziona il rischio di morte nella sepsi e, ancor più, nello shock settico.

⚠️ Pertanto, sepsi e shock settico richiedono un approccio in emergenza e l'adesione agli standard di diagnosi e cura rappresenta una priorità per chi ha responsabilità di governo delle Aziende Sanitarie e per tutti i professionisti del settore.

6.2 Screening del rischio evolutivo e diagnosi precoce di sepsi e di shock settico in ospedale.

La **sepsi** è una *"disfunzione d'organo a rischio-vita conseguente a una risposta de-regolata dell'organismo a un'infezione"* e la sua diagnosi è affidata ad un incremento in acuto di almeno due punti rispetto al suo valore basale del SOFA score nella popolazione generale e di almeno un punto del mSOFA score nella popolazione ostetrica.

Lo **shock settico** è un *"subset della sepsi in cui si verificano alterazioni emodinamiche, cellulari e metaboliche di gravità tale da incrementare in misura sostanziale il rischio di morte"* e la sua diagnosi è



affidata alla presenza di ipotensione refrattaria ad un adeguato reintegro volemico, che richiede l'avvio dell'infusione di farmaci vasopressori per garantire il mantenimento di una PAM ≥ 65 mmHg, associata ad un livello di lattati > 2 mmol/l.

Con la nuova definizione il Sepsis-3 mira a distinguere l'infezione, caratterizzata da un'appropriate risposta infiammatoria dell'ospite, dalla sepsi, in cui la risposta infiammatoria all'infezione è abnorme e lesiva per l'organismo che la produce, si traduce in un danno d'organo e si associa ad una più elevata mortalità ospedaliera.

Il **SOFA** è lo score di riferimento per la misura del danno d'organo nella diagnosi di sepsi e consiste nella valutazione dello stato funzionale di 6 organi/sistemi, che necessita anche dell'ausilio del laboratorio. Poiché la misura delle funzioni d'organo viene di routine eseguita nei reparti di **Terapia Intensiva e in Rianimazione**, il calcolo dello score nei pazienti che presentino un'infezione presunta o documentata o che siano ad alto rischio di sepsi può essere immediato e consentire una diagnosi tempestiva in questi *setting*.

In **area non critica**, data la tempistica necessaria alla misura dello score, l'approccio al paziente con infezione accertata/presunta o ad alto rischio di sepsi deve per necessità avvalersi di una **fase di screening** mediante *scores* semplificati di disfunzione d'organo che non necessitino dell'ausilio del laboratorio. Tali strumenti consentono di intercettare tempestivamente alterazioni di una o più funzioni d'organo che richiedono un intervento diagnostico-terapeutico immediato.

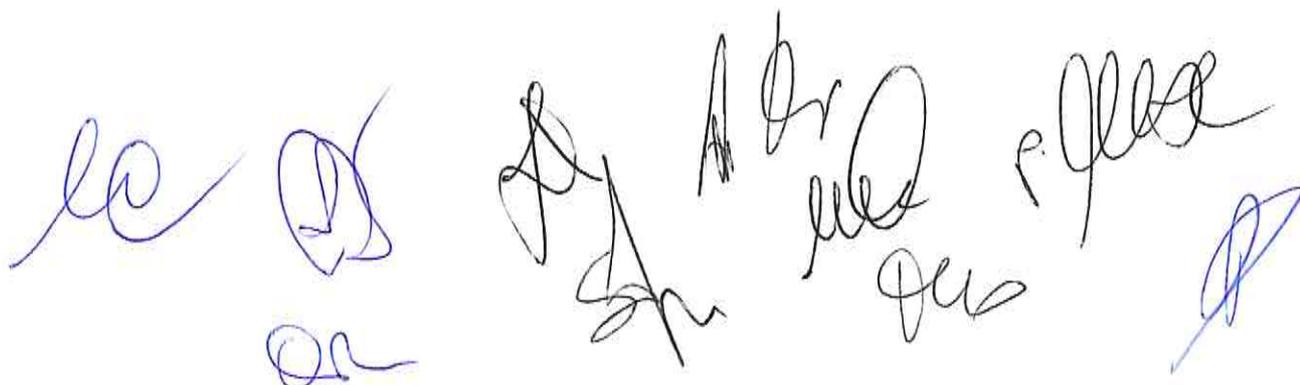
Il valore aggiunto dei sistemi di *screening* è il loro duplice potenziale:

- di allerta sul rischio di sepsi/shock settico incipiente o conclamato in presenza di infezione documentata o presunta o di fattori di alto rischio di infezione o sepsi;
- di motivo di ricerca di un'infezione occulta responsabile di una sepsi che passerebbe altrimenti misconosciuta al suo esordio in caso di riscontro di un danno d'organo non altrimenti giustificabile.

In entrambi i casi, la certezza diagnostica richiederà la misura del SOFA *score* nella popolazione generale e del mSOFA *score* nella popolazione ostetrica.

I *setting* ospedalieri e le strategie di impiego dei sistemi di *screening* e diagnosi di sepsi adottati in questo PDTA sono riportati in tabella 1.

- ✦ Destinato all'impiego in **Pronto Soccorso e nei reparti di degenza ordinaria** di area sia medica che chirurgica è il **sistema di allerta rapido NEWS2**. Il sistema consente la stratificazione della gravità clinica dei pazienti e, sulla base di valori soglia numerici, definisce l'intensità e la rapidità di intervento richieste. La sua frequenza di rilevazione si basa sul rischio di evolutività e sul giudizio clinico. La diagnosi di sepsi sarà confermata da un incremento acuto di almeno 2 punti del SOFA score.
- ✦ Durante il **percorso nascita**, la fase preliminare di *screening* sistematico in tutte le pazienti



ospedalizzate è affidata al sistema di allerta MEOWS. La diagnosi di sepsi materna si baserà sull'incremento acuto di almeno un punto del SOFA score, modificato (mSOFA) sulla base delle fisiologiche alterazioni della gravidanza, in presenza di un'infezione sospetta o documentata.

Tabella 1. Strumenti per lo screening e per la diagnosi di sepsi nei diversi setting ospedalieri.

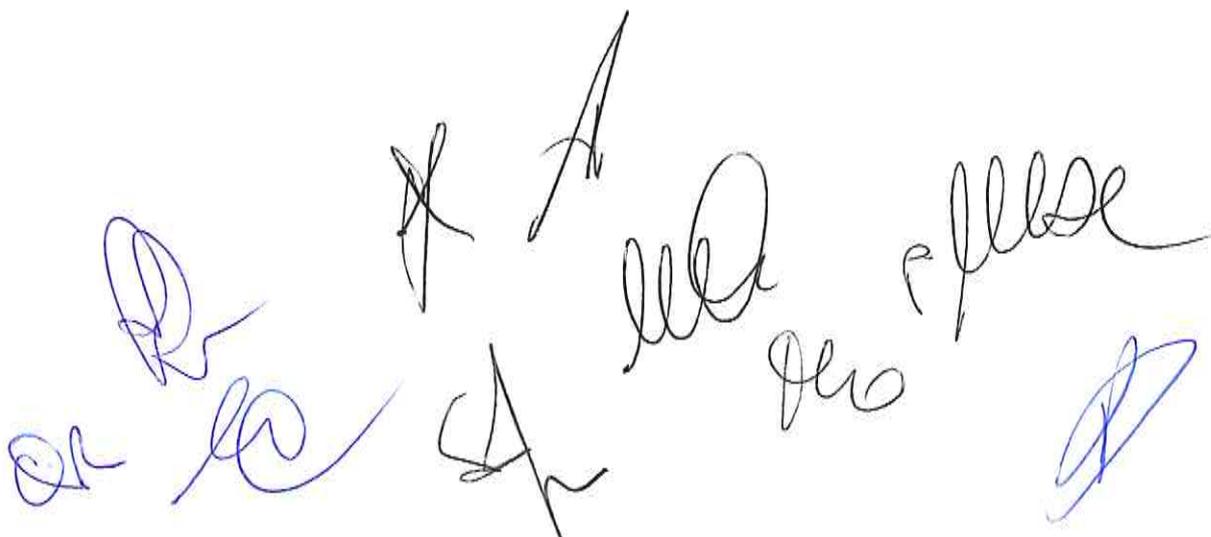
	PS centrale	Degenza ordinaria Area medica e chirurgica	PS ostetrico e reparto di Ostetricia	Terapia Intensiva e Rianimazione
SCREENING DELLA SEPSI				
NEWS 2				
Screening alto rischio*	x	x		
Screening infezione**	x	x		
MEOWS				
Screening routinario***			x	
DIAGNOSI DI SEPSI				
SOFA score				
Misura se screening positivo	x	x		
Misura routinaria se infezione				x
Misura routinaria se alto rischio				x
mSOFA score				
Misura se screening positivo			x	

* Screening alto rischio: lo score viene misurato con sistematicità nelle categorie ad alto rischio di sepsi, indipendentemente dalla presenza o meno di infezione presunta o documentata.

** Screening infezione: lo score viene misurato in tutti i pazienti con infezione sospetta o documentata.

*** Screening routinario: lo score viene misurato con sistematicità in tutte le pazienti ospedalizzate, sin dall'ingresso in PS (se ricovero in urgenza) o dal ricovero in reparto (se elezione), durante il percorso nascita.

⊕ I criteri di alto rischio di infezione e sepsi nella popolazione generale e ostetrica e i sistemi di screening e di diagnosi di sepsi sono descritti in dettaglio negli allegati 1, 2 e 3, ai quali si rimanda.



6.3 Approccio immediato al paziente con sepsi/shock settico sospetti o documentati: il *bundle Sepsis Six* modificato.

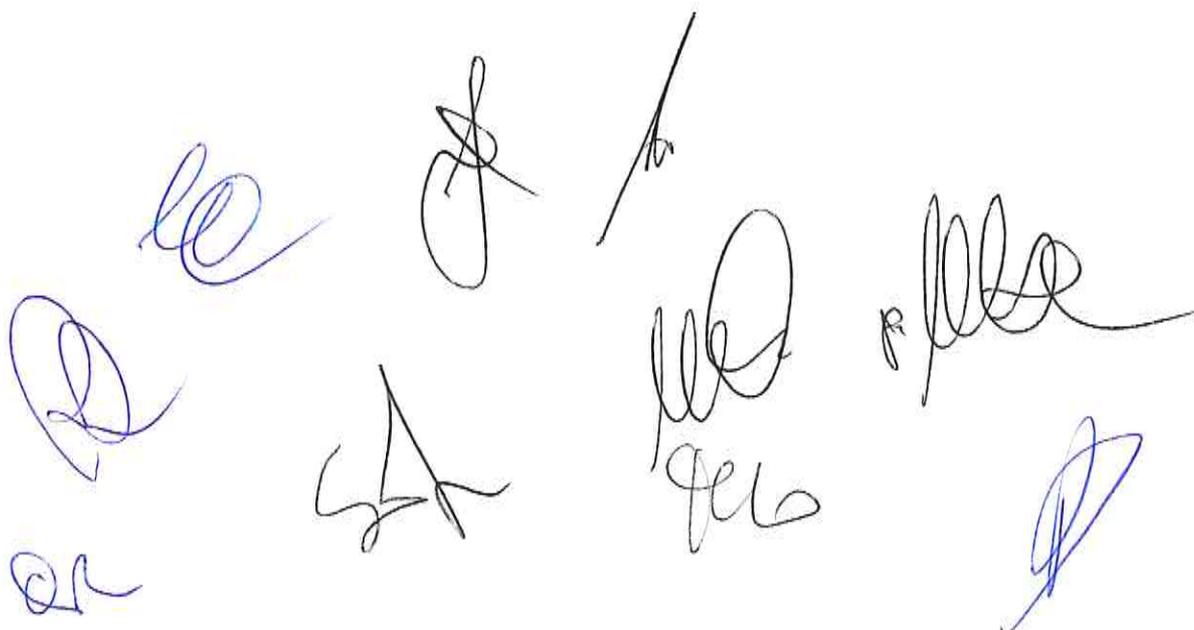
Sepsi e shock settico richiedono un approccio in emergenza, basato per la **popolazione adulta generale** su misure ben codificate dalla *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) e racchiuse nel *bundle Sepsis Six modificato*.

L'utilità del *bundle* è di consentire un trattamento tempestivo che segua un flusso operativo definito per ciascun membro del *team*, in tempi prestabiliti e con obiettivi noti. Esso consta di **3 misure diagnostiche** (misura dei lattati, prelievo per emocolture e monitoraggio della diuresi) e di **3 misure terapeutiche** (somministrazione di O₂ in caso di ridotta SpO₂, rianimazione fluidica in caso di ipotensione e somministrazione della terapia antibiotica empirica), da completare **entro la prima ora** dal sospetto clinico. Alle misure suddette, si aggiunge l'avvio della **ricerca del focus infettivo**, la cui eradicazione, quando possibile, ha influenza diretta sulla prognosi di questi pazienti. Se non ancora eseguita, in questa fase andrà avviata anche la determinazione del **pannello sepsi** per la misura degli indici di flogosi, dei biomarcatori di infezione e degli indici di funzione d'organo per la misura del SOFA score (fig.1).

Nella **popolazione ostetrica**, alle misure previste dal *bundle*, modificate sulla base delle peculiarità dell'unità materno-fetale, si affiancherà la **profilassi anti-tromboembolica** (fig. 1).

Entro la terza ora dall'esordio sarà indispensabile procedere alla rivalutazione del livello di lattati se in precedenza alterato, al monitoraggio della risposta alla rianimazione fluidica, alla gestione emodinamica avanzata con vasopressori in caso di ipotensione refrattaria, al prosieguo della ricerca e all'avvio del controllo della fonte di infezione.

⊕ Il razionale e le modalità di attuazione degli 8 steps previsti dal *bundle* sono descritti in dettaglio in **allegati 4-7**, ai quali si rimanda.





INFEZIONE SOSPETTA O DOCUMENTATA

ALTO RISCHIO DI INFEZIONE/SEPSI

- PS, Area Medica e Chirurgica: NEWS $2 \geq 5$ e SOFA score ≥ 2 o in corso di valutazione
- Percorso nascita: MEOWS ≥ 2 gialli o ≥ 1 rosso e mSOFA score ≥ 1 o in corso di valutazione
- TI e Rianimazione: SOFA score ≥ 2

ENTRO LA PRIMA ORA: BUNDLE SEPSIS SIX MODIFICATO

- | | |
|---|--|
| ✓ EGA con misura dei lattati | ✓ PAM < 65 mmHg o PAS < 90 mmHg o lattati > 2 mmol/l?
Rianimazione fluidica |
| ✓ Prelievo per emocolture e
pannello sepsi | ✓ SpO2 < 94% (<88% se BPCO)?
O ₂ -Terapia in maschera |
| ✓ Avvio monitoraggio diuresi | ✓ Terapia antibiotica empirica |
| ✓ Ricerca del focus infettivo | ✓ Percorso nascita?
Profilassi anti-tromboembolica |

Figura 1. Bundle Sepsis Six modificato.

A collection of approximately ten handwritten signatures in blue ink, arranged in a loose cluster. The signatures vary in style, with some being highly stylized and others more legible. They appear to be official approvals or signatures related to the document.



6.4 Percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale dei pazienti con infezione o sepsi presunta/documentata in ospedale.

Il percorso descritto mira ad ottimizzare l'identificazione e la gestione iniziale del paziente con sepsi, eliminando o contenendo i ritardi evitabili.

La **diagnosi di sepsi** si basa sulla presenza di un'infezione presunta o documentata e di un incremento acuto di almeno 2 punti del SOFA score rispetto al valore basale nella popolazione generale e di almeno 1 punto del mSOFA score nella popolazione ostetrica (all. 3);

Sia nella popolazione generale, che nella popolazione ostetrica, la **diagnosi di shock settico** si basa sulla presenza di ipotensione refrattaria ad adeguato reintegro volemico, che richiada l'impiego di farmaci vasopressori per mantenere una PAM ≥ 65 mmHg e si associ a un livello di lattati sierici > 2 mmol/l, in pazienti con infezione presunta o accertata.

▲ Tutti i professionisti del settore sono tenuti a conoscere la strategia di *screening* del rischio evolutivo prevista per il *setting* in cui operano, i criteri diagnostici di sepsi e di shock settico e le modalità di attuazione del *bundle Sepsis Six* modificato, da adottare di fronte ad un paziente con infezione presunta o documentata o ad alto rischio di sepsi o che presenti una disfunzione d'organo non altrimenti giustificabile. Essi, inoltre, devono essere consapevoli della potenziale rapidità evolutiva e letalità della sindrome.

Nella gestione dei casi complessi, il medico che ha in carico il paziente potrà avvalersi del **team sepsi** (infettivologo, radiologo, radiologo interventista, chirurgo, anestesista-rianimatore, microbiologo, igienista, farmacista, medico e infermiere della DS esperti in sepsi) che metterà a disposizione le competenze specialistiche utili alla scelta del percorso più idoneo per il paziente, tenendo conto dell'evolutività del quadro clinico, dell'eventuale necessità di procedure, del livello più appropriato di monitoraggio e dell'intensità delle cure richieste. Alla gestione di questi casi parteciperà anche il **referente sepsi** del reparto in cui è gestito il paziente.

6.4.1 PRONTO SOCCORSO CENTRALE

Il tempo "zero" nella diagnosi di sepsi in PS corrisponde al momento d'ingresso del paziente in *triage*.

Nei pazienti con infezione presunta/documentata o ad alto rischio di infezione/sepsi (all.1), l'**infermiere di triage** provvederà allo *screening* mediante la misura del **NEWS2** (all.2).

Sulla base della positività o meno dello *screening* e della presenza o meno di fattori di rischio per sepsi o di altri segnali di allarme, il rischio evolutivo verrà stratificato in basso, intermedio o alto e segnerà il percorso successivo del paziente, come riportato in figura 2 e 3.

In caso di **rischio evolutivo intermedio-alto**:

- ☛ l'infermiere di triage provvederà all'attivazione dell'equipe di area rossa-arancione, seguendo alert codificati.
- ☛ il medico urgentista e l'infermiere di area rossa/arancione, seguiranno il percorso "alta priorità", rispettando gli 8 step di applicazione del *bundle sepsis six* descritti in dettaglio in allegati 4-7.

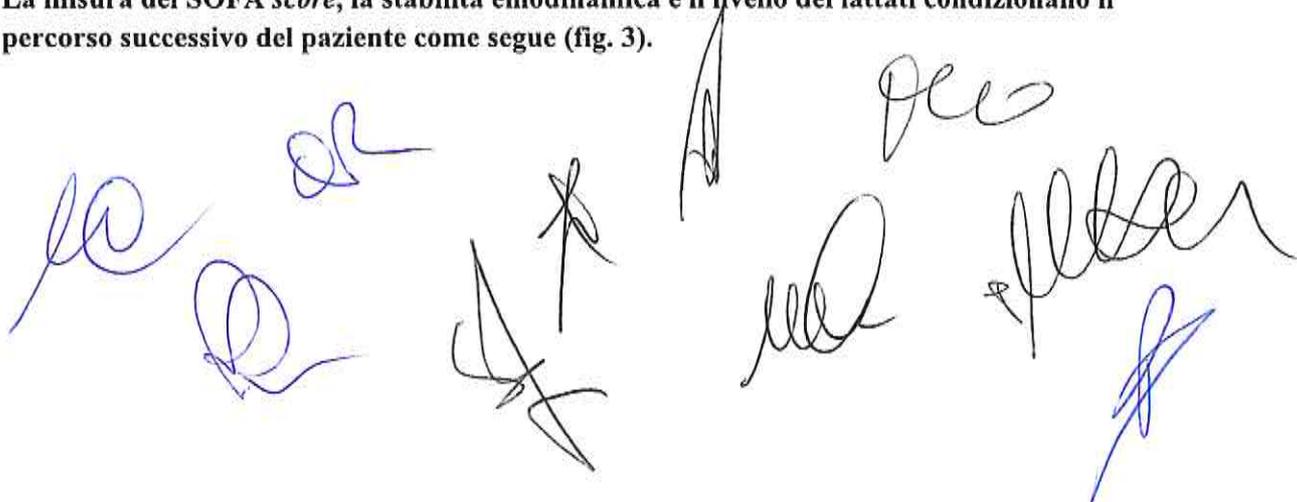
L'infermiere di area rossa/arancione:

- ✓ avvia il monitoraggio in continuo dei parametri vitali (PA, ECG, SpO₂, FR);
- ✓ somministra O₂ se la SpO₂ è < 94% (<88% nei pazienti con ritenzione cronica di CO₂);
- ✓ posiziona due accessi venosi di grosso calibro (16 G, 18 G);
- ✓ esegue l'EGA per la valutazione dei lattati;
- ✓ esegue i prelievi ematici per l'avvio del pannello sepsi;
- ✓ esegue i prelievi per emocolture e colture da siti sospetti;
- ✓ posiziona il catetere vescicale per il monitoraggio della diuresi oraria.

Il medico urgentista:

- ✓ si accerta dell'avvenuta esecuzione di prelievi per EGA, pannello sepsi, emocolture e colture da siti sospetti
- ✓ dispone l'avvio della terapia antibiotica empirica, orientata dall'ipotesi più probabile sul sito di infezione;
- ✓ avvia la rianimazione fluidica in caso di ipotensione (PAS < 90 mmHg, PAM < 65 mmHg), valutandone la risposta preferibilmente mediante POCUS integrata (cuore, VCI, polmoni);
- ✓ avvia l'infusione di noradrenalina in caso di ipotensione refrattaria ad adeguata rianimazione fluidica. In tal caso, sarà indispensabile il monitoraggio cruento della PA;
- ✓ valuta il SOFA score una volta ottenuti i risultati del pannello sepsi;
- ✓ ricerca la fonte di infezione in prima istanza mediante la POCUS e, in caso di fonte eradicabile, contatta immediatamente lo specialista di riferimento.

La misura del SOFA score, la stabilità emodinamica e il livello dei lattati condizionano il percorso successivo del paziente come segue (fig. 3).



1. Assenza di danno d'organo (SOFA < 2), lattati sierici ≤ 2 mmol/l, PA nella norma: **osservazione e monitoraggio.**
Il medico urgentista:
 - ✓ dispone che il paziente venga posto in osservazione e prescrive la tempistica del monitoraggio di segni e sintomi di infezione, del pannello sepsi, del SOFA score e del NEWS2.
 - ✓ stabilisce il piano terapeutico piú adeguato in base ai riscontri clinici e strumentali.
 - ✓ valuta la necessit di consulenze specialistiche durante l'osservazione clinica.
 - ✓ definisce la sede di cura.
2. Presenza di danno d'organo (SOFA score ≥ 2) o di un livello di lattati sierici > 2 mmol/l e/o di ipotensione (PAS < 90 mmHg o PAM < 65 mmHg) refrattaria a reintegro volémico adeguato: **prosegue il percorso "alta priorit".**
3. Evoluzione clinica rapidamente ingravescente, sepsi con grave compromissione emodinamica o respiratoria (SOFA per singolo organo/apparato ≥ 3) o presenza di altri elementi clinici di allarme (grave acidosi metabolica, iperlattacidemia): **richiesta di consulenza rianimatoria.** In tal caso,  opportuno che il medico urgentista, in presenza del medico rianimatore, informi il familiare piú prossimo del paziente sull'alto rischio di evoluzione negativa della sindrome.

▲ Il controllo della fonte di infezione dovr realizzarsi entro 6-12 ore dalla diagnosi di sepsi/shock settico, impiegando la tecnica meno invasiva e piú efficace, dopo attenta analisi del rapporto rischi/benefici da parte di un team multidisciplinare di esperti di cui il medico urgentista assume la leadership e, nei casi complessi, con il supporto del team sepsi. Nella gestione di questi casi sar coinvolto anche il referente sepsi del PS centrale.

I pazienti con **diagnosi incerta di infezione** andranno allocati in un percorso diagnostico volto a confermare o escludere il sospetto clinico, seguito dalla rivalutazione del livello di rischio mediante il NEWS2.

Definizione della sede di cura. Il trasferimento del paziente dovrebbe avvenire entro le prime 6 ore, compatibilmente con la disponibilit dei posti letto nel reparto di destinazione. Il paziente con infezione non complicata potr essere ricoverato in degenza ordinaria, il paziente con shock settico dovr essere allocato in reparto di Rianimazione, l'allocazione del paziente con sepsi andr valutata caso per caso. Poich un valore di NEWS2 > 6 nelle prime 6 ore si associa ad un incremento significativo della mortalit, esso potr affiancarsi al giudizio clinico nell'individuare i pazienti da non ricoverare in degenza ordinaria.



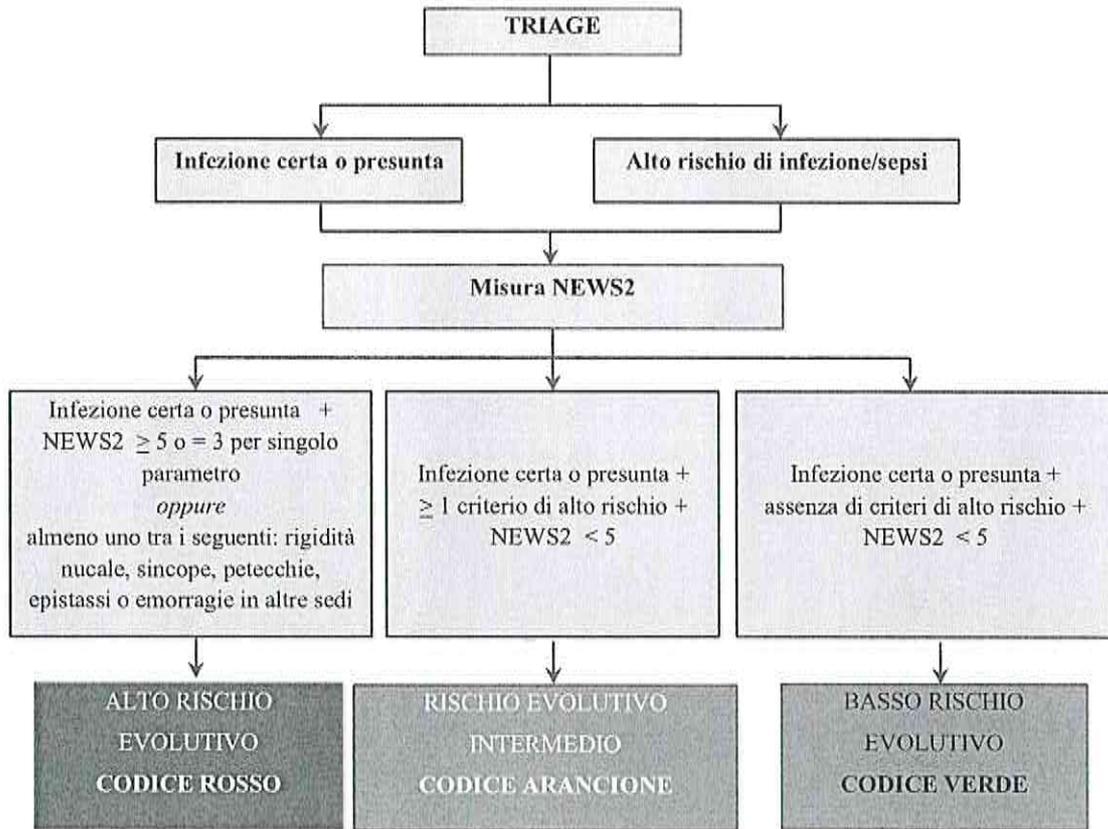


Figura 2. Algoritmo per la stratificazione del rischio evolutivo in Pronto Soccorso centrale

Handwritten signatures and initials in blue ink, including 'la', 'SK', 'per', 'sh', and others.

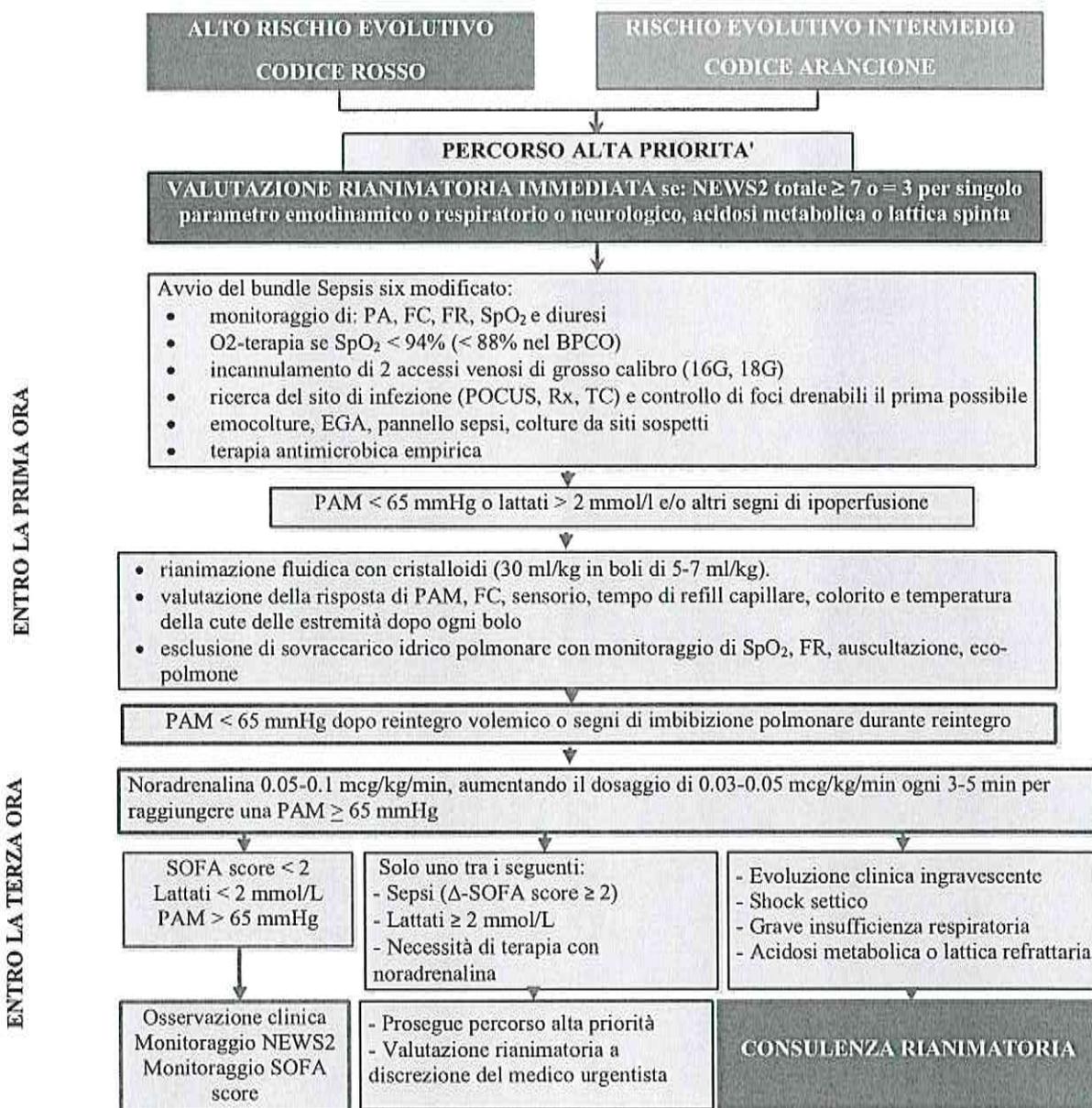


Figura 3. Percorso diagnostico-terapeutico e assistenziale del paziente a rischio evolutivo intermedio-alto.

6.4.2 REPARTI DI AREA MEDICA E CHIRURGICA

Nei pazienti con infezione presunta o documentata o ad alto rischio di infezione/sepsi (all.1) e nei pazienti che presentino una disfunzione d'organo non altrimenti giustificabile, il **medico di guardia** dei reparti di area medica e chirurgica:

- disporrà il monitoraggio del **NEWS2** (all.2) allegato in cartella clinica, con frequenza stabilita in base al punteggio dello score (all.2) che registrerà sul foglio di terapia.
- disporrà le opportune indagini volte ad escludere un'infezione occulta in caso di disfunzione d'organo non giustificabile clinicamente.

La misura del NEWS2 detterà il percorso successivo del paziente (fig.4) e, nei pazienti a **rischio evolutivo intermedio-alto**, verrà avviato il percorso "alta priorità" (fig. 5).

In tal caso, il personale medico e infermieristico avvierà il monitoraggio e il supporto dei parametri vitali e adotterà le misure previste dal *bundle Sepsis Six*, descritto in dettaglio in allegati 4-7, ai quali si rimanda.

L'infermiere provvederà a:

- ✓ avviare il monitoraggio dei parametri vitali (PA, ECG, SpO₂, FR);
- ✓ somministrare O₂ se la SpO₂ è < 94% (< 88% nei pazienti con ritenzione cronica di CO₂);
- ✓ posizionare due accessi venosi di grosso calibro (16 G, 18 G);
- ✓ eseguire EGA per la valutazione dei lattati;
- ✓ eseguire prelievi ematici per l'avvio del pannello sepsi;
- ✓ eseguire prelievi per emocolture e colture da siti sospetti;
- ✓ posizionare il catetere vescicale per il monitoraggio della diuresi oraria.

Il medico di guardia provvederà a:

- ✓ accertarsi dell'avvenuta esecuzione di prelievi per EGA, pannello sepsi ed emocolture;
- ✓ disporre l'avvio della terapia antibiotica empirica, orientata dall'ipotesi più probabile sul sito di infezione;
- ✓ avviare la rianimazione fluidica in caso di ipotensione (PAS < 90 mmHg, PAM < 65 mmHg), valutandone la risposta mediante il monitoraggio di: PAM, FC, refill capillare, sensorio, trend dei lattati e diuresi e prestando attenzione anche alla eventuale comparsa di segni di imbibizione polmonare (dispnea, rantoli crepitanti, desaturazione, linee B all'eco polmone);
- ✓ valutare il SOFA score una volta ottenuti i risultati del pannello sepsi;
- ✓ ricercare la fonte di infezione e, in caso di fonte eradicabile, avviare il percorso necessario alla sua eradicazione o contattare immediatamente lo specialista di riferimento.

⚠ L'intervento immediato dell'equipe di rianimatori verrà richiesto in caso di: NEWS2 ≥ 7 o pari a 3 per singolo parametro neurologico, respiratorio o emodinamico, acidosi metabolica e/o lattica. In attesa





dell'arrivo dei rianimatori, il medico di guardia provvederà ad avviare il bundle *Sepsis six*, inclusa l'infusione di noradrenalina se necessaria (PAS < 90 mmHg).

In assenza delle suddette condizioni di emergenza, la misura del SOFA score, dei lattati e il valore della PAM, segneranno il percorso successivo del paziente (fig. 5).

1. Se il delta SOFA score è < 2, i lattati \leq 2 mmol/l e la PAM > 65 mmHg, il medico di guardia:

- ✦ disporrà che il paziente venga posto in osservazione, avvierà il monitoraggio del NEWS con cadenza definita e prescritta sul foglio di terapia, avvierà il monitoraggio almeno quotidiano del pannello sepsi e del SOFA score.
- ✦ stabilirà il piano terapeutico più adeguato in base ai riscontri clinici e di laboratorio.
- ✦ valuterà la necessità di consulenza infettivologica o di altre consulenze specialistiche.

2. In caso di **sepsi** e in assenza di grave disfunzione cardio-circolatoria, respiratoria o neurologica, il medico proseguirà il percorso "alta priorità" e la richiesta di **intervento dell'equipe di rianimatori** sarà a sua discrezione.

3. In caso di diagnosi di **shock settico**, evoluzione clinica rapidamente ingravescente, grave insufficienza respiratoria, acidosi metabolica refrattaria, lattati persistentemente >2 mmol/l o di qualunque altra condizione che metta il paziente a rischio-vita, il medico richiederà **l'intervento dei rianimatori**.

⚠ Il **controllo della fonte** di infezione dovrà realizzarsi **entro 6-12 ore dalla diagnosi** di sepsi/shock settico, **impiegando la tecnica meno invasiva e più efficace, dopo attenta analisi del rapporto rischi/benefici da parte di un team multidisciplinare di esperti di cui il medico di guardia assume la leadership e, nei casi complessi, con il supporto del team sepsi. Alla gestione di tali casi parteciperà il referente sepsi del reparto di degenza.**

Nel paziente con sepsi o shock settico da focus eradicabile chirurgicamente, la stratificazione del rischio di morbilità e mortalità nel periodo post-operatorio potrà avvalersi del POSSUM score (<http://www.riskprediction.org.uk/index-pp.php>), che sarà di ausilio al giudizio clinico nel definire l'intensità del trattamento necessario e la sede di cura, oltre che nella comunicazione con il paziente e/o con i suoi familiari.

I pazienti con **diagnosi incerta di infezione** verranno allocati in un percorso diagnostico volto a confermare o escludere il sospetto di infezione, cui farà seguito la rivalutazione del livello di rischio mediante il NEWS2.

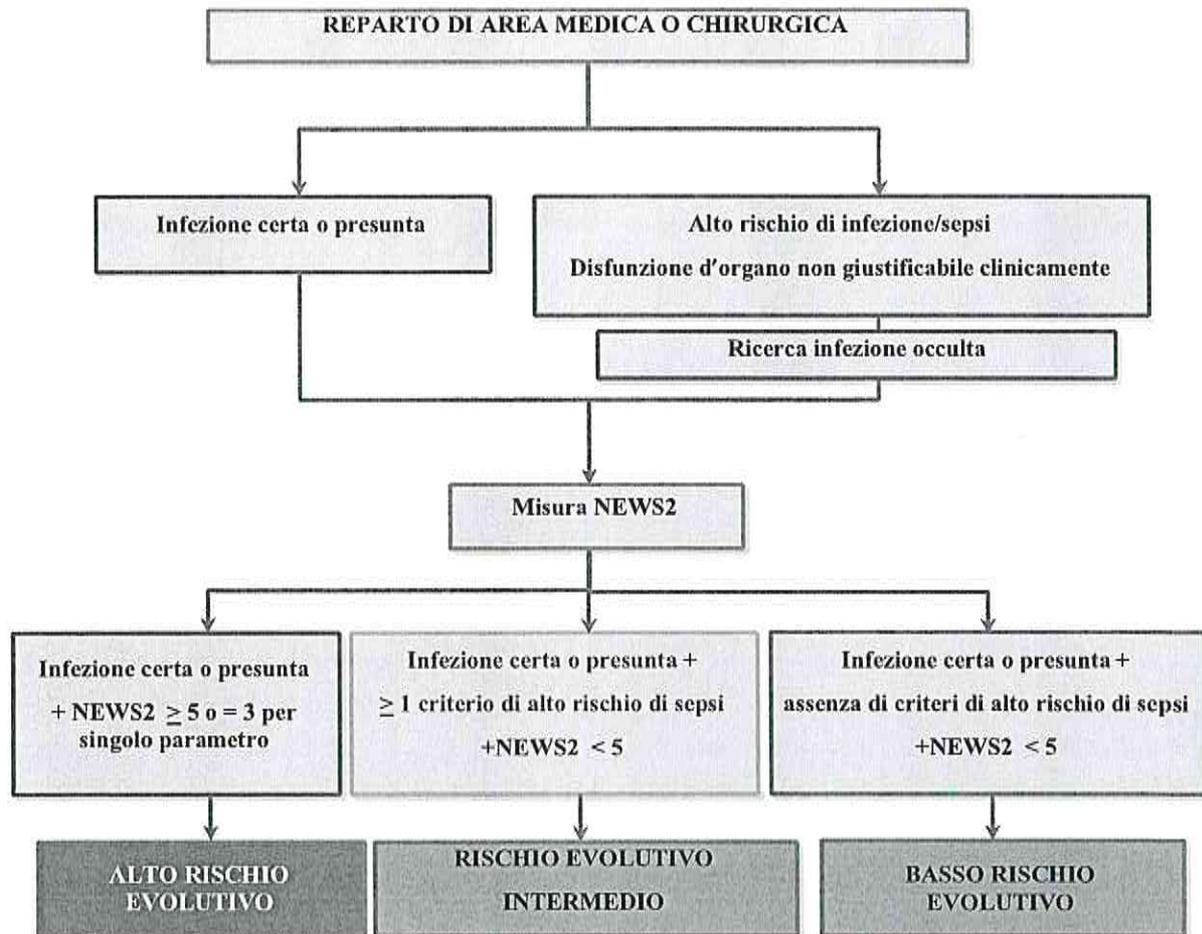


Figura 4. Algoritmo per la stratificazione del rischio evolutivo nei reparti di degenza ordinaria di area medica e chirurgica.

[Handwritten signatures and initials in blue ink]

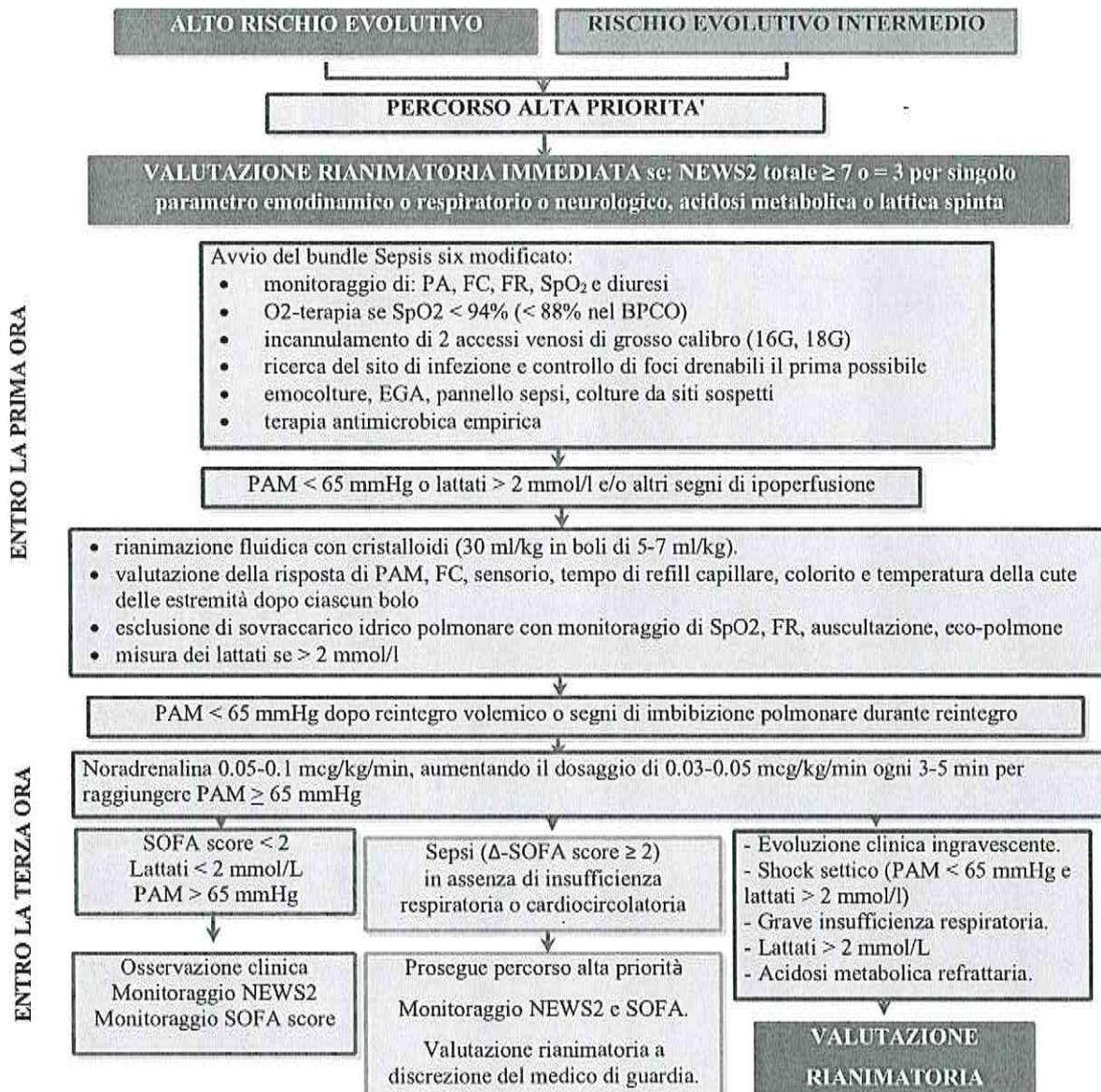
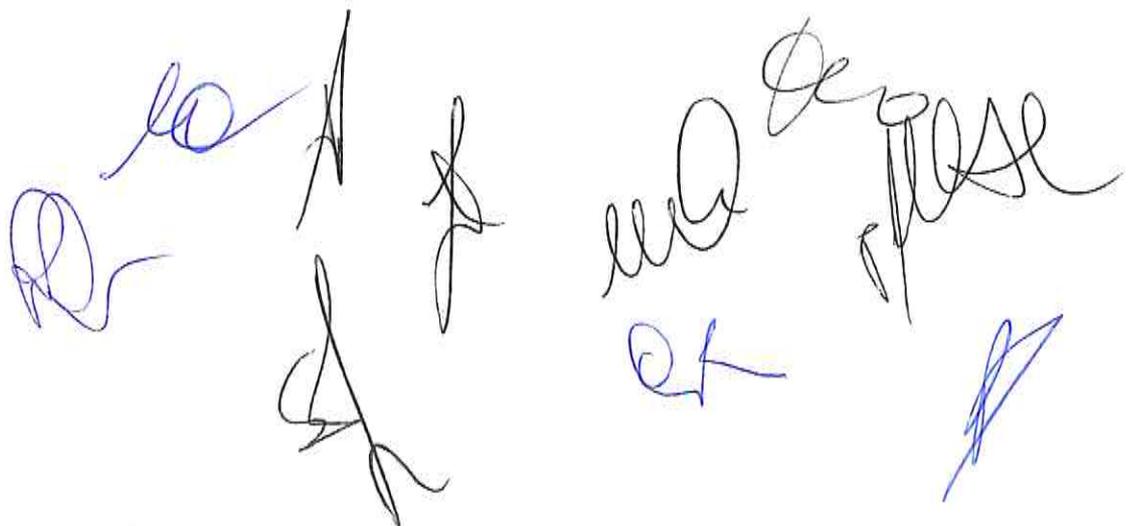


Figura 5. Percorso diagnostico-terapeutico e assistenziale del paziente a rischio evolutivo intermedio-alto nei reparti di area medica e chirurgica.



6.4.3 PRONTO SOCCORSO OSTETRICO E REPARTO DI OSTETRICIA

⚠ In tutte le pazienti in gravidanza o entro 42 giorni dal suo esito che giungano in Pronto Soccorso ostetrico o siano già degenti in reparto il personale ostetrico e infermieristico delle UU.OO. di degenza, di Sala Parto e di Pronto Soccorso è tenuto al monitoraggio sistematico dei parametri vitali mediante il sistema MEOVS allegato in cartella, con una tempistica prescritta dal medico ginecologo sul foglio di terapia in base al punteggio dello score (all.2).

- Durante il travaglio, dal momento dell'accesso in sala parto, la rilevazione dei parametri vitali deve essere riportata nel partogramma seguendo il protocollo locale.

- Prima del trasferimento della paziente in reparto dalla sala parto o dalla SO, l'ultima rilevazione dei parametri vitali deve essere riportata sulla scheda MEOVS.

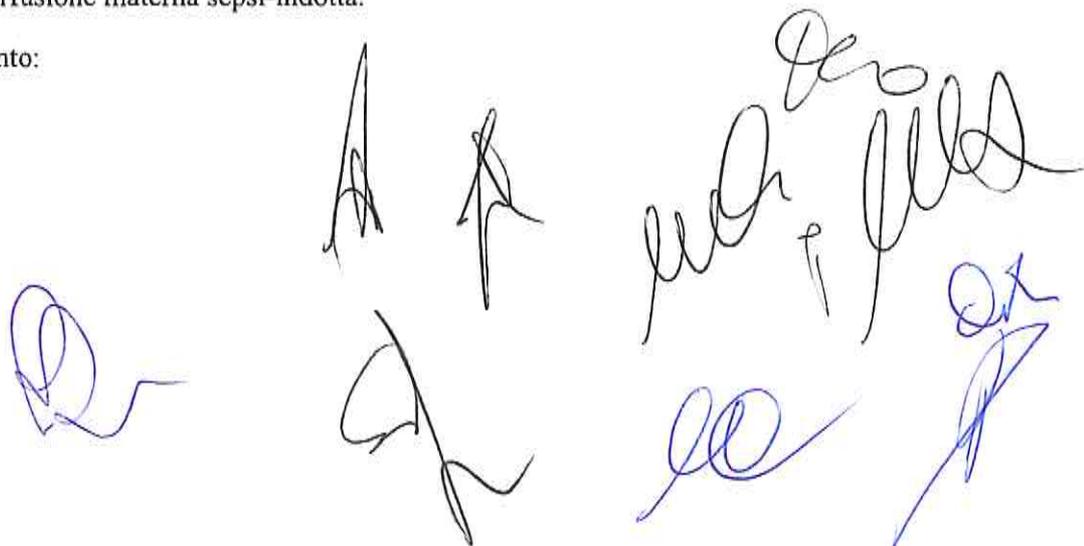
- **Il medico ginecologo** è tenuto a prescrivere sul foglio di terapia la frequenza di rilevazione dei parametri del MEOVS, definita in base alla diagnosi d'ingresso e/o complicanza clinica e al rischio evolutivo definito dall'ultima rilevazione dello score (fig.6).

Le **alterazioni emodinamiche che caratterizzano la gravidanza** influiscono sull'inquadramento clinico e sulla gestione della paziente con ipotensione o shock settico.

In particolare:

- Il fisiologico aumento della frequenza cardiaca e del volume plasmatico può ritardare l'identificazione dell'ipovolemia sepsi-indotta che, quando si manifesta con ipotensione, esprime un deterioramento clinico avanzato. Questo sottolinea l'importanza della tempestività della stabilizzazione emodinamica con fluidi e, se necessario, con vasopressori.
- A partire dalla 20^a settimana di gestazione, l'utero gravidico può causare compressione aortocavale, riduzione del ritorno venoso al cuore e ipotensione. In tal caso, il **decubito laterale sinistro** eliminerà una potenziale concausa d'ipotensione.
- A causa dell'intensa vasocostrizione compensatoria cui va incontro la placenta in risposta all'ipotensione materna, spesso il riscontro di *condizioni fetali non rassicuranti* è il primo segno di ipoperfusione materna sepsi-indotta.

Pertanto:



- ✦ in tutti i casi d'ipotensione o shock materni, che espongono al rischio d'ipossia e acidosi nel feto, è indispensabile la **valutazione immediata del benessere fetale**.
- ✦ la **valutazione del benessere fetale** deve essere sistematica in tutte le pazienti gravide con infezione sospetta o accertata, anche in assenza di instabilità emodinamica manifesta, perché **strumento di allerta di deterioramento clinico materno imminente**.
- ✦ il riscontro di condizioni fetali non rassicuranti e non altrimenti giustificabili, in assenza di infezione manifesta, impone la ricerca di **un'infezione o di una sepsi occulte**.

Nella popolazione ostetrica, i possibili scenari clinici che devono indurre al sospetto di sepsi o di shock settico sono sostanzialmente tre:

- 1 Paziente che giunga in PS ostetrico o sia già degente in reparto, che presenti un'infezione documentata o presunta o almeno uno dei criteri di alto rischio descritti in allegato 1, associata a un'alterazione di uno o più parametri MEOVS.
- 2 Paziente in monitoraggio MEOVS nella quale si riscontri l'alterazione di uno o più parametri (≥ 1 parametro giallo) non altrimenti giustificabile.
- 3 Riscontro di condizioni fetali non rassicuranti non altrimenti giustificabili.

In tali situazioni:

- ✓ il medico ginecologo di guardia è tenuto ad effettuare tempestivamente la valutazione clinica della paziente e del benessere fetale (CTG e/o US);
- ✓ il personale infermieristico e/o ostetrico è tenuto alla rilevazione dei parametri vitali secondo il sistema di allerta MEOVS, qualora non già rilevato.

Il percorso successivo dipenderà dal livello di rischio evolutivo definito dal codice colore MEOVS (fig. 6):

- 1 parametro giallo MEOVS: **basso rischio evolutivo**.
- 2 parametri gialli o 1 parametro rosso MEOVS: **rischio evolutivo intermedio**.
- ≥ 3 parametri gialli o ≥ 2 parametri rossi MEOVS: **alto rischio evolutivo**.



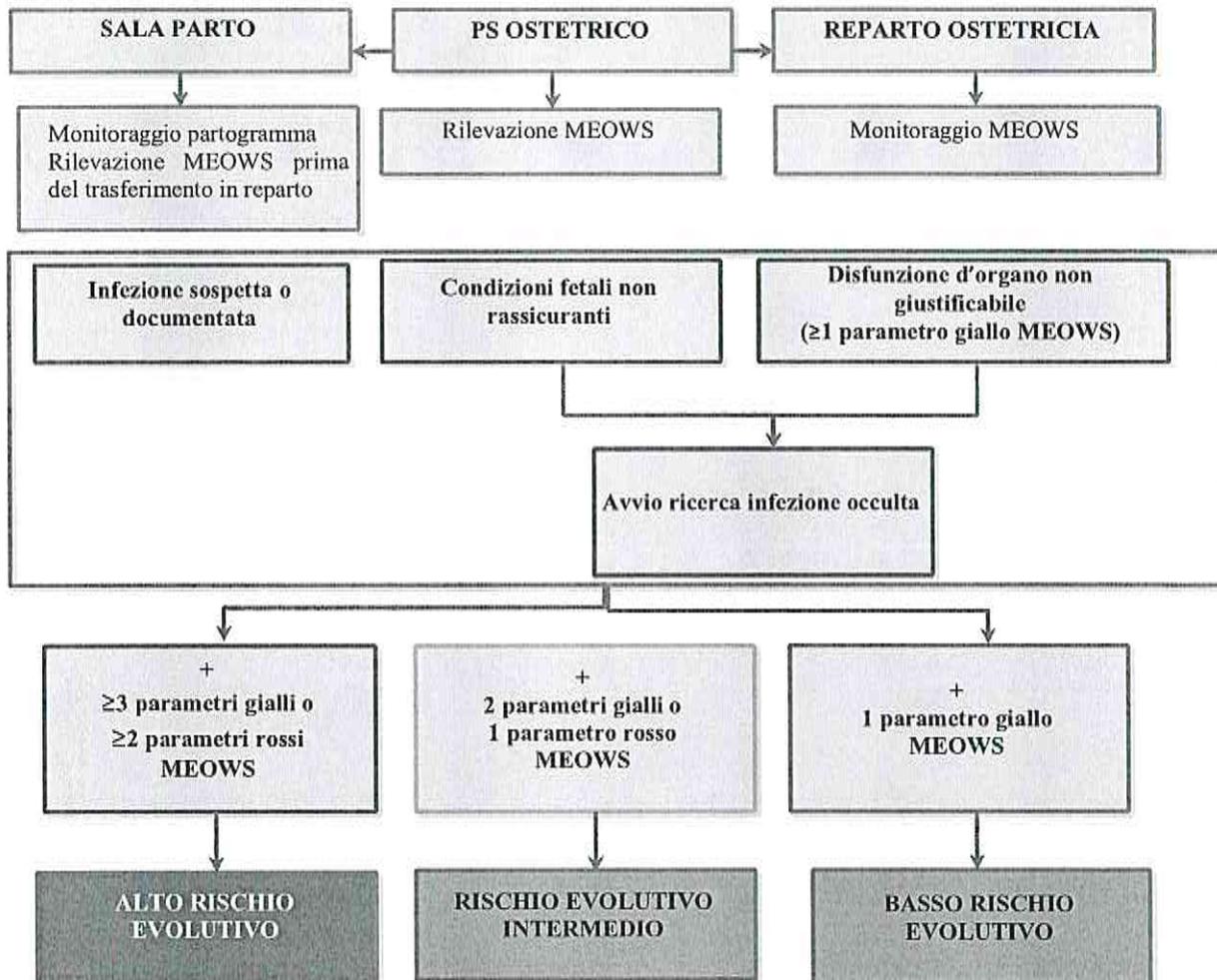


Figura 6. Algoritmo per la stratificazione del rischio evolutivo durante il percorso nascita.

Multiple handwritten signatures in blue ink, likely representing approval or review of the document.

A. Percorso basso rischio evolutivo.

Dovrà essere avviato in caso rilevazione di un parametro giallo MEOWS (fig 7).

Il medico ginecologo:

- ✚ valutati i parametri vitali materni ed avviata la loro stabilizzazione, dispone la tempistica di rivalutazione del MEOWS e la registra sul foglio di terapia (all.2);
- ✚ dispone l'avvio di emocolture e colture da siti clinicamente sospetti, se non ancora eseguite (all.5,6).
- ✚ pondera la necessità di avvio di: pannello sepsi, EGA con lattati (all.4), consulenza neonatologica o altre consulenze specialistiche;
- ✚ avvia la ricerca della fonte di infezione (se non nota) e provvede a quanto necessario alla sua eradicazione se si tratta di un *focus* chirurgico (evacuazione del prodotto del concepimento, drenaggio di ascessi, espletamento del parto in caso di corion-amniosite, isterectomia in caso di necrosi miometriale, risanamento del letto di una ferita chirurgica infetta) o di un dispositivo impiantabile o di un catetere endovasale (CVC, PiCC);
- ✚ in caso di fondato sospetto clinico o di certezza d'infezione in corso, avvia subito la terapia antibiotica empirica più idonea alle condizioni della paziente, al sito sospetto o certo d'infezione e all'epidemiologia locale (all.5,7).

Il personale ostetrico e/o infermieristico, su disposizione del medico ginecologo:

- ✓ rileva PA, FC, FR, SpO₂ e TC e ricerca sintomi materni ascrivibili ad una corion-amniosite (dolorabilità uterina, liquido amniotico maleodorante, secrezioni cervico-vaginali purulente);
- ✓ incannula una vena periferica di calibro adeguato (18 G);
- ✓ esegue i prelievi per emocolture e per le colture da siti sospetti;
- ✓ esegue i prelievi per pannello sepsi ed EGA con misura dei lattati, se prescritti;
- ✓ prosegue il monitoraggio del MEOWS allegato in cartella clinica, con la tempistica indicata sul foglio di terapia.



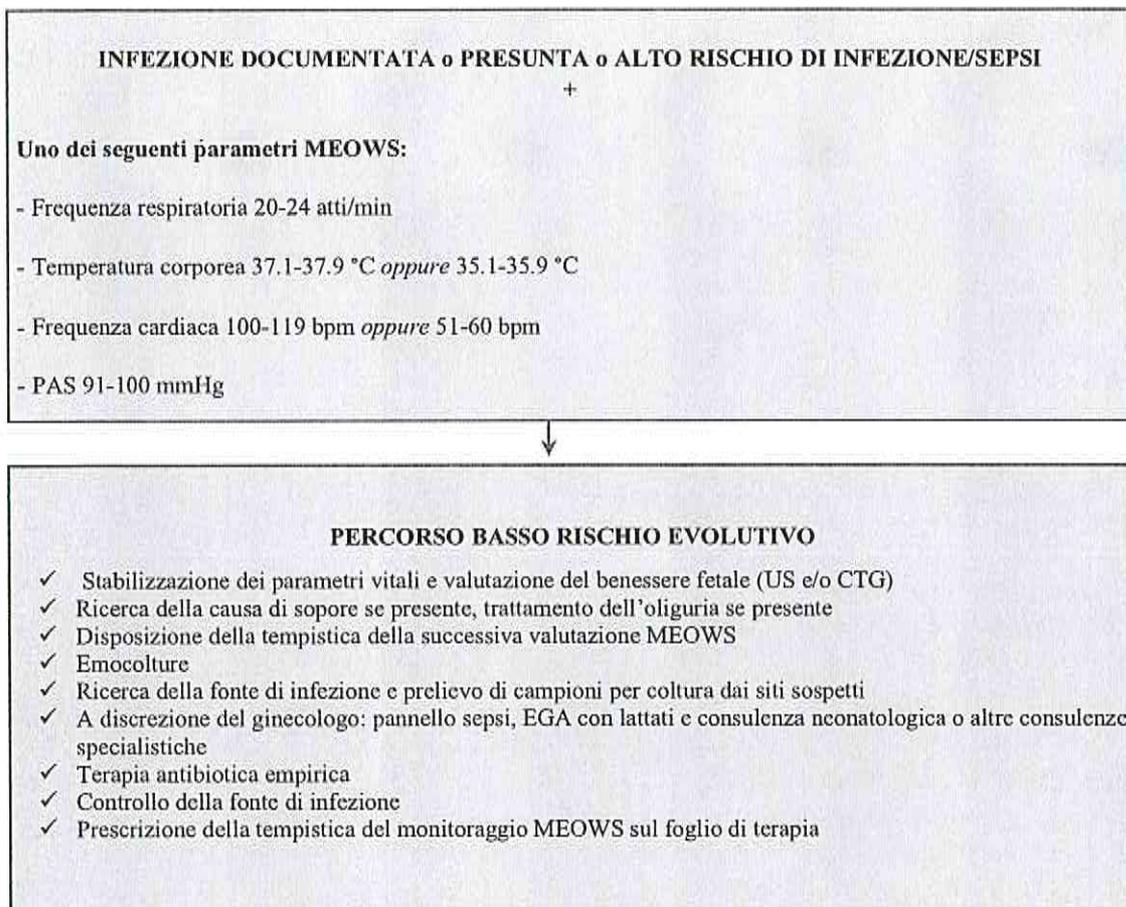


Figura 7. Percorso diagnostico-terapeutico e assistenziale della paziente a basso rischio evolutivo.

B. Percorso rischio evolutivo intermedio.

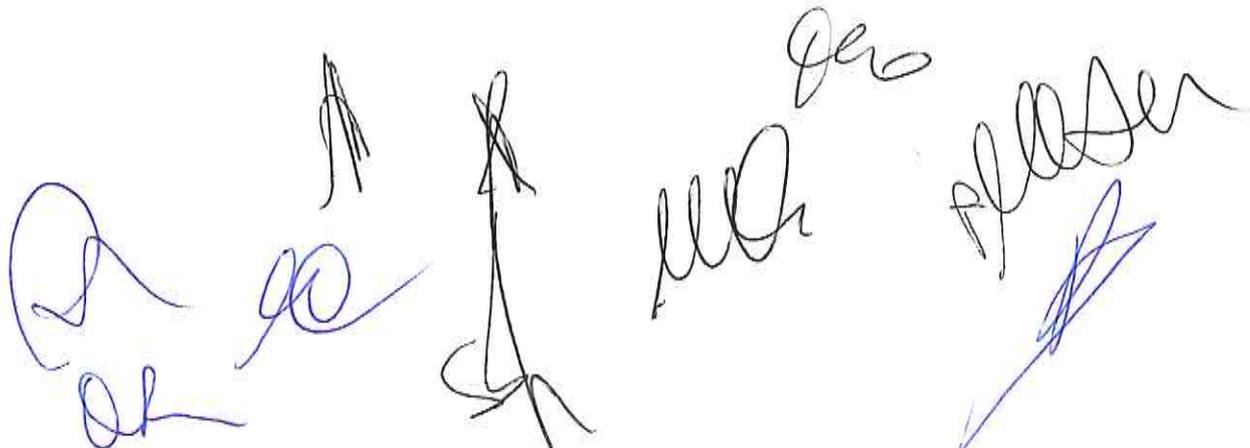
Viene attivato in caso di rilevazione di almeno 2 parametri gialli o di 1 parametro rosso MEOWS (fig. 8).

Il medico ginecologo, con il supporto dell'anestesista d'urgenza:

- ✓ valutati i parametri vitali materni, provvede al supporto delle funzioni vitali, ove necessario;
- ✓ valuta il benessere fetale (US e/o CTG);
- ✓ avvia contestualmente le misure previste dal *bundle Sepsis six* (all.4-7)
- ✓ avvia la ricerca della fonte di infezione (se non nota) e provvede a quanto necessario al suo controllo se si tratta di un *focus* chirurgico (evacuazione del prodotto del concepimento, drenaggio di ascessi, espletamento del parto in caso di corion-amniosite, isterectomia in caso di necrosi miometriale, risanamento del letto di una ferita chirurgica infetta) o di un dispositivo impiantabile o di un catetere endovasale (CVC, PiCC);
- ✓ avvia la profilassi anti-tromboembolica secondo il protocollo locale o mediante consulenza CET;
- ✓ dispone la tempistica del monitoraggio dei parametri vitali con sistema MEOWS sul foglio di terapia;
- ✓ dispone la tempistica del monitoraggio fetale;
- ✓ richiede la consulenza del neonatologo;
- ✓ pondera la necessità di consulenza rianimatoria e/o infettivologica.
- ✓ pondera la necessità di espletamento del parto, tenendo presente che è indispensabile stabilizzare prima le condizioni materne, tranne in caso di infezione endouterina e corion-amniosite, in cui è previsto il rapido espletamento del parto e, stabilizzate le condizioni materne, la rimozione del materiale ritenuto in utero.

Il personale infermieristico e/o ostetrico, su disposizione del medico ginecologo:

- ✓ rileva PA, FC, FR, SpO₂ e TC e ricerca sintomi materni ascrivibili ad una corion-amniosite (dolorabilità uterina, liquido amniotico maleodorante, secrezioni cervico-vaginali purulente);
- ✓ in caso di SpO₂ <94% avvia la somministrazione di ossigeno in maschera;
- ✓ incannula due vene periferiche (16G, 18G) e, in caso di ipotensione, avvia la rianimazione fluidica;
- ✓ posiziona il catetere vescicale con urinometro;
- ✓ se la gestazione ha superato la 20° settimana, posiziona la paziente in decubito laterale sinistro per eliminare una potenziale concausa di ipotensione;
- ✓ esegue i prelievi per emocoltura e per le colture da siti sospetti e avvia la somministrazione della terapia antibiotica;
- ✓ esegue i prelievi per pannello sepsi ed EGA con misura dei lattati;
- ✓ avvia il monitoraggio in continuo dei parametri vitali e della diuresi oraria;
- ✓ prosegue il monitoraggio del MEOWS con la tempistica indicata sul foglio di terapia.





La misura del mSOFA score, la stabilità emodinamica e il livello dei lattati condizionano il percorso successivo della paziente (fig. 8):

- 1 In presenza di mSOFA <1, lattati sierici < 2 mmol/l e PA nella norma, il medico ginecologo:
 - ✓ dispone che la paziente venga posta in **osservazione** ed avvia il monitoraggio di segni e sintomi di infezione, del pannello sepsi e del MEOWS;
 - ✓ stabilisce il piano terapeutico più adeguato in base ai riscontri clinici e strumentali;
 - ✓ valuta la necessità di consulenze specialistiche durante l'osservazione clinica.

- 2 In presenza mSOFA score ≥ 1 e/o di lattati sierici ≥ 2 mmol/l e/o di ipotensione (PAS < 90 mmHg o PAM < 65 mmHg) refrattaria a reintegro volêmico adeguato, il medico ginecologo prosegue come descritto nel **percorso "alto rischio"**.

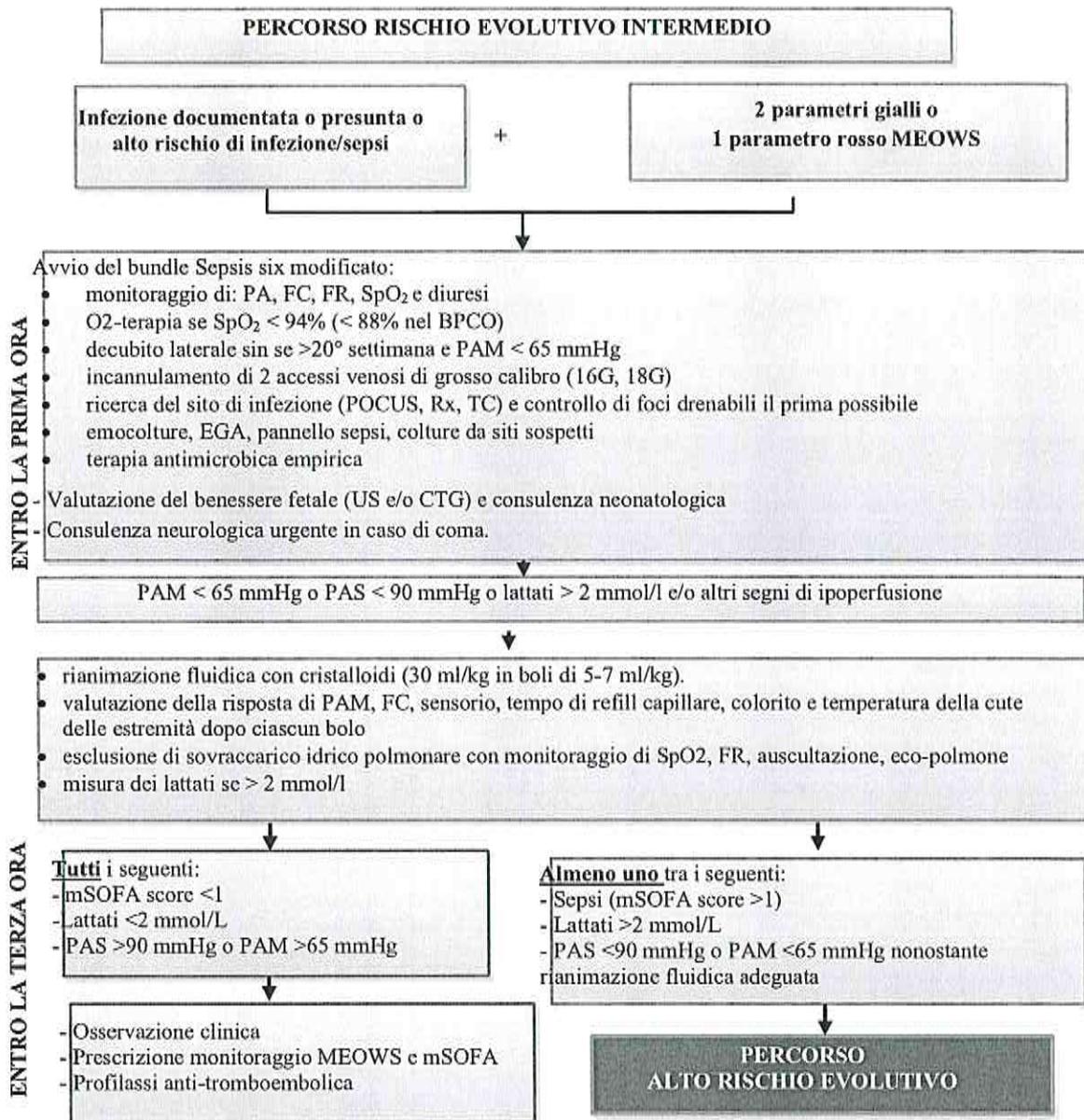
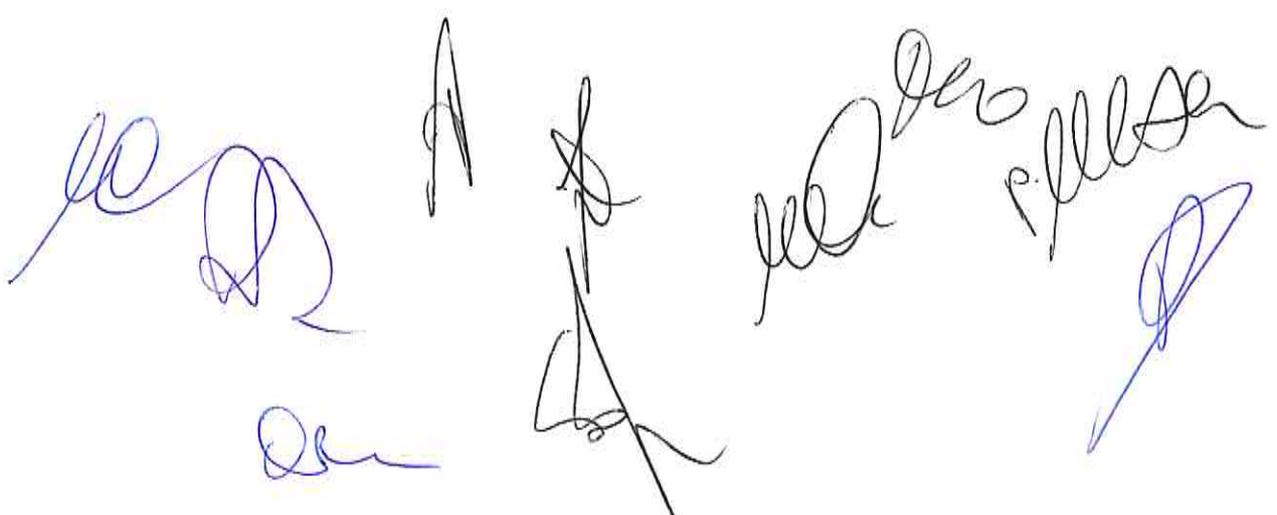


Figura 8. Percorso diagnostico-terapeutico e assistenziale della paziente a rischio evolutivo intermedio.



C. Percorso alto rischio evolutivo.

La condizione di **alto rischio** è definita dalla presenza di un'**infezione presunta o certa o di criteri di alto rischio (all.1)**, associata a **una** delle seguenti condizioni:

- ⚡ rilevazione di ≥ 3 parametri gialli e/o di ≥ 2 parametri rossi MEOWS;
- ⚡ sepsi (mSOFA score ≥ 1);
- ⚡ livelli di lattati sierici > 2 mmol/l;
- ⚡ ipotensione (PAS < 90 mmHg, PAM < 65 mmHg) refrattaria ad adeguata rianimazione fluidica;
- ⚡ shock settico.

⚠ Tale condizione richiede la valutazione congiunta immediata da parte del medico ginecologo, dell'anestesista-rianimatore, dell'infettivologo di guardia e del neonatologo e l'attivazione del team sepsi (fig. 9).

In attesa dell'arrivo dei consulenti, il **medico ginecologo** avvia il percorso "alto rischio" che prevede:

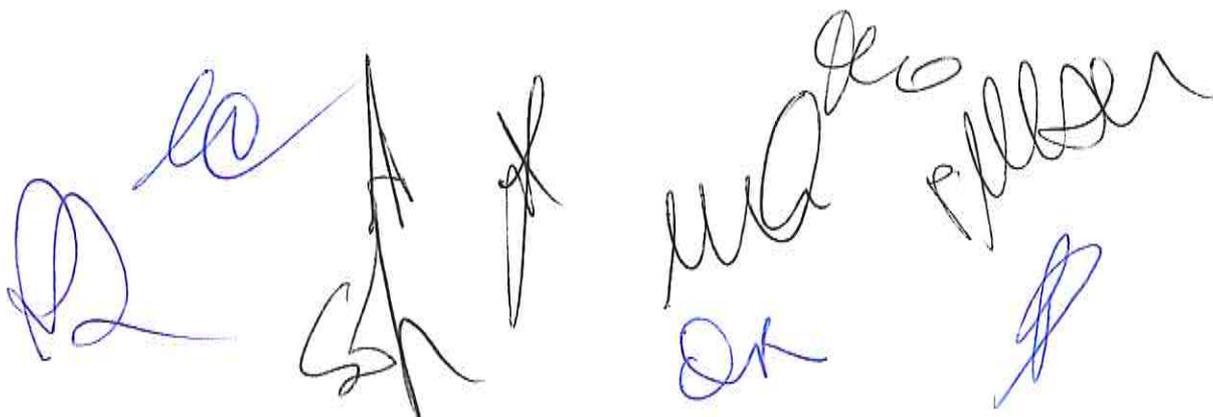
- ✓ avvio di quanto previsto nel **percorso rischio intermedio (fig.8)**.
- ✓ **richiesta d'intervento immediato dell'anestesista d'urgenza in caso di shock settico, grave desaturazione ($SpO_2 < 94\%$ in ossigenoterapia ad alti flussi) o dispnea marcata o grave acidosi metabolica o lattica all'EGA.**

3 Al suo arrivo, il **consulente infettivologo** verificherà l'appropriatezza della terapia antibiotica avviata e indicherà eventuali approfondimenti diagnostici utili alla definizione di sede e eziologia dell'infezione con il supporto, se necessario, del team sepsi.

4 Il **medico rianimatore** provvederà alla stabilizzazione delle funzioni vitali e alla definizione dell'intensità di cure richieste sulla base della misura del danno d'organo e dell'evolutività del quadro clinico, con il supporto, se necessario, del team sepsi.

5 Il **team sepsi** analizzerà il caso in tempi brevi e con un approccio multidisciplinare, mettendo a disposizione, se necessario, le competenze specialistiche utili alla sua gestione e supportando il medico ginecologo e i consulenti nella scelta del percorso più appropriato per la paziente, tenendo conto dell'evolutività del quadro clinico, dell'eventuale necessità di procedure, del livello più appropriato di monitoraggio e dell'intensità delle cure richieste. Nella gestione di tali casi verrà coinvolto il referente sepsi di reparto.

6 Il **medico ginecologo, il referente sepsi di reparto e i consulenti, con il supporto del team sepsi**, stabiliranno inoltre quanto necessario al controllo del focus d'infezione se si tratta di focus eradicabile chirurgicamente (evacuazione del prodotto del concepimento, drenaggio di ascessi, espletamento del parto in caso di corion-amniosite, isterectomia in caso di necrosi miometriale, risanamento del letto di una ferita chirurgica infetta) o di un dispositivo impiantabile o di un catetere endovasale (CVC, PiCC). Il controllo del focus dovrà realizzarsi entro 6-12 ore dalla diagnosi di sepsi/shock settico, impiegando la



tecnica meno invasiva e più efficace, dopo attenta analisi del rapporto rischi/benefici da parte del team multidisciplinare di esperti di cui il medico ginecologo assume la leadership.

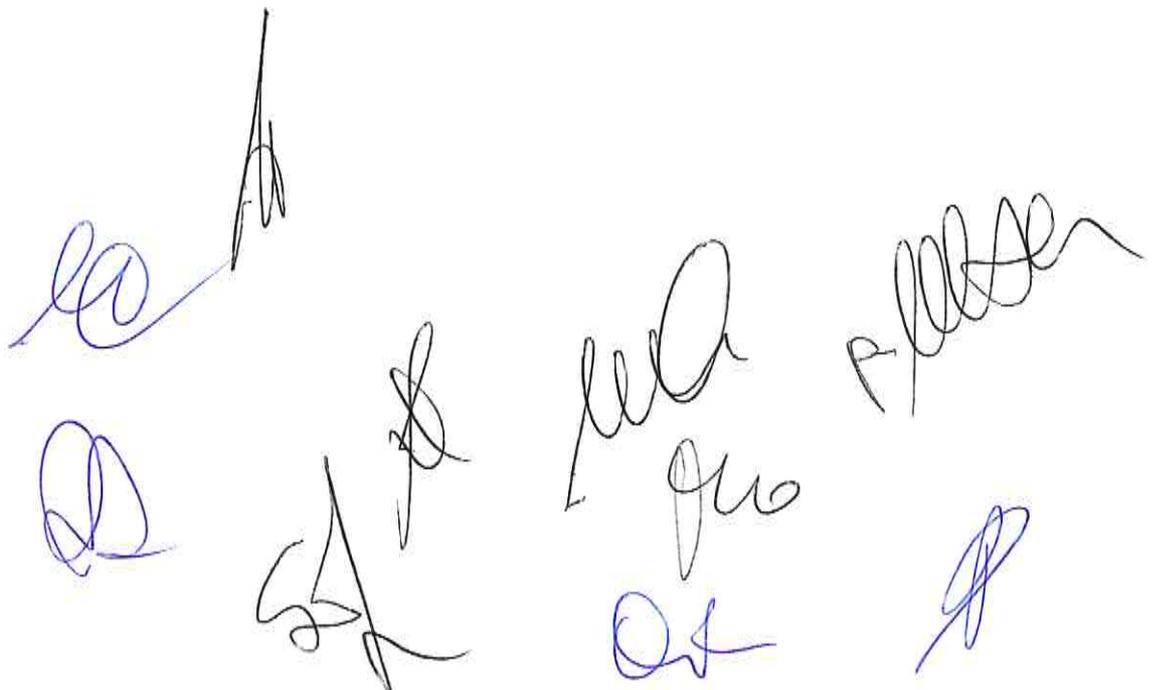
7 **Il personale infermieristico e/o ostetrico**, su disposizione del medico ginecologo, espletterà le attività previste dal percorso "rischio intermedio" e collaborerà all'espletamento delle indagini diagnostiche e alla stabilizzazione e al monitoraggio delle funzioni vitali della paziente.

- In caso di **stabilizzazione delle condizioni cliniche** e prosieguo delle cure presso la U.O di ostetricia e ginecologia, il **medico ginecologo**:

- avvierà la profilassi anti-tromboembolica secondo il protocollo locale o mediante consulenza del centro emostasi e trombosi;
- disporrà la tempistica del monitoraggio del MEOWS e del mSOFA score sul foglio di terapia;
- disporrà la tempistica del monitoraggio fetale.

- In caso di evoluzione clinica rapidamente ingravescente, sepsi con grave insufficienza di uno o più organi/apparati, shock settico, necessità di ventilazione meccanica o di altri elementi clinici di allarme per il medico rianimatore (grave acidosi metabolica, iperlattacidemia), si provvederà al trasferimento della paziente in rianimazione.

In tal caso, è opportuno che il medico ginecologo, in presenza del medico rianimatore e dell'infettivologo, informi il partner o il familiare più prossimo della paziente sull'alto rischio di evoluzione negativa della sindrome.





PERCORSO ALTO RISCHIO EVOLUTIVO

- ✓ Infezione documentata o presunta o alto rischio + ≥ 3 parametri gialli o ≥ 2 parametri rossi MEOWS
- ✓ Infezione documentata o presunta + lattati > 2 mmol/L o ipotensione refrattaria a reintegro volêmico adeguato
- ✓ Sepsis o shock settico

ENTRO LA PRIMA ORA

GINECOLOGO

- Avvio immediato del percorso rischio intermedio, incluso il *bundle sepsis-six* (vedi percorso rischio intermedio).
- Richiesta di intervento immediato dell'anestesista
- Valutazione necessità di espletamento del parto in accordo con il neonatologo
- Avvio ricerca e controllo della fonte di infezione da completarsi entro 6-12 ore.

RIANIMATORE

- Stabilizzazione delle funzioni vitali
- Definizione dell'intensità delle cure richieste

INFETTIVOLOGO

- Valutazione della appropriatezza della terapia antibiotica avviata
- Definizione di indagini diagnostiche utili alla ricerca della fonte di infezione e dell'eziologia della stessa
- Contributo alla definizione della strategia più idonea al controllo della fonte

TEAM SEPSI

Supporto nei casi a gestione o logistica complessi

ENTRO LA TERZA ORA

Stabilizzazione delle condizioni cliniche

- Profilassi anti-tromboembolica
- Prescrizione tempestiva di rilevazione di MEOWS, mSOFA score e monitoraggio fetale sul foglio di terapia

- Evoluzione clinica ingravescente
- Necessità di ventilazione meccanica
- Sepsis con grave disfunzione di uno o più organi o apparati
- Shock settico
- Grave acidosi lattica o metabolica

TRASFERIMENTO IN RIANIMAZIONE

Figura 9. Percorso diagnostico-terapeutico e assistenziale della paziente ad alto rischio evolutivo

Handwritten signatures in blue ink, including names like 'A', 'S', 'Della Porta', 'P. Russo', 'Or', and others.



6.4.4 UNITA' DI TERAPIA INTENSIVA SPECIALISTICA E REPARTI DI RIANIMAZIONE.

- Nelle **Unità di Terapia Intensiva specialistiche** e nei **reparti di Rianimazione** il personale medico provvederà a disporre il monitoraggio almeno quotidiano del **SOFA score** (all.3):
 - ✓ in tutti i pazienti con infezione presunta o certa
 - ✓ nei pazienti ad alto rischio di infezione/sepsi (all.1)
 - ✓ nei pazienti che presentino una disfunzione d'organo non altrimenti giustificabile. In quest'ultima categoria di pazienti, si dovranno tempestivamente avviare le indagini necessarie alla ricerca di un'infezione occulta che possa sottendere la disfunzione d'organo riscontrata.
- In presenza di un delta SOFA score ≥ 2 e di un'infezione documentata o presunta, si porrà diagnosi di sepsi e si procederà all'avvio del *bundle Sepsis six*, descritto in allegati 4-7 ai quali si rimanda.
- In presenza di shock settico, superata la fase di rianimazione fluidica, sarà indispensabile eseguire la fase di **ottimizzazione emodinamica** (all.4), sotto la guida del monitoraggio emodinamico invasivo, della misura dei lattati e della misura della ScvO₂ (fig. 10). In questa fase, la titolazione della terapia con fluidi, vasopressori o diuretici sulla misura degli indici dinamici mediante termodiluizione transpolmonare è fortemente raccomandato.

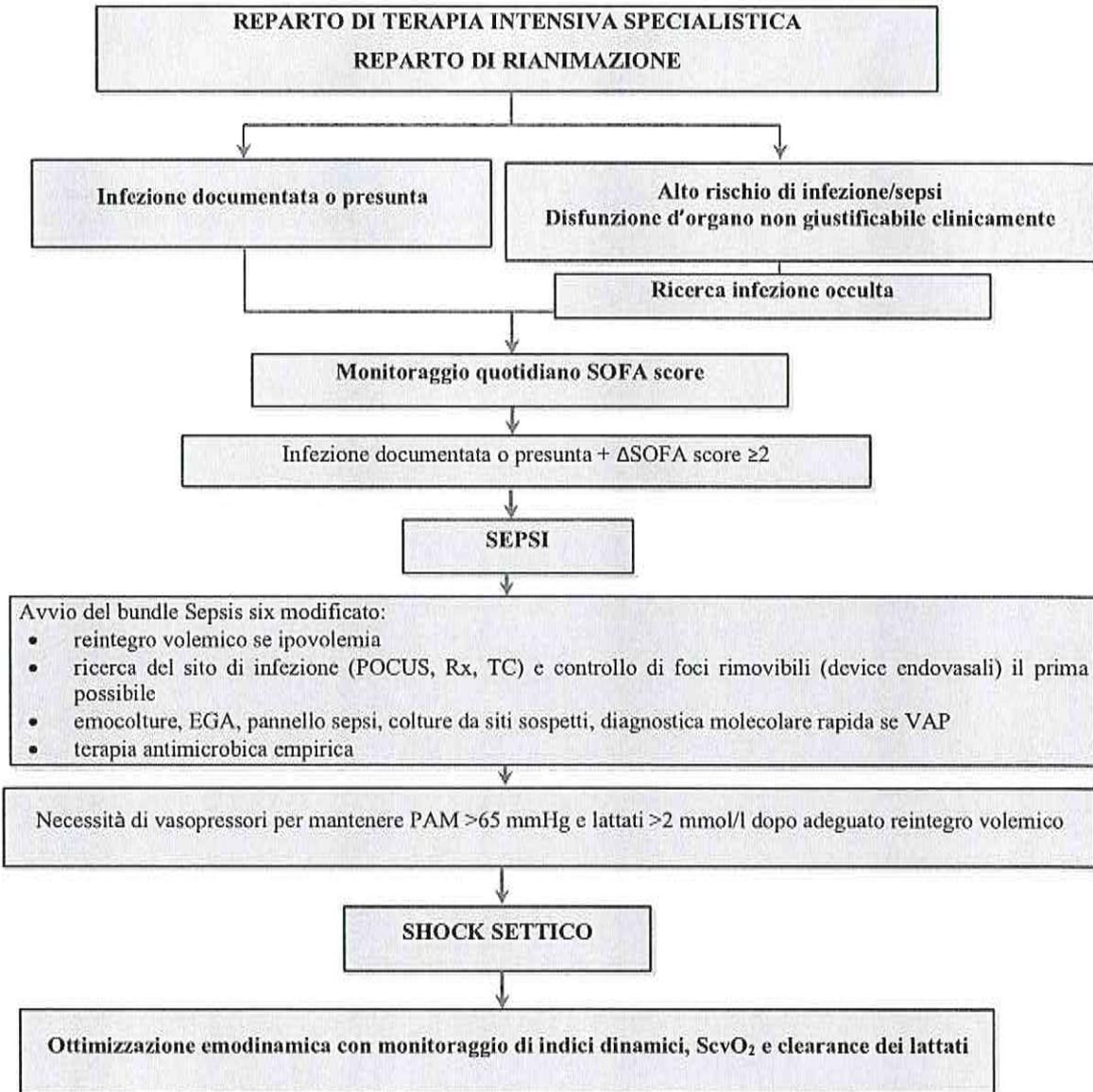


Figura 10. Diagnosi e primo approccio al paziente con sepsi o shock settico nelle TI specialistiche e in Rianimazione.



7. VERIFICA DEI PROCESSI E DELLE PRESTAZIONI

I processi devono essere verificati a cadenza annuale dai responsabili delle UU.OO. I documenti dovranno essere sottoposti a revisione almeno ogni 12 mesi e comunque ogni qualvolta una modifica/integrazione organizzativa, gestionale o normativa lo richieda. Ogni documento revisionato abroga automaticamente la versione precedente del documento stesso.

Farà parte della modalità operativa l'individuazione di indicatori di processo e di risultato.

Indicatore di Processo	Valore Limite	Valore Atteso
N° test di screening compilati/n° totale di pazienti ricoverati in 1 anno nei reparti di ostetricia e in Pronto soccorso ostetrico	60%	100%
N° pazienti accolti con sospetta sepsi in triage/N° pazienti ricoverati con diagnosi di sepsi o shock settico	50%	80%
N° infermieri-ostetriche-medici formati in 1 anno sul percorso Sepsis /n° totale di infermieri-ostetriche-medici	50%	100%

Indicatore di Esito	Valore Limite	Valore Atteso
N° pazienti con diagnosi SDO di shock settico deceduti/n° totale di pazienti con diagnosi SDO di shock settico.	35%	20%

8. AZIONI DI MIGLIORAMENTO

- ☛ A tutto il personale coinvolto e al team sepsi verrà illustrata la presente procedura in un incontro preliminare, che prevede anche momenti di addestramento sulla corretta compilazione e tempistica di rilevazione dei sistemi di screening e sul corretto approccio diagnostico-terapeutico e assistenziale nei rispettivi *setting*.
- ☛ È previsto lo svolgimento periodico di incontri informativi e formativi rivolti a tutto il personale medico e di comparto dell'ospedale e al team sepsi, volti ad ottimizzare la tempestività e appropriatezza degli interventi previsti dal PDTA.
- ☛ Si provvederà poi, con periodicità, alla verifica o audit dell'aderenza a quanto previsto dal PDTA con restituzione dei dati. Tale approccio rappresenta da un lato un importante strumento di verifica, dall'altro un efficace momento formativo per il personale.

Sarà cura del team sepsi:

Handwritten signatures in blue ink, likely representing the members of the sepsis team.



- ✚ definire percorsi diagnostico-terapeutici di controllo/eradicazione per le principali fonti di infezione, al fine di ottimizzare la tempistica e le modalità di gestione del paziente, tenendo conto delle risorse logistico-organizzative.
- ✚ definire indicazioni e percorsi di utilizzo della diagnostica molecolare rapida.
- ✚ definire un approccio multi-markers di supporto alla diagnosi di infezione e al monitoraggio della risposta alla terapia.
- ✚ promuovere l'aggiornamento della terapia antibiotica empirica sulla base dei report sull'epidemiologia locale forniti dal laboratorio di microbiologia.

9. IDENTIFICAZIONE, EMISSIONE E ARCHIVIAZIONE DEI DOCUMENTI

9.1 Identificazione ed emissione

L'identificazione e l'emissione della procedura aziendale saranno a carico della Direzione Sanitaria.

9.2 Archiviazione

L'archiviazione e la conservazione del Processo saranno a cura della Segreteria degli Atti Amministrativi.



10. REDAZIONE E REVISIONE DEL DOCUMENTO E GRUPPO DI LAVORO

REDAZIONE DEL DOCUMENTO E GRUPPO DI LAVORO	
Dott.ssa L. Dalfino	U.O.C Anestesia e Rianimazione Universitaria II "A. Brienza"
Prof.ssa A. Saracino	U.O.C Malattie Infettive Universitaria
Dott. Piero Pozzessere	U.O.C Pronto Soccorso
Prof.ssa A. Vimercati	U.O.C Ginecologia e Ostetricia
REVISIONE DEL DOCUMENTO	
Prof. G. Angarano	U.O.C Malattie Infettive Universitaria
Prof. S. Grasso	U.O.C Anestesia e Rianimazione Universitaria II "A. Brienza"
Prof. A. Dell'Erba	U.O Gestione Rischio Clinico e Sicurezza dei Pazienti
Prof. E. Cicinelli	U.O.C Ginecologia e Ostetricia
Prof.ssa A. Pezzolla	U.O.S.D Chirurgia Videolaparoscopica
Dott.ssa S. Pugliese	U.O.C Medicina Interna "Murri" - CCIO
Dott. M. Marucci	U.O.S di Anestesiologia per le Sale Parto della U.O.C Anestesia e Rianimazione Universitaria II "A. Brienza".
Prof.ssa M. Chironna	U.O.C Igiene
Prof.ssa A. Mosca	U.O.C Microbiologia
Dott.ssa M. Dell'Aera	U.O.C Farmacia
Dott.ssa F. Di Serio	U.O.C Patologia clinica Ospedaliera
Dott. G. Calabrese	Direzione Sanitaria-CCIO
GRUPPO DI LAVORO	



Dott.ssa M. Stufano	Scuola di specializzazione in Anestesia, Rianimazione, Terapia Intensiva e Terapia del dolore
Dott. Nicolò De Gennaro	U.O.C Malattie Infettive Universitaria
Dott. Davide Fiore Bavaro	Scuola di specializzazione in Malattie Infettive
Dott. L. Ronga	U.O.C Microbiologia
Dott.ssa F. Zotti	U.O Gestione Rischio Clinico e Sicurezza dei Pazienti
Dott.ssa F. Carpagnano	Direzione Sanitaria
Dott.ssa V. Rafaschieri	Direzione Sanitaria-CCIO



ALLEGATO 1.

CRITERI DI ALTO RISCHIO DI SEPSI NELLA POPOLAZIONE GENERALE E NELLA POPOLAZIONE OSTETRICA.

Tabella 1. **Categorie di pazienti ad alto rischio di infezione/sepsì nella popolazione generale.**

Età	Età < 1 anno o > 75 anni o condizioni di "fragilità"
Immunodepressione franca	Trapianto di organo solido
	Trapianto di cellule staminali emopoietiche
	Neoplasia maligna in chemio o immuno-terapia
	HIV con conta dei CD4 < 250/mm ³
	Terapia con farmaci immunosoppressori
Alterata risposta immunologica alle infezioni	Terapia con anticorpi monoclonali
	Diabete mellito
	Etilismo cronico
	Anemia a cellule falciformi
	Asplenia anatomica o funzionale
Alterata integrità della barriera cutaneo-mucosa	Uso cronico di steroidi (> 20 mg di prednisone o equivalenti per > 2 settimane negli ultimi 3 mesi)
	Ferite, ustioni, infezioni cutanee
	Presenza di devices (catetere vescicale a permanenza, CVC, drenaggi)
	Uso di droghe per via iniettiva

**fragilità: sindrome biologica e clinica caratterizzata da riduzione della riserva funzionale e della resistenza agli stress, provocata dal declino cumulativo di più sistemi fisiologici in conseguenza di fattori biologici, psicologici e sociali (multiple e gravi comorbidità, invecchiamento avanzato con conseguente labilità omeostatica, alimentazione incongrua, polifarmacoterapia complessa, stato socio-ambientale critico, presenza di dipendenza funzionale, abuso alcolico o di fumo, istituzionalizzazione).*



Tabella 2. **Categorie di pazienti ad alto rischio di infezione/sepsì nella popolazione ostetrica.**

CONDIZIONI MATERNE PRE-ESISTENTI LA GRAVIDANZA

Fattori costituzionali e abitudini di vita

- ❖ Et > 40 o < 18 anni.
- ❖ BMI > 30 kg/m²
- ❖ Fumo di sigaretta.
- ❖ Condizioni di deprivazione sociale

Anamnesi

- ❖ Diabete.
- ❖ Anemia grave (Hb < 9 g/dl)
- ❖ Malnutrizione
- ❖ Pregressa infezione da streptococco di gruppo B.
- ❖ Pregressa infezione pelvica
- ❖ Malattie immunologiche e/o uso di farmaci immunosoppressori.
- ❖ Stretto contatto con persone/familiari affetti da infezioni da streptococco di gruppo A.

CONDIZIONI MATERNE LEGATE ALLA GRAVIDANZA

- ❖ Assistenza ostetrica inadeguata.
- ❖ Infezioni da streptococco di gruppo A in soggetti a stretto contatto con la donna.
- ❖ Vaginosi batterica.
- ❖ Amniocentesi o altra procedura invasiva di diagnosi prenatale.
- ❖ Cerchiaggio cervicale.
- ❖ Rottura prolungata delle membrane amniocoriali.
- ❖ Induzione del travaglio.
- ❖ Secrezioni vaginali patologiche.
- ❖ Utilizzo di antibiotici nelle due settimane che precedono il parto.

CONDIZIONI MATERNE LEGATE AL TRAVAGLIO E AL PARTO

- ❖ Prolungamento della fase attiva del I stadio.
- ❖ Numero eccessivo (>5) di esplorazioni vaginali nel secondo stadio.
- ❖ Parto operativo.
- ❖ Parto pretermine
- ❖ Corion-amniosite
- ❖ Rimozione manuale della placenta.
- ❖ Taglio cesareo (soprattutto se non programmato o eseguito dopo l'inizio del travaglio)
- ❖ Episiotomia
- ❖ Emorragia precoce
- ❖ Ematomi e traumi perineali.
- ❖ Lacerazioni di III e IV grado.

PERIODO POST-NATALE

- ❖ Ritenzione di materiale placentare.
- ❖ Infezioni delle vie urinarie.
- ❖ Infezione della ferita chirurgica o dell'episioraffia.
- ❖ Emorragia tardiva.
- ❖ Infezione del sito d'inserzione del catetere peridurale.
- ❖ Mastite.

[Handwritten signatures and initials in blue ink, including a large signature on the right and several smaller ones at the bottom.]

ALLEGATO 2.
STRUMENTI PER LO SCREENING DELLA SEPSI.

**NATIONAL EARLY WARNING SYSTEM 2
(NEWS 2)**

☛ Setting di impiego: Pronto Soccorso Centrale, reparti di Area Medica e Chirurgica.

Il NEWS2 si basa sulla misurazione di 7 parametri fisiologici.

Parametri Fisiologici	PUNTEGGIO						
	3	2	1	0	1	2	3
FR (atti/min)	< 8		9-11	12-20		21-24	≥ 25
SpO2 scala 1*	≤ 91%	92-93%	94-95%	≥ 96%			
SpO2 scala 2**	≤ 83%	84-85%	86-87%	88-92% ≥ 93% in aria	93-94% in O ₂	95-96% in O ₂	≥ 97% in O ₂
O2 terapia		Si		No			
PAS (mmHg)	≤ 90	91-100	101-110	111-219			>220
FC (battiti/min)	≤ 40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥ 131
Coscienza				A			CVPU
TC (°C)	≤ 35		35.1-36	36.1-38	38.1-39	≥ 39.1	

Figura 1. National Early Warning System (NEWS2)

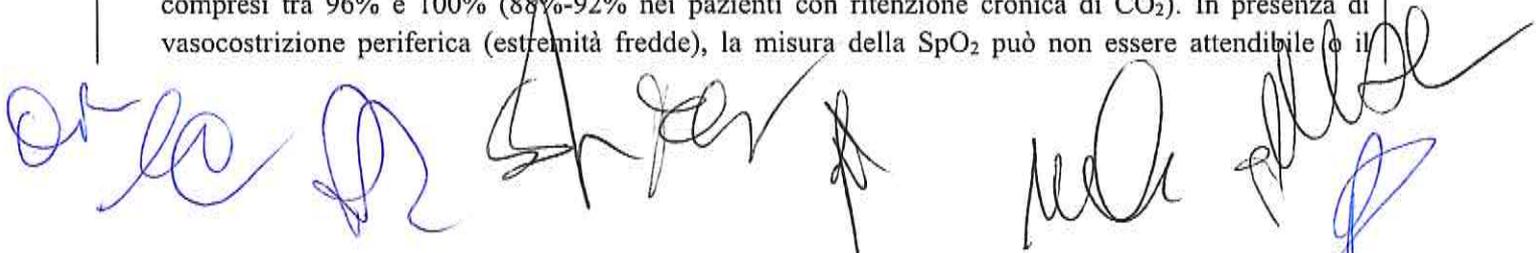
* pazienti normocapnici; **pazienti con ritenzione cronica di CO₂ (BPCO, patologie neuromuscolari)



BOX 1. LA RILEVAZIONE DEL NEWS2 NELLA PRATICA CLINICA.

☛ **Rilevazione della frequenza respiratoria.** La tachipnea è un segno precoce di sepsi e richiede un'approfondita valutazione. La FR si misura in atti al minuto, contando gli atti respiratori (escursioni toraciche) per 30 secondi e moltiplicandoli per due se il respiro è regolare, altrimenti il conteggio va proseguito per 60 secondi. È bene evitare che il paziente si accorga della misurazione e cambi il suo modo di respirare. **Un valore di FR > 20 atti/min va segnalato al medico di guardia.**

☛ **Misurazione della Saturazione periferica di Ossigeno (SpO₂).** Valori normali di SpO₂ sono compresi tra 96% e 100% (88%-92% nei pazienti con ritenzione cronica di CO₂). In presenza di vasocostrizione periferica (estremità fredde), la misura della SpO₂ può non essere attendibile o il





parametro può non essere rilevabile. Una alternativa può essere porre il sensore sul lobo auricolare, anziché a livello digitale.

✚ **Rilevazione della Pressione Arteriosa.** Può essere effettuata con sfigmomanometri elettronici con bracciale adeguato alle dimensioni del braccio del paziente. In caso di misura ritenuta poco attendibile o della rilevazione di valori gravemente patologici, è opportuno procedere alla misura con sfigmomanometro manuale. **Una PAS < 100 mmHg è segno frequente di sepsi e va immediatamente segnalata al medico di guardia.**

✚ **Rilevazione della frequenza cardiaca.** La sede più accessibile di rilevazione è il polso radiale. In caso di ipotensione, in cui il polso radiale può essere assente, la misura va effettuata a livello brachiale o femorale o carotideo. La misura va eseguita palpando l'arteria con dito indice e medio, contando i battiti per 30 secondi e moltiplicando per due se il battito è regolare o proseguendo per 60 secondi se il battito è irregolare. Alcuni strumenti elettronici (saturimetro, sfigmomanometro, monitor ECG) forniscono una misura attendibile della FC. I valori normali di FC sono compresi tra 50 e 90 battiti/minuto.

✚ **Valutazione del livello di coscienza.** Viene eseguita mediante la scala ACVPU:

A – il paziente è vigile, orientato nel tempo e nello spazio (*Alert*).

C – il paziente presenta stato confusionale di nuova insorgenza (*Confused*).

V – il paziente è soporoso e risponde solo al richiamo verbale (*Verbal*).

P – il paziente è soporoso e risponde solo a stimoli dolorosi con movimenti volontari o non volontari (*Pain*).

U – il paziente non è responsivo ad alcuno stimolo (*Unresponsive*).

Qualunque risposta diversa da quella definita in A è segno di allarme e va immediatamente segnalata al medico di guardia.

✚ **Rilevazione della temperatura corporea.** La sede di rilevazione più adeguata è quella timpanica. Valori normali di TC sono compresi tra 36°C e 37.4 °C. Il riscontro di ipotermia (TC < 36°C) non è infrequente, soprattutto nei pazienti in età avanzata o defedati e non va ignorato poiché, come l'iperpiressia, può essere indicativa di infezione o sepsi.



SISTEMA DI ALLERTA PRECOCE NEWS 2 (National Early Warning Score) CONTATTARE IL MEDICO SE PUNTEGGIO TOTALE ≥ 5							
CognomeNome.....							
Data di nascita Data di ammissione							
	Data						
	Ora						
	Valori e punteggio						
Frequenza respiratoria (atti/min)	≥ 25	3					
	21-24	2					
	12-20	0					
	9-11	1					
	≤ 8	3					
SpO₂ (%) paziente normocapnico	≥ 96	0					
	94-95	1					
	92-93	2					
	≤ 91	3					
SpO₂ (%) paziente BPCO	≥ 97 con O ₂	3					
	95-96 con O ₂	2					
	93-94 con O ₂	1					
	≥ 93 in aria	0					
	88-92	0					
	86-87	1					
	84-85	2					
Ossigenoterapia	≤ 83	3					
	No	0					
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	Si	2					
	≥ 220	3					
	111-219	0					
	101-110	1					
	91-100	2					
Frequenza cardiaca (battiti/min)	≤ 90	3					
	≥ 131	3					
	111-130	2					
	91-110	1					
	51-90	0					
Coscienza (ACVPU)	41-50	1					
	≤ 40	3					
Temperatura corporea (°C)	A	0					
	CVPU	3					
	≥ 39.1	2					
	38.1-39	1					
NEWS 2 TOTALE	36.1-38	0					
	35.1-36	1					
	≤ 35	3					
Iniziali Operatore							

Figura 2. Scheda di rilevazione del NEWS2.

Handwritten signatures and initials in blue ink at the bottom of the page.



Mediante l'identificazione di due valori soglia, il NEWS stratifica i livelli di rischio e l'intensità dell'intervento richiesto in urgente (valore soglia 5) e in emergenza (valore soglia 7), come riportato in tabella 3.

Tabella 3. Stratificazione del rischio evolutivo in base al punteggio NEWS 2

NEWS Score	Rischio	Risposta
0-4	Basso	Risposta del reparto
5-6	Intermedio	Soglia per la risposta in urgenza
≥ 7 o presenza di un solo parametro con punteggio 3	Alto	Soglia per la risposta in emergenza

La frequenza di rilevazione del NEWS2 dipende dal giudizio clinico e dalla precedente misura dello score (tab. 4) e deve essere riportata sul foglio di terapia del reparto e sul referto di PS.

Tabella 4. Frequenza di rilevazione del NEWS 2

NEWS Score	Frequenza di monitoraggio	Risposta clinica
0	Minimo ogni 12 ore	<ul style="list-style-type: none"> • Monitoraggio routinario
1-4	Ogni 4-6 ore	<ul style="list-style-type: none"> • Condividere il segnale di allerta durante le consegne infermieristiche. • Comunicare al medico variazioni
3 per un singolo parametro o ≥ 5 soglia per risposta urgente	Minimo ogni ora	<ul style="list-style-type: none"> • L'infermiere informa il team medico • Il medico responsabile valuta il paziente in urgenza • Il livello assistenziale deve essere adeguato alla gravità clinica
≥ 7 soglia per risposta in emergenza	Monitoraggio in continuo dei parametri vitali	<ul style="list-style-type: none"> • L'infermiere richiede al team medico una valutazione immediata • Il team medico provvede alle cure e richiede valutazione specialistica se necessaria



**MODIFIED EARLY OBSTETRIC WARNING SYSTEM
(MEOWS)**

⚙ Setting di impiego: Percorso nascita

Nel sistema MEOWS adottato in questo PDTA ciascun parametro è graduato in livelli, a ciascuno dei quali è attribuito un codice colore che consente di cogliere immediatamente l'allarme di deterioramento. La somma dei codici colore fornisce la misura dello scostamento dalla fisiologia e il tipo di risposta da attuare.



BOX 2. LA RILEVAZIONE DEL MEOWS NELLA PRATICA CLINICA.

- **Rilevazione della frequenza respiratoria.** La tachipnea ($FR > 19$ atti/min) è un segno precoce di sepsi e richiede un'approfondita valutazione. La frequenza respiratoria (FR) si misura in atti al minuto, contando gli atti respiratori (escursioni toraciche) per 30 secondi e moltiplicandoli per due se il respiro è regolare o proseguendo il conteggio per 60 secondi in caso di respiro irregolare. È bene evitare che la paziente si accorga della misurazione e cambi il suo modo di respirare. Il valore normale della FR durante la gravidanza e il puerperio è di 11-19 atti/min.

- In presenza di tachipnea ($FR \geq 20$ atti/min), è indispensabile la misurazione della Saturazione periferica di Ossigeno (SpO_2). In presenza di vasocostrizione periferica (estremità fredde), la misura della SpO_2 può non essere attendibile o il parametro può non essere rilevabile. Una alternativa può essere porre il sensore sul lobo auricolare, anziché a livello digitale. Valori normali di SpO_2 sono compresi tra 96% e 100%.

- **Rilevazione della temperatura corporea.** La sede di rilevazione più adeguata è quella timpanica. Valori normali di TC sono compresi tra $36^\circ C$ e $37.4^\circ C$. Il riscontro di ipotermia ($TC < 36^\circ C$) non va ignorato poiché, come l'iperpiressia, può essere indicativo di infezione o sepsi.

- **Rilevazione della frequenza cardiaca.** La sede più accessibile di rilevazione è il polso radiale. In caso di ipotensione, in cui il polso radiale può essere assente, la misura va effettuata a livello brachiale o femorale o carotideo. La misura va eseguita palpando l'arteria con dito indice e medio, contando i battiti per 30 secondi e moltiplicando per due se il battito è regolare o per 60 secondi se il battito è irregolare. Alcuni strumenti elettronici (saturimetro, sfigmomanometro, monitor ECG) forniscono una misura attendibile della FC. I valori normali di FC durante la gravidanza e il puerperio sono compresi tra 60 e 99 battiti/minuto.

- **Rilevazione della pressione arteriosa.** Può essere effettuata con sfigmomanometri elettronici con bracciale adeguato alle dimensioni del braccio della paziente. In caso di misura ritenuta poco attendibile o della rilevazione di valori gravemente patologici, è opportuno procedere alla misura con sfigmomanometro manuale. I valori normali di PAS sono compresi tra 100 e 140 mmHg, i valori normali di PAD sono compresi tra 50 e 90 mmHg. L'ipotensione arteriosa può essere segno di deterioramento avanzato delle condizioni materne e va immediatamente segnalata al medico di guardia.

- **Valutazione del livello di coscienza.** Viene eseguita mediante la scala AVPU.

[Handwritten signatures and initials in blue ink]



A – la paziente è vigile, orientata verso persone, tempo, luogo ed evento (Alert).

V – la paziente è soporosa e risponde solo al richiamo verbale (Verbal).

P – la paziente è soporosa e risponde solo a stimoli dolorosi con movimenti volontari o involontari (Pain).

U – la paziente non è responsiva ad alcuno stimolo (Unresponsive).

- Monitoraggio della diuresi. Va avviato in caso di oligo-anuria (diuresi oraria < 0.5 ml/kg/ora nelle ultime 2-3 ore), riferita dalla paziente o riscontrata oggettivamente in pazienti portatrici di catetere vescicale, che è sempre un segnale di allerta e va immediatamente segnalata al medico di guardia. Proteinuria e glicosuria non rientrano tra i sistemi di allerta nella sepsi.

La frequenza di rilevazione del MEOVS dipende dal giudizio clinico e dalla precedente misura dello score (tab. 5) e deve essere riportata sul foglio di terapia.

Tabella 5. Frequenza di rilevazione del MEOVS.

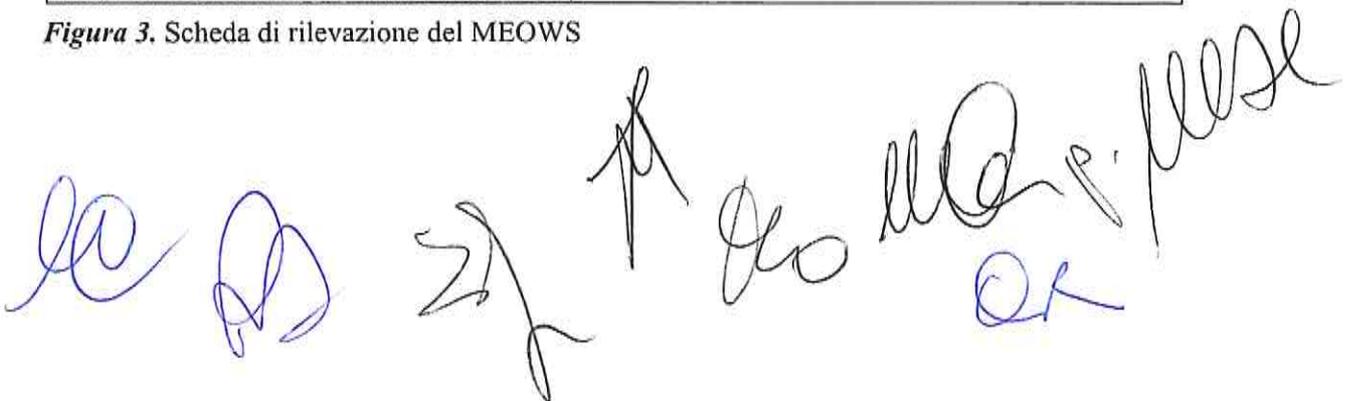
CONDIZIONE CLINICA	FREQUENZA MINIMA DI RILEVAZIONE
Gravidanza a basso rischio e non complicata (paziente ricoverata).	<ul style="list-style-type: none"> Al ricovero Ogni 24 ore. Frequenza incrementabile su indicazione clinica.
Post-partum: paziente a basso rischio con gravidanza e parto non complicati.	<ul style="list-style-type: none"> Subito dopo il parto. Ogni 24 ore sino alla dimissione, salvo diversa indicazione clinica.
Dopo taglio cesareo o dopo chirurgia durante la gravidanza e il periodo post-natale.	<ul style="list-style-type: none"> Ogni 15 minuti in sala risveglio. Ogni 30 minuti per 2 ore nel post-partum. Ogni 4-8 ore per le successive 48 ore. Ogni 24 ore sino alla dimissione.
Infezione materna sospetta o documentata o alto rischio di infezione/sepsi o condizioni fetali non rassicuranti	<ul style="list-style-type: none"> Ogni 4 ore. Frequenza incrementabile su indicazione clinica.

Handwritten signatures in blue ink, including a large 'A' at the top left, several smaller initials and names in the center, and a large signature on the right side.

SISTEMA DI ALLERTA PRECOCE IN OSTETRICIA (MEOWS – Modified Early Warning Obstetric System)									
CONTATTARE IL MEDICO SE ≥ 1 TRIGGER ROSSO O ≥ 2 TRIGGER GIALLI									
Nome		Cognome				Data di ricovero			
ANNO	DATA								
	ORA								
FREQUENZA RESPIRATORIA (atti/min)	≥ 25								≥ 25
	≥ 20								≥ 20
	11-19								11-19
	≤ 10								≤ 10
SpO ₂ (%)*	96-100								96-100
	≤ 95								≤ 95
TEMPERATURA CORPOREA (°C)	≥ 38								≥ 38
	37.5-37.9								37.5-37.9
	36-37.4								36-37.4
	35.1-35.9								35.1-35.9
	≤ 35								≤ 35
FREQUENZA CARDIACA (battiti/min)	≥ 120								≥ 120
	100-119								100-119
	61-99								61-99
	60-51								60-51
	≤ 50								≤ 50
PA SISTOLICA (mmHg)	≥ 160								≥ 160
	140-159								140-159
	101-139								101-139
	91-100								91-100
	≤ 90								≤ 90
PA DIASTOLICA (mmHg)	≥ 100								≥ 100
	90-99								90-99
	51-89								51-89
	41-50								41-50
	≤ 40								≤ 40
URINE	Proteine								Proteine
	Glucosio								Glucosio
	Oligo-anuria**								Altro
RISPOSTA NEUROLOGICA	Allerta (A)								Allerta (A)
	Voce (V)								Voce (V)
	Dolore (P)								Dolore (P)
	Non responsiva (U)								Non responsiva (U)
	Totale riquadri gialli								Totale riquadri gialli
	Totale riquadri rossi								Totale riquadri rossi
	Iniziali operatore								Iniziali operatore

* Avviare il monitoraggio se FR > 20 o dispnea; ** diuresi oraria < 0.5 ml/kg/h (avviare monitoraggio della diuresi oraria se riferita contrazione della diuresi o catetere vescicale in sede).

Figura 3. Scheda di rilevazione del MEOWS





ALLEGATO 3.

STRUMENTI PER LA DIAGNOSI DI SEPSI

SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT SCORE
(SOFA score)

Setting di impiego:

- ☛ conferma del sospetto di sepsi in pazienti con infezione presunta/documentata e *screening* per sepsi (NEWS2) positivo, in Pronto Soccorso Centrale e nei reparti di area medica e chirurgica.
- ☛ diagnosi di sepsi in pazienti con infezione presunta/documentata in Unità di Terapia Intensiva specialistici e nei reparti di Rianimazione.

Il SOFA è lo score di riferimento per la valutazione del danno d'organo a cui è affidata la diagnosi di sepsi.

Si compone di 6 distinte variabili, con singoli punteggi da 0 a 4, che misurano lo stato funzionale dei sistemi respiratorio, cardiovascolare, epatico, emocoagulativo, neurologico e renale.

FUNZIONE	0	1	2	3	4
RESPIRATORIA PaO ₂ /FiO ₂	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 in ventilazione meccanica	≤ 100 in ventilazione meccanica
EMOCOAGULATIVA PLT(conta/mm ³)	>150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
EPATICA Bilirubina totale (mg/dL)	< 1.2	1.2-1.9	2-5.9	6-11.9	> 12
CARDIOVASCOLARE		PAM < 70 mmHg	Dopamina ≤ 5 mcg/kg/min oppure Dobutamina	Dopamina > 5 mcg/kg/min oppure Noradrenalina ≤ 0.1mcg/kg/min	Dopamina >15mcg/kg/min oppure Noradrenalina > 0.1 mcg/kg/min
NEUROLOGICA GCS	15	13-14	10-12	6-9	< 6
RENALE Creatinina (mg/dl)/ Diuresi (ml/24 ore)		1.2-1.9	2-3.4	3.5-4.9 o < 500	≥5 o < 200*

Figura 4. SOFA score

*un punteggio 4 di SOFA renale va assegnato anche in caso di utilizzo di tecniche di sostituzione renale continua o intermittente



BOX 3. La misurazione del SOFA Score nella pratica clinica

Il **punteggio basale** del SOFA è assunto uguale a zero, a meno che non sia già nota una disfunzione d'organo antecedente all'episodio infettivo. La somma dei punteggi attribuiti ad ogni organo/apparato è compresa tra 0 e 24. La **diagnosi di sepsi** richiede un incremento in acuto del SOFA score ≥ 2 punti.

- ⚡ Il **Rapporto PaO₂/FiO₂ (P/F)** correla la PaO₂ rilevata all'EGA con la FiO₂, ovvero con la percentuale di ossigeno nella miscela di gas inspirata dal paziente. Indica l'efficacia del passaggio di O₂ attraverso la membrana alveolo-capillare.
- ⚡ Il **Glasgow Coma Scale (GCS)** prevede la valutazione combinata della risposta oculare, verbale e motoria. Ad ognuna di queste corrisponde un punteggio la cui somma rappresenta lo score e definisce il livello di coscienza del paziente. Lo score risulta dalla somma della migliore risposta oculare, verbale e motoria ottenuta (fig. 5). La risposta motoria va testata a livello degli arti superiori. Uno stimolo algico appropriato e standardizzato è rappresentato dalla compressione del letto ungueale o da una pressione sullo sterno del paziente esercitata dall'operatore con le nocche delle dita.

Il punteggio dello score è compreso tra 3 e 15. Un GCS di 15 definisce un paziente cosciente e punteggi progressivamente più bassi indicano una compromissione crescente della coscienza fino al coma, che corrisponde a un valore di GCS ≤ 8 .

Parametro	Risposta	Punteggio
Apertura degli occhi	Spontanea	4
	Agli stimoli verbali	3
	Solo al dolore	2
	Nessuna risposta	1
Risposta verbale	Orientata e appropriata	5
	Confusa	4
	Con parole inappropriate	3
	Con parole incomprensibili	2
	Nessuna	1
Risposta motoria	Obbedisce al comando	6
	Localizza il dolore	5
	Retrae al dolore	4
	Flette gli arti al dolore	3
	Estende gli arti al dolore	2
	Nessuna risposta al dolore	1

Figura 5. Glasgow Coma Scale (GCS)

(Handwritten signatures and scribbles in blue ink)



ALLEGATI

SOFA score (Sequential Organ Failure Assessment)							
Cognome.....		Nome					
Data di nascita		Data di ammissione					
GIORNO							
ORA							
Funzione neurologica: GCS							
0	15						
1	13-14						
2	10-12						
3	6-9						
4	3-5						
Funzione respiratoria: PaO₂/FiO₂							
0	≥ 400						
1	300-399						
2	200-299						
3	100-199 con supporto ventilatorio						
4	<100 con supporto ventilatorio						
Funzione cardiovascolare							
0	PAM ≥ 70 mmHg						
1	PAM < 70 mmHg						
2	Dopamina ≤ 5 mcg/kg/min o Dobutamina (qualunque dosaggio)						
3	Dopamina 5.1-15 mcg/kg/min o Adrenalina ≤ 0.1 mcg/kg/min o Noradrenalina ≤ 0.1 mcg/kg/min						
4	Dopamina >15 mcg/kg/min o Adrenalina > 0.1 mcg/kg/min o Noradrenalina > 0.1 mcg/kg/min						
Funzione renale: Creatinina sierica							
0	<1.2 mg/dl						
1	1.2-1.9 mg/dl						
2	2-3.4 mg/dl						
3	3.5-4.9 mg/dl o diuresi < 500 ml/24h						
4	≥ 5 mg/dl o diuresi < 200 ml/24h						
Funzione epatica: Bilirubina totale							
0	< 1.2 mg/dl						
1	1.2-1.9 mg/dl						
2	2.0-5.9 mg/dl						
3	6.0-11.9 mg/dl						
4	≥12.0 mg/dl*						
Funzione emocoagulativa: Piastrine							
0	≥ 150 000/mm ³						
1	< 150 000/mm ³						
2	< 100 000/mm ³						
3	< 50 000/mm ³						
4	< 20 000/mm ³						
SOFA score totale							
Iniziali Operatore							

*un punteggio 4 di SOFA renale va assegnato anche in caso di utilizzo di tecniche di sostituzione renale continua o intermittente

Figura 6. Scheda di rilevazione del SOFA score



MODIFIED SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT SCORE (mSOFA score)

Setting di impiego: conferma del sospetto di sepsi in Pronto Soccorso Ostetrico e nel reparto di Ostetricia.

FUNZIONE	PARAMETRO	PUNTEGGIO 0	PUNTEGGIO 1
Respiratoria	Necessità di O ₂ terapia per mantenere una SpO ₂ > 95%	No	Si
Emocoagulativa	Conta piastrinica/mm ³	> 100 000	< 100 000
Epatica	Bilirubina sierica (mg/dl)	< 1.2	> 1.2
Cardiovascolare	PAS (mmHg)	> 90	< 90
	e/o PAM (mmHg)	> 65	< 65
Neurologica	Scala AVPU	Sveglia (A)	Risvegliabile al richiamo verbale (V) o dopo stimolo doloroso (P) o incosciente (U)
Renale	Creatinina sierica, mg/dl	< 1.2	> 1.2

Figura 7. Sequential Organ Failure score modificato.



BOX 4. LA MISURAZIONE DEL mSOFA SCORE NELLA PRATICA CLINICA.

A ciascun parametro viene attribuito il punteggio 0 (valori fisiologici nella popolazione ostetrica) o 1 (valori patologici indicativi di possibile danno d'organo sepsi-indotto nella popolazione ostetrica). Pertanto, in una paziente ostetrica con infezione certa/presunta, un mSOFA ≥ 1 sarà indicativo di danno d'organo e consentirà la diagnosi di sepsi.

La **valutazione neurologica** è affidata al **sistema AVPU**, già impiegato nel sistema MEOWS. Il GCS verrà valutato all'arrivo dell'equipe rianimatoria o dall'anestesista d'urgenza.

La **valutazione iniziale del sistema respiratorio** è affidata al rilievo della **SpO₂** e alla necessità o meno di ossigeno supplementare per mantenere una SpO₂ > 95%. Il rapporto P/F verrà valutato all'arrivo dell'equipe rianimatoria o dall'anestesista d'urgenza sulla base dell'EGA.

È opportuno sottolineare due aspetti:



⚡ poiché l'ipotensione arteriosa può essere un riscontro fisiologico in gravidanza, il rilievo di una PAS < 90 mmHg o di una PAM < 65 mmHg deve essere interpretato alla luce dei valori abituali di pressione arteriosa della paziente;

⚡ poiché la valutazione del mSOFA score può richiedere tempo necessario alla refertazione degli esami emato-chimici (dosaggio di bilirubinemia e creatininemia e determinazione della conta piastrinica), **in presenza di un fondato sospetto clinico e/o di un rischio intermedio o alto al MEOWS è opportuno procedere ai necessari interventi diagnostico-terapeutici.**

ALLEGATO 4.

IL BUNDLE SEPSIS SIX MODIFICATO

STEP 1 SOMMINISTRAZIONE DI O₂.

A livello cellulare la sepsi è caratterizzata da un'aumentata richiesta di O₂, spesso associata a una sua ridotta disponibilità e/o a una ridotta capacità di estrazione dell'O₂ stesso. Nel sospetto di sepsi e in presenza di un ridotto valore di SpO₂, la tempestiva somministrazione di O₂ ne migliora il trasporto e, in caso di sepsi materna previene anche l'ipossia fetale.

L' O₂-terapia va avviata in presenza di un valore di una SpO₂ inferiore a 94% nei pazienti normocapnici e inferiore a 88% nei pazienti a rischio di ritenzione di CO₂ (BPCO medio-grave, patologie neuromuscolari), con valori target rispettivamente di 94%-100% e 88-92%.

STEP 2 RIANIMAZIONE FLUIDICA.

All'esordio della sepsi, una rianimazione fluidica efficace, avviata al primo riscontro di ipotensione (PAM < 65 mmHg) e/o tachicardia (FC > 95 bpm) e/o di un livello di lattati > 2 mmol/l, è d'importanza cruciale nel contrastare il danno d'organo da ipoperfusione.

In caso di ipotensione refrattaria a un adeguato reintegro volêmico, passo successivo sarà l'avvio dell'infusione di **farmaci vasopressori**, in prima istanza **noradrenalina**, la cui maggior efficacia e sicurezza rispetto alla dopamina è oramai acclarata.

Poiché il sovraccarico idrico aggrava la prognosi dei pazienti con sepsi quanto l'ipovolemia, è indispensabile che la rianimazione fluidica e la somministrazione di vasopressori avvengano sotto **monitoraggio emodinamico**, le cui caratteristiche e la cui invasività dipenderanno dal *setting* ospedaliero in cui il paziente è allocato.

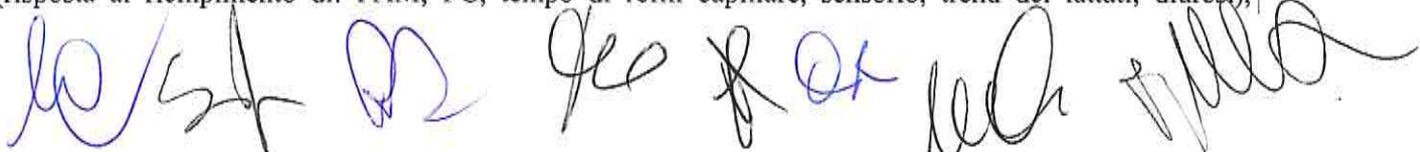
 **BOX 5. Rianimazione fluidica e impiego dei vasopressori nella pratica clinica.**

- La **rianimazione fluidica** va eseguita attraverso due accessi venosi di grosso calibro (16 G-18 G) mediante l'infusione di boli di **crystalloidi** di 5-7 ml/kg ciascuno, da somministrare in circa 15 minuti e ripetibili, ove opportuno. Una più alta velocità di infusione potrà essere necessaria in presenza di marezza cutanea, tempo refill capillare basso, iperpiressia o sepsi addominale. Una più bassa velocità sarà necessaria in pazienti con gravi patologie cardiache o in emodialisi intermittente.

Crystalloidi di scelta sono il ringer lattato e le soluzioni bilanciate. Per il rischio di acidosi ipercloremica, la soluzione salina NaCl 0.9% non è indicata.

Il target è il raggiungimento di una PAM di almeno 65 mmHg e il reintegro volêmico è definito adeguato dopo somministrazione di 30 ml/kg di fluidi nell'arco di 2-3 ore.

In questa fase il **monitoraggio** deve avvalersi di una combinazione di parametri clinici e di laboratorio (risposta al riempimento di: PAM, FC, tempo di refill capillare, sensorio, trend dei lattati, diuresi),





prestando attenzione anche alla comparsa di segni di imbibizione polmonare (dispnea, rantoli crepitanti, desaturazione).

In **area di emergenza/urgenza e di alta intensità di cure**, la rianimazione fluidica potrà essere guidata **dal test di tolleranza ai fluidi** che, a seconda del *setting* e delle competenze disponibili, potrà avvalersi dell'ecografia della VCI, dell'ecografia polmonare, dell'ecocardiografia (pronto soccorso centrale, TI cardiologica), del *passive leg rising* o di parametri dinamici come la *Pulse Pressure Variation* o lo *Stroke Volume Variation* (Terapia Intensiva, Rianimazione).

Nei reparti di degenza ordinaria, sarà opportuno richiedere l'intervento dei rianimatori in caso di ipotensione spinta (PAS < 80 mmHg, assenza dei polsi periferici, mazzature cutanee), comparsa di segni di imbibizione polmonare (dispnea, rantoli crepitanti, desaturazione) e persistenza di ipotensione (PAM < 65 mmHg) e/o iperlattacemia dopo adeguato reintegro volemico. In tali casi, è indispensabile l'avvio dell'infusione di noradrenalina in attesa dell'arrivo dei rianimatori.

- I **farmaci vasopressori**, come la noradrenalina, vanno infusi in vena centrale. Tuttavia, in presenza di grave ipotensione è indispensabile avviare l'infusione di noradrenalina in vena periferica, diluendone 3 fiale (2 mg di noradrenalina tartrato in ciascuna fiala, corrispondenti a 1 mg di noradrenalina) in 250 ml di soluzione glucosata al 5% (12 mcg di noradrenalina per ml) e infondendo la soluzione in pompa volumetrica seguendo le indicazioni riportate in tabella 6. L'accesso venoso in cui viene infusa la noradrenalina deve essere di grosso calibro (16 G, 18 G) e se ne deve assicurare la stabilità, poiché in caso di stravasamento il farmaco può provocare necrosi tissutale. Il dosaggio iniziale di noradrenalina dovrà essere di 0.05-0.1 mcg/kg/min e potrà essere aumentato ogni 3-5 min di 0.03-0.05 mcg/kg/min per volta se la PAM si mantiene < 65 mmHg.

Qualora il dosaggio di noradrenalina richiesto sia troppo elevato (> 1 mcg/kg/min), in setting che dispongano di un monitoraggio emodinamico avanzato, andrà valutata l'opportunità di associarvi un secondo farmaco come **l'adrenalina o la vasopressina**.

L'utilizzo di un agente inotropo come la **dobutamina** è indicato solo nei casi di accertata disfunzione miocardica.

- Il paziente che richieda il trasferimento o che sia già degente in un *setting* ad alta intensità di cure (Terapia Intensiva specialistica o Rianimazione) e che presenti shock settico o persistenza di ipotensione e/o di un livello di lattati > 2 mmol/l dopo adeguato reintegro volemico, andrà incontro ad una **fase di ottimizzazione emodinamica** il cui obiettivo è di assicurare un adeguato trasporto di O₂ ai tessuti. In questa fase è indispensabile l'impiego di un monitoraggio emodinamico avanzato che includa, oltre ai parametri clinici ed emodinamici di base, anche la valutazione della funzione cardiaca, delle resistenze vascolari periferiche, della responsività ai fluidi e di un eventuale sovraccarico idrico, mediante termodiluzione transpolmonare e monitoraggio della ScvO₂ e dei lattati.



Tabella 6. Velocità di infusione della noradrenalina in vena periferica in base al peso corporeo del paziente.

DOSE (mcg/kg/min)	VELOCITA' DI INFUSIONE				
	50 kg	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg
0,05	12 ml/h	15 ml/h	18 ml/h	20 ml/h	22,5 ml/h
0,1	25 ml/h	30 ml/h	35 ml/h	40 ml/h	45 ml/h
0,15	37,5 ml/h	45 ml/h	52,5 ml/h	60 ml/h	67,5 ml/h
0,20	50 ml/h	60 ml/h	70 ml/h	80 ml/h	90 ml/h
0,30	75 ml/h	90 ml/h	105 ml/h	120 ml/h	135 ml/h
0,40	100 ml/h	120 ml/h	140 ml/h	160 ml/h	180 ml/h

3 fiale di noradrenalina tartrato da 2 mg (ciascuna corrispondente ad 1 mg di noradrenalina), diluite in 250 ml di soluzione glucosata al 5% (12 mcg/ml di noradrenalina).

STEP 3 MONITORAGGIO DELLA DIURESIS ORARIA.

Va avviato il prima possibile. La presenza di oliguria (< 0.5 ml/kg/h) o anuria è segno di compromissione emodinamica o di danno renale acuto sepsi-indotti. Il monitoraggio orario consente di valutare la risposta emodinamica alla terapia.

STEP 4 PRELIEVO PER EMOCOLTURA E COLTURE DA SITI SOSPETTI.

L'identificazione dell'agente eziologico dell'infezione e la definizione del suo profilo di sensibilità agli antimicrobici mediante emocoltura e colture da siti sospetti consente a posteriori la **verifica dell'appropriatezza della terapia** antibiotica empirica avviata e, spesso, la sua semplificazione, limitando la selezione di patogeni multi-resistenti agli antibiotici, gli eventi avversi e il dispendio di risorse economiche. Per l'alta probabilità che gli esami colturali risultino negativi, è indispensabile che il prelievo dei campioni avvenga **prima della somministrazione della terapia empirica, avendo cura che non ne ritardi eccessivamente l'avvio.**

La diagnostica molecolare rapida (ricerca dell'agente eziologico mediante *real time PCR*) e la ricerca di antigeni urinari di legionella e pneumococco, laddove indicate, possono essere avviate anche subito dopo la somministrazione della terapia empirica, poiché non risentono immediatamente dell'effetto degli antibiotici.

BOX 6. Emocoltura nella pratica clinico-assistenziale.

Tempistica, modalità di prelievo, conservazione ed invio dei campioni microbiologici sono step essenziali per garantire risultati attendibili.

È indispensabile eseguire prelievi da siti differenti per almeno due set di emocoltura (ciascuno costituito da un flacone per batteri aerobi e da un flacone per anaerobi).

Timing. Il prelievo deve essere eseguito immediatamente, alla diagnosi o al sospetto clinico di sepsi, senza attendere la comparsa di brivido o il picco febbrile e prima dell'avvio della terapia antibiotica empirica. Se la terapia antibiotica è già in corso, può essere utile ripetere le emocolture prima della somministrazione della dose successiva.

Sito. Il prelievo deve essere effettuato preferibilmente per venipuntura da vena periferica. Se è in sede un CVC da più di 48 ore, uno dei due prelievi va effettuato da un lume di quest'ultimo, l'altro da venipuntura. In caso di CVC multilume, se possibile, andrà dedicato un set per ciascun lume, sempre associati al set da venipuntura periferica.

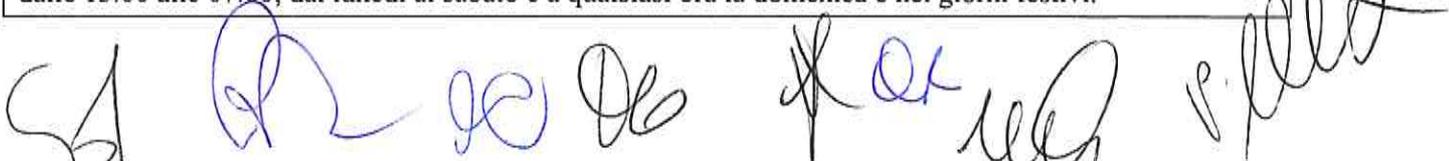
Tecnica di prelievo. Il prelievo va eseguito rispettando i seguenti steps:

- eseguire un'accurata **antisepsi delle mani** mediante frizione con soluzione di CHG 0.5% in alcol 70% (*Esoform mani cute®*) o lavaggio con soluzione saponosa (liquida o caricata in spugne monouso) di uno dei seguenti antisettici ad attività protratta (in ordine decrescente di preferenza): CHG 4% (*Neo Sterixidina Soap 4%®* ovvero *Spazzolino Chir con Spugna Clorexidina 5% Monouso*), CHG 2% (*Dermosept®*), PVI \geq 5% (*Braunol 7,5%®* sol. cutanea con tensioattivo), **secondo la sequenza OMS;**
- indossare guanti sterili e dispositivi di barriera come indicato dalle precauzioni standard;
- effettuare l'antisepsi con clorexidina gluconato al 2% in alcool isopropilico al 70% (in alternativa, iodopovidone al 10% in soluzione alcolica, rispettare i tempi di contatto (30 secondi per la clorexidina e oltre i 2 minuti per lo iodopovidone) del prodotto sulla cute ed attendere che si asciughi per evaporazione;
- eseguire il prelievo con tecnica asettica;
- disinfettare il diaframma di gomma dei flaconi con etanolo al 70% o alcool isopropilico e lasciarlo asciugare spontaneamente prima di inoculare il sangue;
- eseguire una accurata igiene delle mani con soluzione alcolica o sapone antisettico, secondo la sequenza OMS.

Volume di sangue da prelevare. È la variabile più significativa del test. È necessario l'invio di almeno due set, in ciascuno dei quali vanno inseriti 8-10 ml di sangue. Il mantenimento dei flaconi in posizione verticale rappresenta un utile metodo per assicurare che venga inoculata la giusta quantità di sangue. Se si utilizza un 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.

Intervallo tra i prelievi. La consuetudine di far trascorrere 30 minuti tra un prelievo e l'altro è arbitraria. I due set possono anche essere raccolti consecutivamente. Solo in caso di sospetta endocardite, è preferibile effettuare i prelievi a distanza di 30-60 minuti (per documentare la batteriemia continua) e, in caso di negatività, inviare altri 3 set dopo 24 h.

Invio in laboratorio. Deve essere **immediato**. I campioni andranno inviati al laboratorio di microbiologia dalle 8.00 alle 13.00, dal lunedì al sabato e nei giorni prefestivi, al laboratorio d'urgenza dalle 13.00 alle 07.00, dal lunedì al sabato e a qualsiasi ora la domenica e nei giorni festivi.





STEP 5 MISURA DEI LATTATI E PANNELLO SEPSI.

EGA e misura dei lattati. In corso di sepsi, il livello dei lattati è un indice surrogato di ipoperfusione d'organo e consente di stratificare l'intensità del trattamento da adottare e di monitorare la risposta alla terapia. Un livello di lattati > 2 mmol/l definisce ad alto rischio un paziente con infezione e, in presenza di ipotensione refrattaria al reintegro volêmico che richieda l'impiego di vasopressori per mantenere una PAM \geq 65 mmHg, sancisce la diagnosi di shock settico.

Durante la rianimazione fluidica, un aumento dei lattati indica un elevato rischio di morte e la necessità di revisione immediata della strategia terapeutica.



BOX 7. MISURA DEI LATTATI

Per la necessità di disporre in tempi rapidi, la **misura dei lattati** deve essere eseguita mediante **EGA** e non richiesta al laboratorio centrale. In caso di difficoltà nell'eseguire un prelievo di sangue arterioso, il dosaggio è egualmente affidabile se eseguito su sangue venoso.



In caso di riscontro di un livello di lattati > 2 mmol/l è necessario ripetere il dosaggio dopo 30 minuti-1 ora dall'inizio della rianimazione fluidica. In caso di valori persistentemente al di sopra di 2 mmol/l, il monitoraggio va proseguito almeno ogni 2 ore.

Pannello sepsi. Comprende la misura degli indici di flogosi (conta leucocitaria, PCR), dei biomarcatori d'infezione (PCT, PSEP, Pro-Adm, PSP) e degli indici di funzione/danno d'organo necessari per il calcolo del SOFA e del mSOFA score. È dunque di ausilio alla conferma diagnostica d'infezione e indispensabile per la diagnosi di sepsi.

Ad oggi, nessun biomarcatore è stato validato per la diagnosi di sepsi. Tuttavia, la loro determinazione all'esordio della sepsi e il loro trend temporale in corso di terapia, possono fornire preziose informazioni sia diagnostiche che prognostiche. Poiché ciascun biomarcatore ha proprie peculiarità, nella gestione del paziente con infezione/sepsi è oggi raccomandato un approccio multi-marker che:

- consenta la stratificazione prognostica dei pazienti con sospetta sepsi e la titolazione dell'intensità delle cure richieste (PCT, PSEP, ProAdm, PSP);
- sia di supporto alla diagnosi di infezione e orienti sull'eziologia della stessa (PCT). Un incremento molto contenuto della PCT può, ad esempio, essere suggestivo di eziologia virale o fungina o di infezioni compartimentalizzate, ascessi profondi, meningite ed endocardite. Pertanto, in presenza di sepsi/shock settico conclamati e in assenza di una fonte evidente di infezione, il valore di PCT potrà orientare sulla diagnostica strumentale più idonea da eseguire.
- indichi con anticipo l'insorgenza di disfunzioni d'organo e, dunque, di sepsi in pazienti con infezione (ProAdm, PSP);
- sia espressione dell'andamento clinico della sepsi (PCT, PSEP e ProAdm) e supporti la decisione di sospendere la terapia antimicrobica.



La riduzione del valore di PCT del 80% rispetto al suo valore al picco o la sua discesa al di sotto di 0.5 ng/ml, associate ad una evoluzione clinica favorevole, possono ragionevolmente indurre alla sospensione della terapia.



BOX 8. PANNELLO SEPSI

Comprende la misura di:

- emocromo con formula leucocitaria
- PCR, PCT, PSEP.
- creatininemia, azotemia
- bilirubinemia, transaminasi (AST, ALT)
- elettroliti sierici (Na, K, Ca, Mg)
- PT, PTT, fibrinogeno, d-dimeri.

Il pannello sepsi, esclusa la PCT, andrà avviato in urgenza. Poiché non disponibile in urgenza, la PCT andrà dosata in routine, sempre presso il laboratorio di Patologia Clinica Ospedaliera, nel minor tempo possibile dal sospetto clinico di infezione.

In assenza di danno renale acuto manifesto, è opportuno associare al pannello sepsi il dosaggio dell'associazione dei due biomarcatori **TIMP-2** e **IGFBP-7**, nota come **Nephrocheck**, in grado di stratificare il rischio di danno renale acuto imminente anche nella sepsi e utile anche per orientare nella scelta, ove possibile, di antibiotici non nefrotossici.

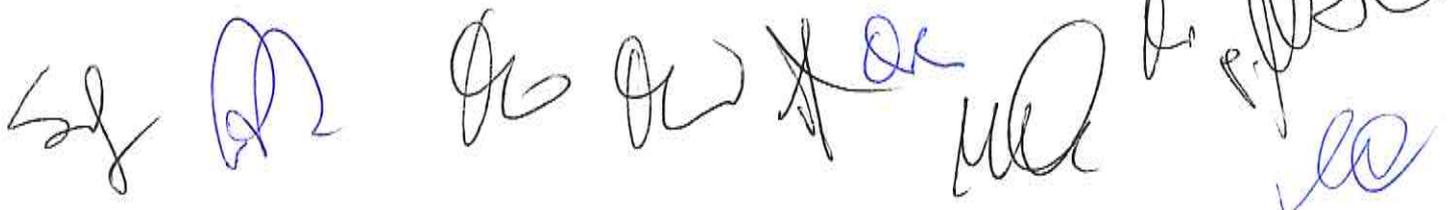
STEP 6 TEMPESTIVO AVVIO DI UNA TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA RAGIONATA.

Timing. Nello shock settico, ogni ora di ritardo nella somministrazione della terapia antibiotica rispetto all'insorgenza dell'ipotensione comporta un sostanziale incremento della mortalità. Pertanto, la SSC raccomanda che in presenza di **sepsi o shock settico** presunti o certi, si provveda **entro la prima ora** dalla diagnosi alla somministrazione di antibiotici ad ampio spettro. Evidenze più recenti rimarcano l'importanza di tale approccio **solo nello shock settico**, ove è dimostrato che una rigorosa tempestività influenza direttamente la mortalità. In assenza di shock, una tempistica più conservativa, in attesa dei risultati microbiologici, migliorerebbe l'appropriatezza terapeutica, garantendo benefici sia sull'outcome del singolo paziente che sull'epidemiologia locale.

Tale approccio presuppone la disponibilità continuativa di metodiche di microbiologia rapida che consentano l'identificazione dell'agente eziologico dell'infezione e dei suoi principali meccanismi di resistenza nell'arco di poche ore. Laddove non si disponga di tali metodiche, la somministrazione degli antibiotici dovrà avvenire entro la prima ora dal sospetto clinico, sia di sepsi che di shock settico.

⚠ La terapia empirica va avviata **dopo esecuzione delle emocolture** e di eventuali altri esami colturali da siti sospetti, senza che ciò ne comporti un ritardo sostanziale.

Scelta delle molecole. La scelta del regime antibiotico deve tener conto del sito d'infezione, che condiziona i probabili patogeni coinvolti, dell'epidemiologia locale, della diffusibilità delle molecole a livello del sito di infezione, della presenza di fattori di rischio per patogeni multi-resistenti agli antibiotici (tab.7) e, durante il percorso nascita, delle classi FDA di sicurezza materno-fetale (tab.8).





I regimi di terapia empirica di seguito riportati sono indicati in situazioni di sepsi o shock settico e non di infezioni non complicate e potranno essere modificati sulla base del giudizio clinico.

Il dosaggio e il frazionamento dei farmaci dipenderanno dalle caratteristiche PK/PD delle singole molecole e andranno titolati sulla funzione renale (tab.9) ed epatica.

Tabella 7. Fattori di rischio per patogeni "difficili"

Fattori di rischio comuni per multi-resistenza agli antibiotici	Immunocompromissione*
	Ricovero prolungato in ospedale, lungodegenza o altre strutture assistenziali negli ultimi 3 mesi
	Multipli cicli di terapia antibiotica sistemica, interventi chirurgici o altre procedure invasive negli ultimi 3 mesi
	Emodialisi, dialisi peritoneale
	Catetere vescicale o CVC o PEG a permanenza o nell'ultimo mese
	Colonizzazione recente nota da batteri MDR
	Diabete mellito complicato
	Età avanzata
	Etilismo
Alta incidenza nella UO di degenza (> 30%)	
Enterobatteri produttori di ESBL	Pregressa colonizzazione e/o infezione (ultimi 12 mesi)
Klebsiella pneumoniae KPC	Pregressa colonizzazione e/o infezione (ultimi 12 mesi) o alta incidenza nella UO di degenza (> 30%)
Pseudomonas aeruginosa	Pregressa colonizzazione e/o infezione (ultimi 12 mesi) Alterazioni strutturali polmonari (bronchiectasie, BPCO grave, fibrosi cistica, ostruzione bronchiale).
Stafilococco aureo resistente alla meticillina (MRSA)	Pregressa colonizzazione e/o infezione (ultimi 12 mesi)
	Presenza di devices, endovasali e non, in sede da > 48 ore
	Emodialisi, dialisi peritoneale
	Tossicodipendenti ev.
	Polmonite durante o post influenza
	Alta incidenza nella UO di degenza (> 30%)

Handwritten signatures and initials at the bottom of the page.



<i>Candida spp</i>	Recente infezione o colonizzazione multifocale da <i>Candida spp</i>
	Chirurgia addominale maggiore/pancreatite necrotizzante
	Nutrizione parenterale
	CVC o PEG in sede da >48 ore

* **Immunocompromissione:** HIV con CD4+ < 200/mm³, trapianto di midollo e/o di organo solido, chemioterapia negli ultimi 2 mesi, terapia steroidea (prednisone 20 mg/die o equivalenti) da almeno 4 settimane, neutropenia persistente (< 500 mm³), splenectomia.

Nei pazienti con **riferita allergia alle penicilline**, se possibile, andrà evitato l'uso degli antibiotici beta-lattamici. Si raccomanda di registrare in anamnesi il tipo di reazione (rash cutaneo, orticaria, edema laringeo, broncospasmo, shock), il tempo di insorgenza (immediata o ritardata) e l'epoca dell'ultimo episodio. Se necessario l'impiego di un beta-lattamico, la scelta ricadrà sui carbapenemi, che mostrano la minore cross-reattività.

⚠ De-escalation. Al momento della refertazione degli esami colturali sarà indispensabile procedere, con l'ausilio del consulente infettivologo o del team sepsi, alla rimodulazione della terapia, sulla base del patogeno isolato e del suo profilo di sensibilità agli antimicrobici e alla luce della risposta clinica e del trend della PCT. Estrema attenzione andrà posta all'impiego dei carbapenemi solo quando indispensabile e alla sostituzione di vancomicina, teicoplanina e daptomicina con cefazolina o oxacillina in caso di isolamento di stafilococchi sensibili alla oxacillina.

⚠ La **durata** della terapia antibiotica sarà dettata dall'evoluzione clinica e dal trend temporale dei biomarcatori. Tranne eccezioni (risposta clinica lenta, focolai non drenabili, immunosoppressione, endocardite), cicli di durata superiore ai 7-10 giorni sono raramente necessari.

STEP 7 IDENTIFICAZIONE E CONTROLLO DELLA FONTE DI INFEZIONE.

L'identificazione della fonte consiste nel rapido avvio delle indagini diagnostiche volte ad identificare o escludere focolai infettivi eradicabili chirurgicamente o rimovibili, misura da cui dipende il successo dell'intero trattamento. L'anamnesi e l'esame clinico indirizzeranno il clinico sulla diagnostica più idonea da avviare per la ricerca del focus.

Per **controllo della fonte** si intendono tutte le procedure volte ad eliminare la fonte di infezione, ridurre l'inoculo batterico e correggere alterazioni anatomiche al fine di ripristinare le funzioni fisiologiche. Consiste nel drenaggio di ascessi, asportazione di tessuto necrotico infetto (fasciite necrotizzante) o di corpi estranei infetti (CVC, catetere vescicale) e nella definitiva eliminazione della causa della contaminazione (ad. es perforazione intestinale).

⚠ In assenza di una fonte nota di infezione, gli **accessi vascolari** (CVC, cateteri arteriosi) a-breve termine e presenti da > 48 ore andrebbero sostituiti. Per gli accessi a lungo termine, la rimozione va



ponderata valutandone rischi e benefici. Potrà essere utile in tal caso la valutazione del tempo differenziale di positivizzazione, tra emocoltura prelevata da catetere ed emocoltura prelevata da vena periferica. Nel caso in cui il campione prelevato da catetere di positivizzi almeno 2 ore prima, il *device* andrebbe sostituito. In caso di candidemia nota, il dispositivo va sempre rimosso.

⚠ Le misure di **controllo e/o eradicazione della fonte** di infezione dovranno essere espletate il prima possibile dopo la fase di rianimazione fluidica e comunque **entro 6-12 ore dalla diagnosi di sepsi/shock settico, impiegando, a parità di efficacia, la tecnica meno invasiva, con minor impatto sistemico, dopo attenta analisi del rapporto rischi/benefici.**

STEP 8 PROFILASSI DEL TROMBO-EMBOLISMO VENOSO DURANTE IL PERCORSO NASCITA.

Per una concomitanza di eventi che caratterizzano il binomio sepsi e gravidanza (stato pro-infiammatorio, attivazione della coagulazione o coagulazione intravascolare disseminata, stasi venosa, immobilità), nella popolazione ostetrica la sepsi espone a un rischio aggiuntivo di complicanze trombo-emboliche. In queste pazienti sarà pertanto indispensabile procedere alla profilassi meccanica e farmacologica della trombosi venosa profonda secondo protocollo interno di reparto o dopo consulenza del CET.



ALLEGATO 5.

DIAGNOSTICA MICROBIOLOGICA E TERAPIA ANTIMICROBICA EMPIRICA SUGGERITA PER SITO DI INFEZIONE.

SEPSI/SHOCK SETTICO DA FONTE NON NOTA

Diagnostica microbiologica di prima linea.

Prima dell'avvio della terapia antibiotica, ma senza che questa subisca un sostanziale ritardo, avviare:

- ✦ emocolture seriate (almeno 2 set);
- ✦ campioni dai siti clinicamente sospetti per esame colturale o ricerca in *real time PCR*, con l'ausilio del consulente infettivologo.

Terapia antimicrobica empirica

GRAVITA' CLINICA/RISCHIO MDR	TERAPIA DI PRIMA LINEA°
Sepsì	Piperacillina-tazobactam o Cefepime + Vancomicina (o Linezolid o Daptomicina) ± Amikacina.
Allergia a BL <i>oppure</i> Rischio di batteri multi-resistenti*** <i>oppure</i> Shock settico	Meropenem + Vancomicina (Linezolid o Daptomicina) ± Amikacina
Sepsì/shock e rischio candidiasi invasiva***	Associare Anidulafungina o Caspofungina o Micafungina al regime scelto
Sepsì/shock e colonizzazione da <i>P.aeruginosa</i> MDR/XDR	Almeno 2 farmaci attivi, in base ad antibiogramma: Colistina + Meropenem ± Amikacina ± Fosfomicina. In assenza alternative: Ceftolozane-tazobactam** + fosfomicina o amikacina
Sepsì/shock e colonizzazione da <i>K. pneumoniae</i> KPC	Almeno 2 farmaci attivi, in base ad antibiogramma: Ceftazidime-avibactam** ± Meropenem ± Gentamicina o Fosfomicina <i>oppure</i> Colistina + Fosfomicina ± Gentamicina
Sepsì/shock e colonizzazione da <i>A. baumannii</i> MDR*	Almeno 2 farmaci attivi, in base ad antibiogramma: Colistina + Ampicillina-sulbactam + Meropenem (± Rifampicina ± Tigeciclina)

°posologia in tabella 9; *considerare consulenza infettivologica; **necessaria prescrizione infettivologica; ***vedi tabella 7.

⚠ È compito del referente sepsi del reparto di accertarsi che si proceda alla semplificazione della terapia antibiotica in seconda o terza giornata sulla base dell'esito degli esami colturali e dell'antibiogramma e che si limiti la durata della terapia antimicrobica alla minima efficace. In ciò potrà avvalersi dell'ausilio del consulente infettivologo o del team sepsi.



SEPSI/SHOCK SETTICO A PARTENZA DAL POLMONE

POLMONITE COMUNITARIA

Esordio in comunità o esordio in ospedale o in altra struttura assistenziale in paziente ricoverato da < 48 ore

Diagnostica microbiologica di prima linea.

Prima dell'avvio della terapia antibiotica, ma senza che questa subisca un sostanziale ritardo, avviare prelievi per:

- ✚ emocolture seriate (almeno 2 set);
- ✚ diagnostica microbiologica su campione respiratorio (tampone faringeo, espettorato, secreto bronchiale, BAL):
 - ✓ esame microscopico e colturale per ricerca di germi comuni e miceti e per ricerca di legionella presso il laboratorio di Microbiologia;
 - ✓ ricerca dei batteri responsabili di polmonite comunitaria in *multiplex PCR* presso il laboratorio di Igiene;
 - ✓ ricerca di virus responsabili di polmonite comunitaria in *multiplex PCR* inclusi, quando appropriato, SARS CoV2 e virus influenzali A e B presso il laboratorio di Igiene.
- ✚ sierologia (dosaggio IgM e IgG) per legionella, mycoplasma e chlamydia presso il laboratorio di Microbiologia.
- ✚ ricerca degli antigeni urinari di legionella e pneumococco, presso il laboratorio di Microbiologia.
- ✚ quando appropriato, dosaggio IgM e IgG anti-SARS CoV2 presso il laboratorio di Patologia Clinica.

Nel paziente immunocompromesso è necessario un approccio diagnostico più ampio, da concordare con il consulente infettivologo.

Terapia antimicrobica empirica

GRAVITA' CLINICA/RISCHIO MDR	TERAPIA DI PRIMA LINEA°
Sepsi	Ceftriaxone + Claritromicina (o Azitromicina) <i>Se allergia a BL: Levofloxacina (o Moxifloxacina)</i>
Sepsi e rischio di batteri MDR***	Piperacillina/Tazobactam (o Cefepime o Ceftazidime) + Claritromicina (o Azitromicina) <i>Se allergia a BL: Meropenem + Claritromicina (o Azitromicina)</i>
Sepsi e rischio di MRSA***	Piperacillina/Tazobactam (o Cefepime o Ceftazidime) + Vancomicina o Linezolid + Claritromicina (o Azitromicina) <i>Alternativa: Ceftobiprole + Claritromicina (o Azitromicina) oppure Ceftarolina + Claritromicina (o Azitromicina)</i>
Shock settico	Meropenem + Linezolid (o Vancomicina) + Claritromicina
Sepsi/shock settico e rischio influenza A	Associare oseltamivir al regime scelto

°posologia in tabella 9; ***vedi tabella 7.



POLMONITE NOSOCOMIALE

Esordio in ospedale o in altra struttura assistenziale in paziente ricoverato da > 48 ore.

Diagnostica microbiologica di prima linea.

Prima dell'avvio della terapia antibiotica, ma senza che questa subisca un sostanziale ritardo, avviare prelievi per:

- ✚ emocolture seriate (almeno 2 set);
- ✚ diagnostica microbiologica su campione respiratorio (espettorato, secreto bronchiale, BAL):
 - ✓ esame microscopico e colturale per ricerca di germi comuni e miceti e per ricerca di legionella presso il laboratorio di Microbiologia;
 - ✓ esame colturale quantitativo su aspirato tracheo-bronchiale o BAL presso il laboratorio di Microbiologia in caso di polmonite associata alla ventilazione meccanica.
- ✚ ricerca dei patogeni responsabili di polmonite nosocomiale in multiplex PCR presso il laboratorio di Igiene.
- ✚ sierologia (dosaggio IgM e IgG) per legionella presso il laboratorio di Microbiologia

Terapia antimicrobica empirica

GRAVITA' CLINICA/RISCHIO MDR	TERAPIA DI PRIMA LINEA ^o
Sepsì	Piperacillina/Tazobactam (o Cefepime o Cefazidime) + Linezolid o Vancomicina <i>Se allergia a BL: Meropenem + Linezolid o Vancomicina</i> <i>Alternativa (polmoniti non associate a ventilatore): Ceftriboprole</i>
Shock settico	Meropenem + Linezolid (o Vancomicina)
Sepsì/shock settico e impegno interstiziale	aggiungere Claritromicina (o Azitromicina) al regime scelto alternativa: Levofloxacina
Sepsì/shock settico e presenza di <i>P. aeruginosa</i> MDR/XDR su pregresso espettorato o secreto bronchiale o BAL*	Ceftolozano/Tazobactam**(dose doppia) o in alternativa Colistina ev + aerosol associati a (in base ad antibiogramma): Fosfomicina oppure Amikacina (o Gentamicina)
Sepsì/shock settico e rischio influenza A	Associare oseltamivir al regime scelto
Sepsì/shock settico e presenza di <i>K. pneumoniae</i> KPC su pregresso espettorato o secreto bronchiale o BAL*	Ceftazidime/Avibactam ** associato a (in base ad antibiogramma): Fosfomicina oppure Amikacina (o Gentamicina) oppure Imipenem o meropenem In alternativa: Colistina ev + aerosol associata a Fosfomicina oppure Amikacina (o Gentamicina)
Sepsì/shock settico e presenza di <i>A. baumannii</i> MDR/XDR su pregresso espettorato o secreto bronchiale o BAL*	Colistina ev e aerosol + Ampicillina/Sulbactam + Meropenem (± Rifampicina)

^oposologia in Allegato 6; * considerare consulenza infettivologica; **necessaria prescrizione infettivologica.

⚠ È compito del referente sepsì del reparto di accertarsi che si proceda alla semplificazione della terapia antibiotica in seconda o terza giornata sulla base dell'esito degli esami colturali e dell'antibiogramma e che si limiti la durata della terapia antimicrobica alla minima efficace. In ciò potrà avvalersi dell'ausilio del consulente infettivologo o del team sepsì.



SEPSI/SHOCK SETTICO A PARTENZA DALLE VIE URINARIE

Diagnostica microbiologica di prima linea.

Prima dell'avvio della terapia antibiotica, ma senza che questa subisca un sostanziale ritardo, avviare:

- ✚ emocolture seriate (almeno 2 set);
- ✚ esame chimico-fisico delle urine presso il laboratorio di Patologia Clinica;
- ✚ urinocoltura (non conservare a T. ambiente per > 30 minuti);
- ✚ esame colturale di campioni intraoperatori in caso di procedure chirurgiche o endoscopiche (non conservare a T. ambiente per > 30 minuti).

INFEZIONI COMUNITARIE DELLE VIE URINARIE

Esordio in comunità o esordio in ospedale o in altra struttura assistenziale in paziente ricoverato da <48 ore

Terapia antimicrobica empirica

GRAVITA' CLINICA/RISCHIO MDR	TERAPIA DI PRIMA LINEA°
Sepsì	Ceftriaxone o Amoxicillina/Clavulanato o Piperacillina/Tazobactam ± Gentamicina (o Amikacina) <i>Se allergia a BL:</i> Ciprofloxacina ± Gentamicina (o Amikacina)
Shock settico	Meropenem + Gentamicina (o Amikacina)
Sepsì/shock e rischio di batteri MDR***	Piperacillina/Tazobactam ± Gentamicina (o Amikacina) <i>Se allergia a BL:</i> Meropenem ± Gentamicina (o Amikacina) <i>oppure</i> Ciprofloxacina+Fosfomicina± Gentamicina (o Amikacina)
Sepsì/shock da infezioni delle vie urinarie complicate# o associate a catetere vescicale	Ceftolozane/Tazobactam ± Gentamicina (o Amikacina) o fosfomicina, in particolare se rischio per <i>Enterobacterales</i> ESBL+ o <i>P.aeruginosa</i> MDR/XDR*** <i>oppure</i> Ceftazidime/Avibactam ± Gentamicina (o Amikacina) o Fosfomicina, in particolare se rischio per KPC***

°posologia in Allegato 6; *** vedi tabella 7; ** necessaria prescrizione infettivologica;# presenza di segni e sintomi di infezione delle vie urinarie in pazienti con fattori di rischio che espongono ad una più difficile eradicazione dell'infezione: diabete mellito, gravidanza, immunosoppressione, vescica neurologica, uropatia ostruttiva, presenza di corpi estranei, malattie renali intrinseche con iperazotemia, reflusso vescico-ureterale, ritenzione urinaria da ipertrofia prostatica, recenti manovre strumentali sulle vie urinarie.

▲ È compito del referente sepsì del reparto di accertarsi che si proceda alla semplificazione della terapia antibiotica in seconda o terza giornata sulla base dell'esito degli esami culturali e

[Handwritten signatures and initials]



dell'antibiogramma e che si limiti la durata della terapia antimicrobica alla minima efficace. In ciò potrà avvalersi dell'ausilio del consulente infettivologo o del team sepsi.

INFEZIONI NOSOCOMIALI DELLE VIE URINARIE

Esordio in ospedale o in altra struttura assistenziale in paziente ricoverato da >48 ore.

Terapia antimicrobica empirica

GRAVITA' CLINICA/RISCHIO MDR	TERAPIA DI PRIMA LINEA°
Sepsì	Piperacillina/Tazobactam ± Gentamicina (o Amikacina) <i>Se allergia a BL: Meropenem ± Gentamicina (o Amikacina) oppure Ciprofloxacina + Fosfomicina ± Gentamicina (o Amikacina)</i>
Shock settico	Piperacillina/Tazobactam ± Gentamicina (o Amikacina) <i>Se allergia a BL: Meropenem ± Gentamicina (o Amikacina) oppure Ciprofloxacina+Fosfomicina ± Gentamicina (o Amikacina)</i>
Sepsì/shock e presenza di <i>P.aeruginosa</i> MDR/XDR su pregressa urinocoltura	Ceftolozano/Tazobactam ** associato a (in base ad antibiogramma): Fosfomicina oppure Amikacina (o Gentamicina) In alternativa: Colistina associata a Fosfomicina oppure Amikacina (o Gentamicina) [§]
Sepsì/shock settico e presenza di <i>K. pneumoniae</i> KPC+ su pregressa urinocoltura	Ceftazidime/Avibactam** associato a (in base ad antibiogramma): Fosfomicina oppure Amikacina (o Gentamicina) oppure Imipenem
Sepsì/shock settico e presenza di <i>A. baumannii</i> MDR/XDR su pregressa urinocoltura	Colistina ev + Ampicillina/sulbactam + Meropenem (± Rifampicina)
Sepsì/shock da infezioni delle vie urinarie complicate [#] o associate a catetere vescicale	Ceftolozane/Tazobactam** ± Gentamicina (o Amikacina) o fosfomicina, in particolare se presenza di <i>Enterobacterales</i> ESBL+ o <i>P.aeruginosa</i> MDR/XDR su pregresse urinocolture o di alta incidenza nella UO. Ceftazidime/Avibactam** ± Gentamicina (o Amikacina) o fosfomicina, in particolare se presenza di <i>K. pneumoniae</i> KPC su pregresse urinocolture o di alta incidenza nella UO.

°posologia in Allegato 6; *** vedi tabella 7. ** necessaria prescrizione infettivologica; §alto rischio di nefrotossicità; # presenza di segni e sintomi di infezione delle vie urinarie in pazienti con fattori di rischio che espongono ad una più difficile eradicazione dell'infezione: diabete mellito, gravidanza, immunosoppressione, vescica neurologica, uropatia ostruttiva, presenza di corpi estranei, malattie renali intrinseche con iperazotemia, reflusso vescico-ureterale, ritenzione urinaria da ipertrofia prostatica, recenti manovre strumentali sulle vie urinarie.

⚠ È compito del referente sepsi del reparto di accertarsi che si proceda alla semplificazione della terapia antibiotica in seconda o terza giornata sulla base dell'esito degli esami colturali e dell'antibiogramma e che si limiti la durata della terapia antimicrobica alla minima efficace. In ciò potrà avvalersi dell'ausilio del consulente infettivologo o del team sepsi.

[Handwritten signatures and initials in black and blue ink]

SEPSI/SHOCK SETTICO A PARTENZA DALL'ADDOME

Diagnostica microbiologica di prima linea.

Prima dell'avvio della terapia antibiotica, ma senza che questa subisca un sostanziale ritardo, avviare

- ✚ emocolture seriate (almeno 2 set)
- ✚ antigeni e anticorpi di candida in caso di sospetta candidiasi invasiva (tab 7);

⚠ In caso di intervento chirurgico, è **indispensabile** procedere al prelievo di **campioni intra-operatori** da inviare in laboratorio per esame microscopico e colturale con ricerca di germi comuni e miceti. Campioni prelevati dai drenaggi addominali sono attendibili solo nelle prime 24 ore del periodo post-operatorio.

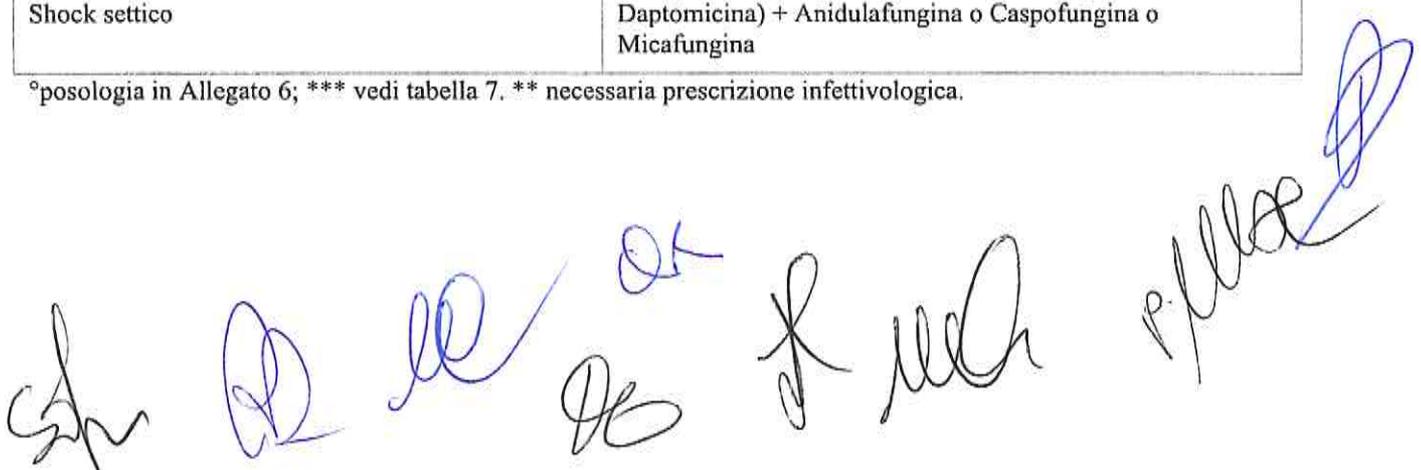
INFEZIONI ADDOMINALI COMPLICATE COMUNITARIE

Esordio in comunità o esordio in ospedale o in altra struttura assistenziale in paziente ricoverato da < 48 ore.

Terapia antimicrobica empirica

GRAVITA' CLINICA/RISCHIO MDR	TERAPIA DI PRIMA LINEA ^o
Sepsì	Piperacillina-tazobactam o Cefepime + Metronidazolo Se a partenza biliare: Ampicillina-sulbactam (o Ceftriaxone) + Metronidazolo <i>Allergia a BL</i> : Ciprofloxacina + Amikacina o Gentamicina + Metronidazolo
Sepsì e rischio di batteri MDR***	Meropenem + Vancomicina (o Linezolid o Daptomicina) oppure Metronidazolo + Ceftolozano/Tazobactam** (rischio ESBL o P. aeruginosa MDR/XDR) o Ceftazidime/Avibactam** (rischio KPC) + Vancomicina (o Linezolid o Daptomicina)
Sepsì e rischio di candidiasi invasiva***	associare Anidulafungina o Caspofungina o Micafungina al regime scelto
Shock settico	Meropenem (o Imipenem) + Vancomicina (o Linezolid o Daptomicina) + Anidulafungina o Caspofungina o Micafungina

^oposologia in Allegato 6; *** vedi tabella 7. ** necessaria prescrizione infettivologica.





INFEZIONI ADDOMINALI COMPLICATE NOSOCOMIALI

Esordio in ospedale o in altra struttura assistenziale in paziente ricoverato da > 48 ore.

Terapia antimicrobica empirica

GRAVITA' CLINICA/RISCHIO MDR	TERAPIA DI PRIMA LINEA°
Sepsi	Piperacillina-tazobactam + Tigeciclina <i>Se allergia ai BL: Meropenem + Tigeciclina</i> Alternative: Metronidazolo + Tigeciclina + Ceftolozano/Tazobactam** (rischio ESBL o <i>P. aeruginosa</i> MDR/XDR) oppure Ceftazidime/Avibactam** (rischio KPC)
Sepsi e rischio di candidiasi invasiva***	associare Anidulafungina o Caspofungina o Micafungina al regime scelto
Shock settico	Meropenem (o Imipenem) + Vancomicina (o Linezolid o Daptomicina) + Anidulafungina o Caspofungina o Micafungina
Sepsi/shock e pregressa infezione addominale da <i>P. aeruginosa</i> MDR/XDR	Ceftolozano/Tazobactam** + metronidazolo associati a (in base ad antibiogramma): Colistina oppure Fosfomicina oppure Amikacina (o Gentamicina)
Sepsi/shock settico e pregressa infezione addominale da <i>K. pneumoniae</i> KPC+	Ceftazidime/Avibactam** + metronidazolo associato (in base ad antibiogramma) a: Fosfomicina oppure Amikacina (o Gentamicina)
Sepsi/shock settico pregressa infezione addominale da <i>A. baumannii</i> MDR/XDR	Colistina ev + Ampicillina/sulbactam + Meropenem (± Rifampicina ± Tigeciclina)

°posologia in Allegato 6; *** vedi tabella 7. ** necessaria prescrizione infettivologica.

⚠ È compito del referente sepsi del reparto di accertarsi che si proceda alla semplificazione della terapia antibiotica in seconda o terza giornata sulla base dell'esito degli esami colturali e dell'antibiogramma e che si limiti la durata della terapia antimicrobica alla minima efficace. In ciò potrà avvalersi dell'ausilio del consulente infettivologo o del team sepsi.

SEPSI/SHOCK SETTICO A PARTENZA DAL SISTEMA NERVOSO CENTRALE

Diagnostica microbiologica di prima linea.

Meningite

Prima di avviare la terapia antibiotica, ma senza che questa subisca un ritardo sostanziale eseguire:

- ✚ emocolture per esame microscopico e colturale con ricerca di germi comuni e miceti;
- ✚ es. chimico-fisico del liquor presso il laboratorio di neuro-chimica dalle 08:00 alle 13:00 dei giorni feriali e pre-festivi e presso il laboratorio d'urgenza dalle 13:00 alle 08:00 dei giorni feriali e nei giorni festivi (effettuare prelievo contemporaneo di siero);
- ✚ esame microscopico e colturale del liquor per ricerca di germi comuni e miceti presso il laboratorio di Microbiologia;
- ✚ ricerca di batteri su liquor in *multiplex PCR* presso il laboratorio di Igiene;
- ✚ ricerca dell'antigene urinario di pneumococco presso il laboratorio di microbiologia (campione prelevabile anche dopo avvio della terapia antibiotica).
- ✚ Nel sospetto di encefalite virale, associare la ricerca su liquor di virus herpetici (HSV1, HSV2, VZV) presso il laboratorio di virologia.

Ascesso cerebrale

⚠ In caso di ascesso cerebrale, è indispensabile eseguire il prelievo di campioni intra-operatori da inviare il prima possibile al laboratorio di Microbiologia per esame microscopico e colturale.

Segnalare al laboratorio di microbiologia la possibilità di coinvolgimento di microrganismi anaerobi.

Nel paziente immunocompromesso è necessario un approccio diagnostico più ampio, da concordare con il consulente infettivologo.

MENINGITE COMUNITARIA E POST-CHIRURGICA O POST-TRAUMATICA

Terapia antimicrobica empirica

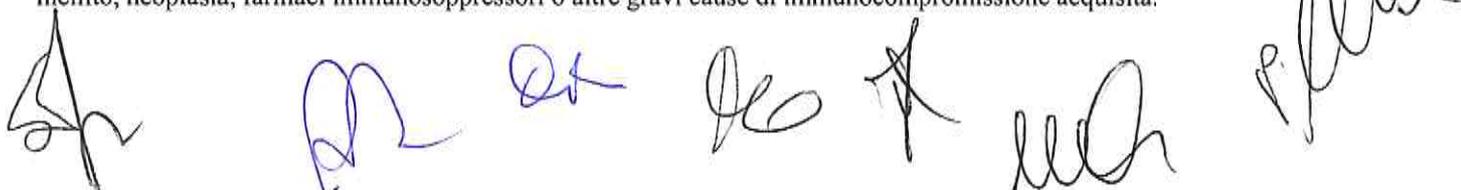
ESORDIO/CARATTERISTICHE LIQUOR	TERAPIA DI PRIMA LINEA°
Comunitaria a liquor torbido	Desametasone* + Ceftriaxone§ + Vancomicina ± Rifampicina Se rischio Listeria#: + Ampicillina
Comunitaria a liquor limpido	Ceftriaxone§ + Aciclovir Se rischio Listeria #: + Ampicillina
Comunitaria pre-rachicentesi**	Desametasone* + Ceftriaxone§ + Vancomicina + Aciclovir Se rischio Listeria #: + Ampicillina
Post-chirurgica (NCH, ORL) o Post-traumatica	Meropenem§ + Vancomicina o Linezolid

°posologia in allegato 6

* desametasone 0.15 mg/kg/6 ore per 2-4 giorni.

§ ceftriaxone (2 g/12 ore), meropenem (2 g/8 ore).

#fattori di rischio per Listeria: Età > 50 aa, ovvero tra 15-50 aa ma con storia di abuso alcolico, gravidanza, diabete mellito, neoplasia, farmaci immunosoppressori o altre gravi cause di immunocompromissione acquisita.





**Nei pazienti in stato comatoso (GCS < 8) o con crisi epilettiche o segni di lato è indispensabile far precedere la rachicentesi da un esame TAC urgente. In tali casi, la terapia antibiotica e cortisonica va avviata immediatamente.

ASCESSO CEREBRALE PRIMARIO E POST-CHIRURGICO O POST-TRAUMATICO

Terapia antimicrobica empirica

ESORDIO	TERAPIA DI PRIMA LINEA ^o
PRIMARIO	Ceftriaxone§ + Metronidazolo oppure Meropenem §
POST-CHIRURGICO O POST-TRAUMATICO	Meropenem§ + Linezolid (o Vancomicina)

^oposologia in allegato 6

§ ceftriaxone (2 g/12 ore), meropenem (2 g/8 ore).

▲ È compito del referente sepsi del reparto di accertarsi che si proceda alla semplificazione della terapia antibiotica in seconda o terza giornata sulla base dell'esito degli esami colturali e dell'antibiogramma e che si limiti la durata della terapia antimicrobica alla minima efficace. In ciò potrà avvalersi dell'ausilio del consulente infettivologo o del team sepsi.

Handwritten signatures in black and blue ink, including a large blue signature at the top right and several others in black ink scattered below.



SEPSI/SHOCK SETTICO DA CORION-AMNIOSITE, ENDOMETRITE O ABORTO SETTICO

Diagnostica microbiologica di prima linea.

Prima dell'avvio della terapia antibiotica, ma senza che questa subisca un sostanziale ritardo, avviare:

- ✚ emocolture seriate (almeno 2 set)
- ✚ esame microscopico e colturale per ricerca di germi comuni e miceti su urine e/o liquido endometriale e/o su campioni intra-operatori presso il laboratorio di microbiologia;
- ✚ tampone cervico-vaginale per esame colturale con ricerca di germi comuni, miceti, S. agalactiae e tampone per ricerca di micoplasmi urogenitali presso il laboratorio di microbiologia;
- ✚ tampone cervico-vaginale per ricerca in real time PCR di T. vaginalis, M. hominis e genitalium, U. urealyticum e C. thracomatis presso il laboratorio di microbiologia;
- ✚ campione di liquido amniotico per esame colturale nel sospetto di corion-amniosite subclinica presso il laboratorio di microbiologia.

Terapia antimicrobica empirica

GRAVITA' CLINICA	TERAPIA DI PRIMA LINEA°
Sepsì	Piperacillina-tazobactam+Gentamicina (o Amikacina) <i>Se allergia a BL: Meropenem+Gentamicina (o Amikacina)</i>
Sepsì e rischio di batteri MDR***	Meropenem + Gentamicina o Amikacina
Sepsì e rischio specifico per MRSA***	Associare Daptomicina (o Vancomicina o Linezolid) al regime scelto
Shock settico	Meropenem + Gentamicina (o Amikacina)+Daptomicina (o Vancomicina o Linezolid)

°posologia in allegato 6; *** Vedi tabella 7.

⚠ È compito del referente sepsì del reparto di accertarsi che si proceda alla semplificazione della terapia antibiotica in seconda o terza giornata sulla base dell'esito degli esami colturali e dell'antibiogramma e che si limiti la durata della terapia antimicrobica alla minima efficace. In ciò potrà avvalersi dell'ausilio del consulente infettivologo o del team sepsì.

SEPSI/SHOCK SETTICO A PARTENZA DA CUTE E TESSUTI MOLLI

Diagnostica microbiologica di prima linea.

Prima dell'avvio della terapia antibiotica, ma senza che questa subisca un sostanziale ritardo, avviare:

- ✚ emocolture seriate (almeno 2 set)
- ✚ campioni delle lesioni per esame colturale presso il laboratorio di microbiologia
- ✚ campioni delle lesioni per ricerca di *S. aureus* mediante *real time PCR* presso il laboratorio di Igiene.

⚠ I campioni più affidabili dal punto di vista diagnostico sono quelli ottenuti per prelievo bioptico o mediante aspirazione o durante interventi di *debridement*. Tamponi superficiali o il materiale purulento prelevato in superficie non sono rappresentativi dell'eziologia dell'infezione.

Terapia antimicrobica empirica

GRAVITA' CLINICA/RISCHIO MDR	TERAPIA DI PRIMA LINEA°
Sepsi	Amoxicillina-clavulanato + Clindamicina
Sepsi e rischio di <i>P. aeruginosa</i> ***	Piperacillina-tazobactam + Clindamicina
Sepsi e rischio specifico per MRSA***	Ceftarolina o Daptomicina (o Vancomicina o Linezolid o, in alternativa, Tedizolid) + Clindamicina
Shock settico o Fasciite necrotizzante	Meropenem + Clindamicina + Daptomicina (o Vancomicina o Linezolid o, in alternativa, Tedizolid).

°posologia in allegato 6; *** Vedi tabella 7.

⚠ È compito del referente sepsi del reparto di accertarsi che si proceda alla semplificazione della terapia antibiotica in seconda o terza giornata sulla base dell'esito degli esami colturali e dell'antibiogramma e che si limiti la durata della terapia antimicrobica alla minima efficace. In ciò potrà avvalersi dell'ausilio del consulente infettivologo o del team sepsi.

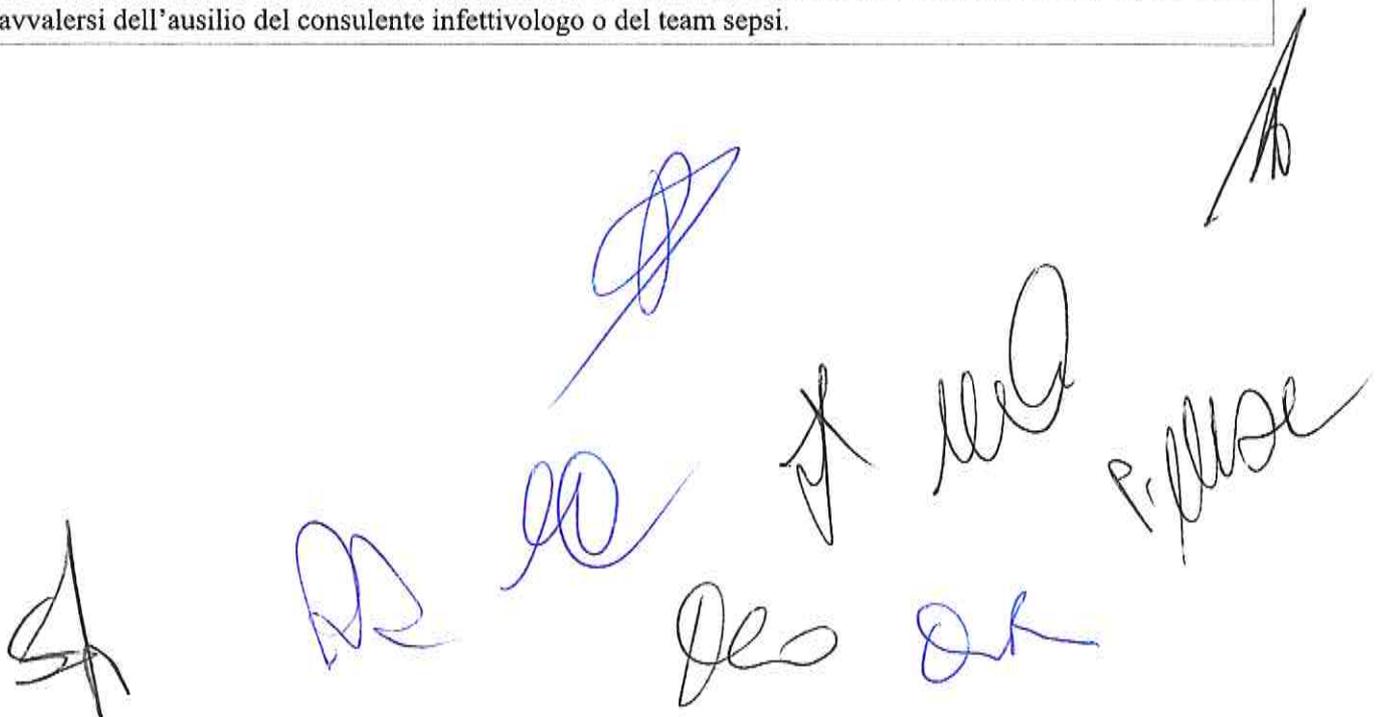




Tabella 8. Sicurezza dei farmaci antimicrobici in gravidanza: classificazione FDA.

CLASSE FDA	FARMACO
CLASSE B: farmaci "sicuri"	Acyclovir Cefalosporine Carbapenemi (tranne imipenem) Daptomicina Fosfomicina Metronidazolo (evitare nel primo trimestre) Penicilline
CLASSE C: è richiesta una giudiziosa stima del rapporto rischi/benefici. Da impiegare con cautela, solo quando i potenziali benefici superano i rischi	Caspofungina Claritromicina Fluconazolo Fluorochinoloni Imipenem-cilastatina Linezolid Rifampicina Trimethopim-sulfametossazolo Vancomicina
CLASSE D: potenzialmente nocivi. Da impiegare in situazioni di emergenza e a "rischio-vita", in assenza di alternative terapeutiche più sicure.	Aminoglicosidi Tigeciclina Voriconazolo
CLASSE X: controindicati in gravidanza	Ribavirina



Policlinico di Bari - Ospedale Giovanni XXIII

PDTA per l'Identificazione Precoce e la Gestione Tempestiva della Sepsis nel paziente adulto

ALLEGATI

Rev. 01
Pag 36 di 49

ALLEGATO 6.

GESTIONE E INVIO DEI CAMPIONI PER LA DIAGNOSTICA MICROBIOLOGICA

Esame	Campione	Volume	Tipo di supporto	Orari invio	Conservazione	Laboratorio	Note
POLMONITE							
Emocoltura	Sangue	10 ml per ciascun matraccio	Set composto da un matraccio per aerobi e un matraccio per anaerobi	h 08:00-13:00 giorni feriali e pre-feritivi h 14:00-08:00 giorni feriali e h 24 giorni festivi	Invio immediato	Microbiologia Lab. di urgenza	-Sez sangue
Esame microscopico e culturale per ricerca germi comuni, miceti e legionella	Espectorato BAS BAL		Contenitore sterile a bocca larga, con tappo a vite Contenitore sterile	h 08:00-13:00 giorni feriali e pre-feritivi	Invio entro 2h dalla raccolta o conservazione a +4-8 °C per max 12h	Microbiologia	-Sez. materiali respiratori
Ricerca batteri responsabili di polmonite di comunità in multiplex PCR	Espectorato BAS BAL		Contenitore sterile	h 08:00-14:00	Invio immediato o conservazione a +4 °C	Igiene	-Sez agenti di polmonite (escluso P. jirovecii). -Sez altri agenti respiratori per H. influenzae tipo b
Ricerca virus responsabili di polmonite di comunità in multiplex PCR	Espectorato BAS BAL		Contenitore sterile	h 08:00-14:00	Invio immediato o conservazione a +4 °C	Igiene	-Sez. Patogeni respiratori virali (Gruppo 1).
Ricerca SARS-CoV2	Tampone naso-faringeo Espectorato BAS BAL		Tampone Contenitore sterile	h 08:00-14:00 o da concordare telefonicamente			-Sez COVID19



Policlinico di Bari - Ospedale Giovanni XXIII

PDTA per l'Identificazione Precoce e la Gestione Tempestiva della Sepsis nel paziente adulto

Rev. 01
Pag 37 di 49

ALLEGATI

Antigeni urinari di legionella e pneumococco	Urine	Contenitore sterile	h 08:00-13:00 giorni feriali e pre-festivi	Invio immediato o conservazione a +4 °C per max 24h	Microbiologia	-Sez urine
Dosaggio IgM e IgG per legionella e chlamydia p	Siero	Provetta da siero	h 08:00-13:00 giorni feriali e pre-festivi	Invio immediato o conservazione a +4 °C per max 24h	Microbiologia	-Sez siero
Dosaggio IgM, IgG mycoplasma p.	Siero	Provetta da siero	h 08:00-13:00 giorni feriali e pre-festivi	Invio immediato o conservazione a +4 °C per max 24h	Virologia	-Sez virologia indiretta - Siero
Dosaggio IgM e IgG per SARS-CoV2	Siero	Provetta da siero	h 08:00-14:00		Patologia clinica ospedaliera	-Sez Infettivologia
Esame culturale quantitativo (diagnosi VAP)	BAS BAL	Contenitore sterile	h 08:00-13:00 giorni feriali e pre-festivi	Invio entro 2h dalla raccolta o conservazione a +4 °C per max 12 h	Microbiologia	Diluire il campione con un volume di soluzione fisiologica sterile pari al volume del campione prelevato. Richiedere esame microscopico e culturale per germi comuni e miceti e specificare in note: richiesta esame quantitativo
Ricerca responsabili di polmonite nosocomiale/VAP in multiplex PCR	Espettorato BAS BAL	Contenitore sterile	h 08:00-14:00	Invio immediato o conservazione a +4 °C	Igiene	Da concordare telefonicamente con il laboratorio
INFEZIONE DELLE VIE URINARIE						
Emocoltura	Sangue	Set composto da matraccio aerobi e matraccio anaerobi	h 08:00-13:00 giorni feriali e pre-festivi h 14:00-08:00	Invio immediato	Microbiologia	-Sez sangue
Esame urine standard	Urine	Provetta sterile	h 08:00-13:00 giorni feriali e pre-festivi		Lab. di urgenza Patologia clinica	-Sez. Urine I minzione

Handwritten signatures and initials in blue ink, including a large signature at the top right and several smaller ones below.



Policlinico di Bari - Ospedale Giovanni XXIII

PDTA per l'Identificazione Precoce e la Gestione Tempestiva della Sepsis nel paziente adulto

Rev. 01
Pag 38 di 49

ALLEGATI

						ospedaliere	
Esame microscopico e colturale per ricerca di germi comuni e miceti	Urine Campioni intra-operatori Sangue	Contenitore sterile	h 08:00-13:00 giorni feriali e pre-festivi	Invio immediato o conservare a + 4-8 °C per max 24h	Microbiologia	-Sez. urine. Non conservare a T ambiente per > 30 minuti	
Ricerca E. Coli in real time PCR	Sangue	Provetta emocromo			Igiene	-Sez Agenti Malattie Inv Batteriche/Meningiti	
INFEZIONI INTRADDOMINALI							
Emocoltura	Sangue	Set composto da matraccio aerobi e matraccio anaerobi	h 08:00-13:00 giorni feriali e pre-festivi h 14:00-08:00	Invio immediato	Microbiologia Lab. di urgenza	-Sez sangue	
Esame microscopico e colturale per ricerca germi comuni e miceti	Campioni intra-operatori Liquido di drenaggio addominale	Contenitore sterile	h 08:00-13:00 giorni feriali e pre-festivi	Invio immediato o conservare a + 4-8 °C	Microbiologia	-Sez. liquidi/essudati. L' esame colturale su liquido prelevato da drenaggi addominali è affidabile solo nelle prime 24 ore dal loro posizionamento	
Dosaggio antigene e anticorpi (IgM, IgG) di candida	Siero	Provetta da siero	h 08:00-13:00 giorni feriali e pre-festivi	Invio immediato o conservare a + 4-8 °C per max 24h	Microbiologia	-Sez siero Da richiedere in caso di sospetta candidiasi invasiva	
MENINGITE/ENCEFALITE							
Emocoltura	Sangue	Set composto da matraccio aerobi e matraccio anaerobi	h 08:00-13:00 giorni feriali e pre-festivi h 14:00-08:00	Invio immediato	Microbiologia Lab. di urgenza	-Sez sangue	
Esame chimico-fisico liquor	Liquor Siero		h 08:00-13:00 giorni feriali e pre-festivi h 13:00-08:00 giorni feriali e h 08:00-07:00 giorni festivi	Invio immediato	Neurochimica Lab. di urgenza	Richiesta su cartaceo. Richiesta su Galileo In entrambi i casi è necessario invio di	

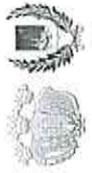
(Handwritten signatures and initials in blue ink)



ALLEGATI

	ciascun matraccio	matraccio aerobi e matraccio anaerobi	h 14:00-08:00	Lab. di urgenza
Esame microscopico e colturale per ricerca germi comuni e miceti	Materiale intra-operatorio	Contenitore sterile	h 08:00-13:00 giorni feriali e pre-feritivi	Microbiologia -Sez Materiali vari (specificare in note)
CORION-AMNIOSITE, ENDOMETRITE O ABORTO SETTICO				
Emocoltura	10 ml per ciascun matraccio	Set composto da matraccio aerobi e matraccio anaerobi	h 08:00-13:00 giorni feriali e pre-feritivi h 14:00-08:00	Microbiologia -Sez sangue
Esame microscopico e colturale per ricerca di germi comuni e miceti	Urine Liquido endometriale Campioni intra-operatori	Contenitore sterile	h 08:00-13:00 giorni feriali e pre-feritivi	- - Sez Urine - - liquidi/essudati Non conservare a T ambiente per > 30 minuti
Esame microscopico e colturale per ricerca di germi comuni, miceti e S. agalactiae. Ricerca Micoplasmi urogenitali	Campione cervico-vaginale	Tampone	h 08:00-13:00 giorni feriali e pre-feritivi	Microbiologia -Sez. Tamponi genito-urinari
Ricerca in real time PCR di T. vaginalis, M. hominis e genitalium, U. urealyticum, C. Trachomatis	Campione cervico-vaginale	Tampone	h 08:00-13:00 giorni feriali e pre-feritivi	Microbiologia -Sez Diagnostica molecolare
Esame microscopico e colturale per ricerca di germi comuni e miceti	Liquido amniotico	Contenitore sterile	h 08:00-13:00 giorni feriali e pre-feritivi	Microbiologia -Sez. liquidi/essudati (L.Perit) Sospetta corion-ammiosite sub-clinica
INFEZIONE DI CUTE E TESSUTI MOLLI				
Emocoltura	10 ml per ciascun matraccio	Set composto da matraccio aerobi e matraccio anaerobi	h 08:00-13:00 giorni feriali e pre-feritivi h 14:00-08:00	Microbiologia -Sez sangue

Handwritten signatures and initials in blue ink, including a large signature at the top right and several smaller ones below.



Policlinico di Bari - Ospedale Giovanni XXIII

PDTA per l'Identificazione Precoce e la Gestione Tempestiva della Sepsì nel paziente adulto

ALLEGATI

Rev. 01
Pag 41 di 49

Esame microscopico e colturale per ricerca di germi comuni e miceti	Campioni delle lesioni	Tampone profondo dopo accurata detersione o aspirato ecoguidato* Contenitore sterile se essudato	h 08:00-13:00 giorni feriali e pre-festivi	Invio immediato o conservazione a + 4 °C per max 24h	Microbiologia	-Sez. tamponi ferita.
Ricerca <i>S. aureus</i> in real time PCR	Campioni delle lesioni	Tampone profondo dopo accurata detersione o aspirato ecoguidato* Contenitore sterile se essudato	h 08:00-14:00	Invio immediato o conservazione a + 4 °C	Igiene	-Sez agenti di polmonite e P. jirovecii).

*Tamponi superficiali o il materiale purulento prelevato in superficie non sono rappresentativi dell'eziologia dell'infezione
Abbreviazioni. BAS Bronco-aspirato; BAL Lavaggio Bronco-Alveolare



ALLEGATO 7.
POSOLOGIA DEI FARMACI ANTIMICROBICI

AMINOGLICOSIDI

		Clearance della creatinina (ml/min)			Terapie di sostituzione renale	
AMIKACINA (mg/kg)	Funzione renale normale	> 80	60-80	40-60	20-40	IHD
	Mono-somministrazione giornaliera	15-20/24 h	15-20/36 h	15-20/48 h	15-20/72 h	15-20/96 h*
		7.5/12 h	7.5/12 h	7.5/24 h	4/24 h	4/48 h
		Clearance della creatinina (ml/min)			Terapie di sostituzione renale	
GENTAMICINA (mg/kg)	Funzione renale normale	> 80	60-80	40-60	30-40	IHD
	Mono-somministrazione giornaliera	5/24 h	4/24 h	3.5/24 h	2.5/24 h	
		7/24 h nel paziente critico				4/48 h
		Clearance della creatinina (ml/min)			Clearance della creatinina (ml/min)	
GENTAMICINA (mg/kg)	Funzione renale normale	> 50-90			10-50	IHD
	Mono-somministrazione giornaliera	1.7-2/8 h	1.7-2/8 h	1.7-2/24 h	1.7-2/48 h	1.7-2/48 h [§]
						< 10

Abbreviazioni. CRRT Terapie di sostituzione renale continua; IHD emodialisi intermittente.

* dopo dialisi.

§ + 1 mg/kg dopo dialisi

NOTE

- Prediligere la dose frazionata in caso di: ascite, ustioni >20% superficiale corporea, fibrosi cistica, endocardite, gravidanza, insufficienza renale grave (in quest'ultimo caso, sarebbe preferibile optare per antibiotici alternativi).

[Handwritten signatures]

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]



- Per pazienti con peso corporeo >20% del loro peso ideale, basare il dosaggio sul peso corporeo corretto. Durata infusione: 30-60 min.
- Alto rischio di nefrotossicità specie in co-somministrazione con altri farmaci nefrotossici (vancomicina, teicoplanina, amfotericina B, ciclosporina, furosemide) e con mezzo di contrasto. Evitare di prolungare la durata della terapia oltre i 3-5 giorni.
- Amikacina. Nello shock settico: prima dose di 25 mg/kg. Diluizione minima: sino a 1g in 100 ml di SF o soluzione glucosata al 5%.

BETA-LATTAMINE

	Clearance della creatinina (ml/min)			Terapie di sostituzione renale	
	> 50-90	30-50	10-30	IHD	CRRT
AMPICILLINA	DC ^a : 2 g DM: 1-2 g/4-6 h ^b	DC ^a : 2 g DM: 1-2 g/6-8 h ^b	DC ^a : 2 g DM: 1-2 g/8-12 h ^b	DC ^a : 2 g DM*: 1-2 g/12 h ^b	DC ^a : 2 g DM: 1-2 g/8-12 h ^b
AMOXICILLINA/ CLAVULANATO	1 g/8 h	1 g/8 h	Prima dose: 1 g DM: 500 mg/24 h	Prima dose: 1 g DM*: 500 mg/24 h	
AMPICILLINA/ SULBACTAM	3 g/6 h	3 g/8-12 h	3 g/8-12 h	3 g/24 h*	3 g/12 h
CEFEPIME	Funzione renale normale SI: 2 g/8-12 h. IC ^c : 6 g/24 h	Clearance della creatinina (ml/min) 30-60 SI: 2 g/12h IC ^c : 4 g/24 h	11-29 SI: 1-2 g/24 h IC ^c : 2 g/24 h	IHD SI: 1 g/24 h*	CRRT SI: 2 g/24 h
	Funzione renale normale 600 mg/12 h SI: 1-2 g/8-12 h IC ^c : 6 g/24 h	Clearance della creatinina (ml/min) 30-50 400 mg/12 h SI: 1-2 g/12-24 h IC ^c : 4 g/24 h	da 15-30 300 mg/12 h SI: 1-2 g/12-24 h IC ^c : 2 g/24 h	IHD 200 mg/12 h*	CRRT SI: 1.25 g/8 h (+ 1 g dopo dialisi)
CEFTAROLINA					
CEFTAZIDIME					

Handwritten signatures and initials in blue ink, including a large signature on the left and several smaller ones on the right.



Policlinico di Bari - Ospedale Giovanni XXIII

PDTA per l'Identificazione Precoce e la Gestione Tempestiva della Sepsis nel paziente adulto

Rev. 01
Pag 44 di 49

ALLEGATI

CEFTAZIDIME- AVIBACTAM**	Funzione renale normale 2.5 g/8 h	> 50-90 2.5 g/8 h	31-50 1.25 g/8 h	16-30 0.94 g/12 h	6-15 0.94 g/24 h	IHD 0.94 g/48 h*	CRRT 1.25 g/8 h	
CEFTOBIPROLE	Funzione renale normale 500 mg/8 h	> 50-90 500 mg/8 h	30-50 500 mg/12 h	< 30 250 mg/12 h	Terapie di sostituzione renale			
CEFTOLOZANE- TAZOBACTAM**	Funzione renale normale IAI, UTI: 1.5 g/8 h HAP/VAP: 3 g/8 h	> 50-90 500 mg/8 h	30-50 750 mg/8 h HAP/VAP 1.5 g/8 h	15-29 375 mg/8 h HAP/VAP 750 mg/8 h	< 15 IAI, UTI: DC: 750 mg DM: 150 mg/8 h HAP/VAP: DC: 2.25 g DM: 450 mg/8 h	IHD 250 mg/24 h*	CRRT	
CEFTRIAXONE	Funzione renale normale 2 g/24 h Se meningite: 2 g/12 h	> 50-90 Dose normale	31-50 Dose normale	16-30 Dose normale	6-15 Dose normale	IHD Dose normale	CRRT Dose normale	
PIPERACILLINA/ TAZOBACTAM	Funzione renale normale a DC: 4.5 g DM: 4.5 g/6 h ^b	> 50-90 a DC: 4.5 g DM: 4.5 g/6 h ^b	10-50 a DC: 4.5 g DM: 4.5 g/8 h ^b	Clearance della creatinina (ml/min)			IHD a DC: 4.5 g DM: 2.25 g/8 h ^b + 750 mg dopo dialisi	CRRT a DC: 4.5 g DM: 2.25-4.5 g/8 h ^b

Abbreviazioni. CI infusione continua; CRRT Terapie di sostituzione renale continua; DC dose di carico; DM dose di mantenimento; HAP polmonite nosocomiale; IAI infezione intra-addominale; IC infusione continua; IHD emodialisi intermittente; SI somministrazione intermittente; UTI infezione delle vie urinarie; VAP polmonite associata alla ventilazione meccanica.

*dopo dialisi; ** prescrivibile dal consulente infettivologo.



Policlinico di Bari - Ospedale Giovanni XXIII

PDTA per l'Identificazione Precoce e la Gestione Tempestiva
della Sepsis nel paziente adulto

ALLEGATI

Rev. 01
Pag 45 di 49

^a La dose di carico va somministrata immediatamente prima dell'avvio della dose di mantenimento. ^b durata di infusione della singola dose: 4 ore.
^c preceduta da DC di 15 mg/kg in 30'

CARBAPENEMI

	Clearance della creatinina (ml/min)			Terapie di sostituzione renale	
	Funzione renale normale 1 g/8 h o 500 mg/6 h ^b	> 50-90 500 mg/6-8 h ^b	10-50 ^a DC: 1 g DM: 250 mg/8-12 h ^b	< 10 ^a DC: 1 g DM: 250 mg/12 h ^{*b}	CRRT 500 mg-1 g/12 h ^b
IMIPENEM- CILASTATINA					
MEROPENEM	3-6 g/6-8 h ^b	1 g/8 h ^b	^a DC: 2 g DM: 500 mg-1 g/12 h ^b	^a DC: 1-2 g DM: 500 mg-1 g/24 h ^b	^a DC: 2 g DM: 500 mg-1 g/24 h ^{*b}

Abbreviazioni. **CRRT** Terapie di sostituzione renale continua; **DC** dose di carico; **DM** dose di mantenimento; **IHD** emodialisi intermittente.

^{*}dopo seduta dialitica

^a La dose di carico va somministrata immediatamente prima dell'avvio della dose di mantenimento.

^b durata di infusione della singola dose: 4 ore.

⊕ NOTE

Imipenem. Diluizione minima: sino a 0.5 g in 100 ml, sino a 1 g in 250 ml di SF. Rischio di neurotossicità (crisi epilettiche) superiore rispetto a meropenem e aumentato se eGFR < 20 ml/min.

Meropenem. Diluizione minima: 500 mg in 10 ml; 1g in 20 ml; 2g in 50 ml di SF.

FLUOROCHINOLONI

[Handwritten signatures and initials in blue ink]



Policlinico di Bari - Ospedale Giovanni XXIII

PDTA per l'Identificazione Precoce e la Gestione Tempestiva della Sepsis nel paziente adulto

ALLEGATI

Rev. 01

Pag 46 di 49

	Clearance della creatinina (ml/min)		Terapie di sostituzione renale	
CIPROFLOXACINA	Funzione renale normale	> 50	< 10	CRRT
	400 mg/8 h	400 mg/24 h	400 mg/24 h	400 mg/24 h*
LEVOFLOXACINA	Funzione renale normale	> 50	< 20	CRRT
	750 mg/24 h 500 mg/12 h (paziente critico)	750 mg/48 h	Prima dose: 750 mg DM: 500 mg/48 h	Prima dose: 750 mg DM: 500 mg/48 h

Abbreviazioni. **CRRT** Terapie di sostituzione renale continua; **DM** dose di mantenimento; **IHD** emodialisi intermittente.

*dopo seduta dialitica

⊕ **NOTE:** durata infusione 1 h; necessario monitoraggio ECG del QTc; rischio aumentato di colite da C. difficile.

MISCELLANEA

	Clearance della creatinina (ml/min)		Terapie di sostituzione renale	
COLISTINA	Funzione renale normale	> 50-90	<5-9	CRRT
	Prima dose: 9 MU DM: 4.5 MIU/12 h	Prima dose: 9 MU DM: 2.75-3.75 MIU/12 h	Prima dose: 9 MU MD: 1.75 MIU/12 h	Prima dose: 9 MU MD: 2 MIU/12 h + 1.5 MIU dopo dialisi

Abbreviazioni. **CRRT** Terapie di sostituzione renale continua; **DM** dose di mantenimento; **IHD** emodialisi intermittente.

^a la dose di mantenimento va avviata 12 ore dopo la somministrazione della dose di carico.

⊕ **NOTE:** alto rischio di nefrotossicità, soprattutto per terapie di durata prolungata e se in associazione ad altri farmaci nefrotossici. Utile, per nefroprotezione, far precedere ciascuna dose dalla somministrazione di 1.5 g di vitamina C diluiti in 100 ml di SF.



FOSFOMICINA	Funzione renale normale 4-6 g/6 h	Clearance della creatinina (ml/min)				Terapie di sostituzione renale	
		> 40-90	31-40	21-30	11-20	IHD	CRRT
	4-6 g/6 h	70% della dose normale	60% della dose normale	40% della dose normale	20% della dose normale	2 g/48 ore*	

Abbreviazioni. CRRT Terapie di sostituzione renale continua; IHD emodialisi intermittente.

NOTE

- Durata di infusione della singola dose sino a 4 h. Diluizione minima: 2 g in 50 ml di soluzione glucosata al 5%.
- Monitoraggio degli elettroliti sierici (Na, K), poiché può comportare ipernatriemia e ipokaliemia.

METRONIDAZOLO	Funzione renale normale 500 mg/6 h	Clearance della creatinina (ml/min)			Terapie di sostituzione renale	
		> 50-90	10-50	< 10	IHD	CRRT
	Prima dose: 100 mg DM: 50 mg/12 h	500 mg/6 h	500 mg/6 h	500 mg/12 h	Prima dose: 100 mg DM: 50 mg/12 h	Prima dose: 100 mg DM: 50 mg/12 h

Abbreviazioni. CRRT Terapie di sostituzione renale continua; IHD emodialisi intermittente; DM dose di mantenimento.

NOTE. Tigeciclina. Nelle infezioni gravi o da batteri multi-resistenti (K. pneumoniae KPC): prima dose di 200 mg e DM di 100 mg/12 h.



FARMACI ANTI-MRSA

	Clearance della creatinina (ml/min)		Terapie di sostituzione renale	
	Funzione renale normale	> 30	IHD	CRRT
DAPTOMICINA	6-8 mg/kg/24 h	6-8 mg/kg/24 h	6 mg/kg/48 h	6 mg/kg/24 h

Abbreviazioni. **CRRT** Terapie di sostituzione renale continua; **IHD** emodialisi intermittente
* dopo seduta dialitica

⊕ **NOTE.** Da non impiegare nella polmonite, perché inattivata dal surfactante. Monitoraggio del CPK per rischio di rabdomiolisi. Possibile falso allungamento del PT.

	Clearance della creatinina (ml/min)			Terapie di sostituzione renale		
	> 50	20-50	< 20	IHD	Dose normale	CRRT
LINEZOLID	600 mg/12 h	Dose normale	Dose normale	Dose normale	Dose normale	Dose normale
TEDIZOLID	200 mg/24 h	Dose normale	Dose normale	Dose normale	Dose normale	Dose normale

Abbreviazioni. **ClCr** clearance della creatinina; **CRRT** Terapie di sostituzione renale continua; **DM** dose di mantenimento; **IHD** emodialisi intermittente; * dopo seduta dialitica.

⊕ **NOTE.** Monitoraggio reticolociti e QTc.

	Funzione renale normale	Clearance della creatinina (ml/min)			Terapie di sostituzione renale		
		> 50-90	10-50	< 10	IHD	CRRT	
VANCOMICINA	DC: 15-20 mg/kg 25-30 mg/kg nello shock settico. DM: IC: 30-40 mg/kg/die SI: 7.5-10 mg/kg/6 ore ^s	DC: 15-20 mg/kg 25-30 mg/kg nello shock settico. DM: IC: 30-40 mg/kg/die SI: 7.5-10 mg/kg/6 ore ^s	500 mg/24-96 h	500 mg/48-96 h	500 mg/48-96 h	500 mg/6 h	

Abbreviazioni. **CRRT** Terapie di sostituzione renale continua; **DC** dose di carico; **DM** dose di mantenimento; **IC** infusione continua; **IHD** emodialisi intermittente; **SI** somministrazione intermittente.

[Handwritten signatures and initials in blue ink]



^a La dose di carico va somministrata immediatamente prima dell'avvio della dose di mantenimento.
§ massimo 2 g per ciascuna dose.

NOTE

- In caso di insufficienza renale preferire daptomicina o linezolid a vancomicina.
- Raccomandato il monitoraggio dei livelli sierici del farmaco in terza/quarta giornata, con prelievo subito prima di iniziare la dose del mattino e target concentrazione sierica di valle (C_{min}): 15-20 mg/L se dosi frazionate. In caso di infusione continua: target concentrazione allo steady state (C_{ss}) = 20-25 mg/L.

FARMACI ANTI-FUNGINI

	Funzione renale normale	Clearance della creatinina (ml/min)	Terapie di sostituzione renale
		> 50-90	IHD
		10-50	CRRT
ANIDULAFUNGINA	Prima dose: 200 mg DM: 100 mg/24 h	Prima dose: 200 mg DM: 100 mg/24 h	Prima dose: 200 mg DM: 100 mg/24 h
CASPOFUNGINA	Prima dose: 70 mg DM: 50 mg/24 h, 70 mg/24 se PC > 80 kg	Prima dose: 70 mg DM: 50 mg/24 h, 70 mg/24 se PC > 80 kg	Prima dose: 70 mg DM: 50 mg/24 h, 70 mg/24 se PC > 80 kg
MICAFUNGINA	100 mg/24 h	100 mg/24 h	100 mg/24 h
FLUCONAZOLO	Primi 3-4 giorni: 800 mg/24 h DM: 400 mg/24 h	Primi 3-4 giorni: 800 mg/24 h DM: 400 mg/24 h	100-400 mg/24*

NOTE. Caspofungina: 35 mg/die se Child-Pugh 7-9; Micafungina: monitoraggio funzionalità epatica; Fluconazolo: monitoraggio QTc; consultare scheda tecnica per interazioni farmacologiche