

# Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per il paziente con Sepsì e Shock Settico

## AUTORI

A. Donati, G. Monti

## AUTORI E REVISORI SIAARTI

P. Caironi, A. Cortegiani, A. Cotoia, G. De Pascale,  
R. Domizi, A. Donati, F. Forfori, M. Girardis, G. Moise,  
G. Monti, D. Pasero, S. Spadaro, B. Viaggi, P. Viale

## PER IL CONSIGLIO DIRETTIVO SIAARTI:

F. Petrini, A. Giarratano

## CONTENUTI

1 INTRODUZIONE

2 SCOPO DI APPLICAZIONE

3 DESTINATARI

4 METODOLOGIA DI LAVORO

5 CONTENUTI

6 SEPSI E COVID-19



**SIAARTI**  
PRO VITA CONTRA DOLOREM SEMPER



Versione 02

Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per il paziente con Sepsì e Shock Settico

Pubblicato il 10.11.2020

- 1 INTRODUZIONE**  
*(A. Donati, G. Monti)*

---

- 2 SCOPO DI APPLICAZIONE**  
*(A. Donati, G. Monti)*

---

- 3 DESTINATARI**

---

- 4 METODOLOGIA DI LAVORO**  
*(A. Donati, G. Monti)*

---

- 5 CONTENUTI**
  - 5.1** Definizione di strumenti per la rapida identificazione del paziente potenzialmente settico e la stratificazione del rischio  
*(M. Girardis)*

---

  - 5.2** Strumenti per l'identificazione microbiologica ed il controllo/eradicazione della fonte settica  
*(A. Cotoia, G. Monti, B. Viaggi)*

---

  - 5.3** Strumenti per l'antibioticoterapia empirica e la de-scalation  
*(G. de Pascale, R. Domizi, D. Pasero, B. Viaggi, P. Viale)*

---

  - 5.4** Rianimazione e monitoraggio emodinamico nella fase precoce di sepsi/shock settico  
*(S. Spadaro, P. Caironi)*

---

  - 5.5** Metodologia di sensibilizzazione sulla sepsi  
*(A. Cortegiani)*

---

  - 5.6** Gestione ed aree di ricovero per il paziente settico  
*(G. Monti)*

---

  - 5.7** Livelli minimi assistenziali per la gestione del paziente settico  
*(M. Girardis)*

---

- 6 SEPSI E COVID-19**  
*(D. Pasero)*

---

A. Donati, G. Monti

La sepsi è stata definita dal Centers for Disease Control and Prevention di Atlanta un “emergenza sanitaria”. A supporto di ciò la World Health Organization con la risoluzione 70.7 del 29 Maggio 2017 ha invitato tutti gli Stati membri ad operare “per il miglioramento della prevenzione, della diagnosi e del trattamento della sepsi”. Questa risoluzione ha posto l’attenzione non solo sulla prevenzione delle infezioni correlate all’assistenza e sul corretto uso degli antibiotici ma soprattutto **sull’importanza di una gestione clinica efficace e di un’adeguata formazione degli operatori sanitari coinvolti nel percorso di cura del paziente settico. Per raggiungere tali obiettivi appare fondamentale adottare una “strategia integrata” che tenga conto delle criticità di gestione attualmente riscontrate nelle nostre realtà dovute sia alle peculiarità di questa patologia che all’assenza di percorsi standardizzati e condivisi.**

La **Tabella 1** riassume le criticità più comunemente riscontrate e le proposte di risposta del nostro Gruppo di Lavoro (GDL).

**TABELLA 1 CRITICITÀ E RISPOSTE NELLA GESTIONE DEL PAZIENTE SETTICO**

Criticità	Risposta
Riconoscimento tardivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Formazione sui criteri diagnostici di sepsi;</li> <li>• Utilizzo di sistemi di allerta e/o screening per il pz in deterioramento e/o pz infetto con sospetta sepsi;</li> <li>• Simulazioni ed audit clinici</li> </ul>
Trattamento secondo LG spesso incompleto/ritardato Scarsa evidenza delle LG	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Formazione su interventi terapeutici precoci; (evidenze e criticità);</li> <li>• Implementazione di PDTA locali condivisi;</li> <li>• Divulgazione evidenze scientifiche</li> </ul>
Patologia tempo-dipendente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Implementazione e diffusione di un percorso diagnostico-terapeutico assistenziale (PDTA) con risposte standardizzate e criteri di attivazione di risorse professionali, tecnologiche e strutturali ben codificati (tempi, ruoli e modalità) di fronte a pz potenzialmente settici</li> </ul>
Non aree specifiche di insorgenza e cura	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Formazione “hospital wide”;</li> <li>• Definizione di criteri di ricovero in area critica e di centralizzazione</li> </ul>

**Il progetto di promuovere strategie efficaci in questa direzione dovrebbe essere una priorità negli obiettivi strategici ospedalieri, regionali e nazionali tenendo conto del forte impatto della sepsi sul sistema sanitario.**

Infatti, sebbene ad oggi non siano noti dati certi di incidenza relativi ai casi di sepsi/shock settico sul territorio nazionale, le stime (dedotte da dati delle singole regioni e verosimilmente sottostimati) riportano un'incidenza in continuo aumento pari a 250-400 casi/100000 abitanti per anno. Questa patologia coinvolge trasversalmente tutta la struttura ospedaliera: la sepsi infatti rappresenta una delle prime cause di accesso al Pronto Soccorso, colpisce almeno il 4% dei pazienti ricoverati in Ospedale e rappresenta la prima causa di morte nelle Terapie Intensive (TI) non specialistiche. Secondo i dati GIVITI del 2018 la mortalità ospedaliera per sepsi e shock settico è rispettivamente del 27 e 54%. Parallelamente la sepsi rappresenta uno dei principali costi di spesa ospedaliera, dato che si acuisce se teniamo conto che più del 60% dei pazienti ricoverati per sepsi effettuano un secondo ricovero nei 30 giorni successivi e che circa il 15% riportano dei disturbi prevalentemente cognitivi permanenti.

Fondamentale è ricordare che la sepsi viene spesso diagnosticata e gestita fuori dalla TI: circa l'80% dei casi insorge in Pronto Soccorso (PS) e/o in aree di degenza e ad oggi in media solo 1 paziente su 4 transita in TI durante il suo ricovero. A questo si associano dati di letteratura che riportano un'aumentata morbilità e mortalità per i casi diagnosticati e gestiti nelle aree di degenza ordinaria dove le risorse professionali, strumentali e strutturali sono ovviamente ridotte. Appare quindi evidente che la risposta alla sepsi debba essere portata avanti da un percorso integrato che inizi prima o al di fuori della TI coinvolgendo tutti gli Operatori Sanitari e offrendo soluzioni operative per le criticità ben note.

**Da qui è nata l'esigenza di creare un documento in grado di proporre un modello clinico-organizzativo di gestione del paziente settico sin dalle fasi precoci che tenesse conto oltre che della qualità e della sicurezza delle cure, delle evidenze proposte dalle Linee Guida e dove queste fossero deboli o non esaustive, fosse in grado di offrire delle alternative basate su un razionale scientifico supportato da dati di letteratura e condiviso fra gli esperti del Gruppo di Studio (GdS) Infezione e Sepsis.**

## SCOPO DI APPLICAZIONE

*A. Donati, G. Monti*

L'obiettivo di questo documento è quello offrire una proposta della Società Scientifica SIAARTI in merito ad un riconoscimento precoce, un trattamento adeguato e tempestivo e ad un modello di organizzazione sanitaria che permetta di agire nei tempi e nei modi corretti nelle fasi precoci di sospetta o accertata sepsi/shock settico.

A tale proposito il documento pone l'accento sulla necessità di stratificare il rischio del paziente settico proponendo un adeguato percorso di cure attivando le risorse logistico-organizzative più idonee con l'obbiettivo di migliorarne la prognosi.

Il documento è destinato a medici ed infermieri impegnati nel percorso di identificazione e trattamento del paziente con sepsi in ambito ospedaliero.

6

Per la produzione del percorso diagnostico-terapeutico assistenziale (PDTA), il GdS Infezioni e Sepsì ha selezionato degli argomenti prioritari relativi alla gestione ospedaliera del paziente settico su cui produrre delle indicazioni con relativi razionali basati sulle evidenze disponibili in letteratura, ove possibile. La scelta degli argomenti è stata proposta dal Direttivo del GdS e condivisa e approvata dai membri del GdS. Gli argomenti sono stati selezionati dando priorità a tematiche caratterizzate da forte impronta pratica, su cui le evidenze scientifiche disponibili erano deboli, assenti o controverse. Sono stati selezionati otto argomenti ciascuno dei quali è stato affidato, su base volontaria, ad uno o più membri di riferimento, i quali si sono occupati:

- 1 **analisi di letteratura necessaria a supportare le argomentazioni;**
- 2 **stilare il testo argomentativo;**
- 3 **produrre le indicazioni.**

È stata utilizzata la formula “Si suggerisce” quando l’evidenza disponibile in letteratura è debole in termini di qualità e quantità o assente. La formula “È indicato” è stata utilizzata nel caso di una raccomandazione forte basata su evidenze solide o sia ritenuta buona pratica clinica.

Su ogni argomento i referenti dei vari argomenti hanno elaborato un documento di proposta con dei suggerimenti e/o indicazioni, che sono state poi discusse fra i membri del GdS mediante confronto interattivo in sessione plenaria, avvenuta durante tre riunioni. In tali occasioni, i suggerimenti/indicazioni sono stati esposti ed argomentati dai referenti che, sulla base dei commenti condivisi, ne hanno stilato una versione aggiornata, discussa durante un ulteriore incontro avvenuto nel 2019. La versione definitiva del PDTA è stata inviata via posta elettronica a tutti i membri del GdS con richiesta di approvazione booleana o di ulteriori commenti per successive modifiche. In caso di mancato feedback, è valso il principio di silenzio-assenso con un cut-off temporale di risposta di 5 giorni. Durante tutte le fasi, per richieste di modifiche del testo o per il tipo d’indicazione, si è optato per una votazione a maggioranza semplice. Al termine di questo processo, il documento è stato trasmesso al Consiglio Direttivo per approvazione.

Sulla base della metodologia utilizzata, tale documento di *Buone Pratiche Cliniche* è da sui dati di letteratura e sui principi di buona pratica clinica pur non seguendo una rigorosa metodologia di ricerca ed analisi della letteratura.

### Bibliografia

Rapporto Progetto PROSAFE - Petalo INFEZIONI 2018, GiViTI



### 5.1

## Definizione di strumenti per la rapida identificazione del paziente potenzialmente settico e la stratificazione del rischio

(M. Girardis)

La definizione e la diagnosi di sepsi/shock settico rappresentano a tutt'oggi un problema cruciale a causa della estrema eterogeneità del processo patologico che caratterizza questa sindrome. Una sua definizione appropriata risulta tuttavia fondamentale per una gestione clinica corretta, in particolare per una sua identificazione precoce, oltre che per una ricerca clinica efficace. Nel 2016 una Task Force costituita da società nazionali fra cui la "Society of Critical Care Medicine" (SCCM) e la "European Society of Intensive Care Medicine" (ESICM) ha elaborato le nuove definizioni di Sepsis e Shock settico, (definite Sepsis-3) escludendo i precedenti criteri diagnostici di SIRS per scarsa specificità e sensibilità nel discriminare i pazienti con infezioni non complicate verso i pazienti con sepsi <sup>[1]</sup>.

**Secondo la nuova definizione definisce la sepsi è una disfunzione d'organo, potenzialmente letale, causata da una risposta sregolata dell'ospite ad un'infezione.**

La disfunzione d'organo viene identificata da una variazione del SOFA score  $\geq 2$  conseguente ad un'infezione, dato che riflette un rischio di mortalità ospedaliera superiore al 10% in una popolazione ospedaliera generica con infezione <sup>[1]</sup>.

**Lo shock settico si definisce come una condizione clinica di sepsi aggravata da alterazioni circolatorie, cellulari e metaboliche associata ad un rischio di morte più elevato rispetto alla sola sepsi.**

I criteri clinici per la diagnosi di shock settico includono:

- ➔ 1 la necessità di utilizzare vasopressori per mantenere una PAM  $\geq 65$ mmHg;
- ➔ 2 livelli sierici di lattato  $> 2$ mmol/l nonostante un'adeguata resuscitazione fluidica.

Le nuove raccomandazione della Task Force della SCCM/ESICM hanno quindi portato al superamento del concetto di "sepsi senza disfunzione d'organo" e ad una ridefinizione dei criteri clinici per l'identificazione dei casi di sepsi e di shock settico; l'obiettivo preposto era quello di fornire una classificazione standardizzata per facilitarne l'accuratezza epidemiologica e la codificazione ospedaliera oltre a migliorarne la prognosi. Nonostante la nuova definizione di sepsi sia caratterizzata da una maggior specificità rispetto alle precedenti versioni essa presenta ancora alcuni limiti fra cui l'assenza di strumenti *gold standard* per favorire una diagnosi precoce.

**La possibilità/capacità di diagnosticare precocemente i pazienti potenzialmente settici a rischio evolutivo rappresenta infatti un passaggio fondamentale poiché permette di anticiparne il trattamento e di migliorarne prognosi, come in altre patologie tempo dipendenti.** Con questo obiettivo vengono di seguito proposti alcuni strumenti da utilizzare nei diversi ambiti ospedalieri per facilitare una rapida identificazione dei pazienti potenzialmente settici e per la stratificazione del rischio evolutivo.

### Indicazione 2A

**In caso di sospetta/certa infezione è indicato l'utilizzo di uno score per l'identificazione del paziente potenzialmente settico ad elevato rischio di morte e/o di necessità di ricovero in Terapia Intensiva.**



In considerazione dell'elevata morbilità e mortalità associate alla sindrome settica è di **fondamentale importanza riuscire ad identificare precocemente i pazienti potenzialmente settici e a rischio evolutivo**; il riconoscimento precoce gioca infatti un ruolo chiave in quanto consente un trattamento tempestivo che, come dimostrato dai dati di letteratura, è associato al miglioramento della prognosi <sup>[2,3]</sup>. L'identificazione precoce dei pazienti con sepsi a rischio di deterioramento è spesso messa a repentaglio a causa della scarsa sensibilità del SOFA score (nuovo criterio diagnostico di sepsi) e dalla complessità di utilizzo di questo score al di fuori dell'area critica (**Tabella 2A**). Tale tema merita una particolare attenzione al di fuori dell'area critica dove insorgono la maggior percentuale dei casi di sepsi/shock settico.

**TABELLA 2A | SOFA SCORE**

PUNTEGGIO		0	1	2	3	4
<b>Respirazione</b> PaO <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub> (mmHg)		≥400	<400	<300	<200 con supp. resp	<100 con supp. resp
<b>Coagulazione</b> Piastrine		≥150.000	<150.000	<100.000	<50.000	<20.000
<b>Fegato</b> Bilirubina (mg/dl)		<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	≥12,0
<b>Cardiovascolare</b> *mcg/kg/min		MAP ≥ 70 mmHg	MAP < 70 mmHg	Dopam < 5* o dobut	Dopam 5,1- 15 o nor. ≤ 0,1* o adr. ≤ 0,1*	Dopam > 15 o nor. > 0,1* o adr. > 0,1*
<b>Sistema nervoso centrale</b> GCS		15	13-14	10-12	6-9	< 6
<b>Renale</b>	Creatinina (mg/dl)	< 1,2	1,2 - 1,9	2,0 - 3,4	3,5 - 4,9	> 5,0
	Diuresi (ml/die)				< 500	< 200

### Indicazione 2B

**Nei Dipartimenti di Emergenza o in reparti non intensivi in caso di sospetta/certa infezione è suggerito l'utilizzo di un "warning score" (=score di allerta) per il riconoscimento del paziente potenzialmente settico ad elevato rischio di morte e/o di necessità di ricovero in Terapia Intensiva.**

Per facilitare un'identificazione precoce al di fuori dell'area critica (Dipartimento di emergenza o reparti non intensivi) vengono proposti due strumenti qui di seguito riassunti. Il primo warning score, il Quick-SOFA (qSOFA), è stato disegnato specificatamente per i pazienti settici mentre il secondo, Early Warning Score (EWS), è stato validato per l'identificazione di pazienti acuti a rischio di deterioramento clinico ma non specificatamente per i pazienti settici. La scelta da realizzare all'interno della propria Azienda Ospedaliera deve essere basata sulla consapevolezza delle potenzialità e dei limiti di entrambi gli strumenti e sugli obiettivi preposti, in relazione alla propria organizzazione e alle risorse disponibili. Essa deve inoltre tenere conto ed integrarsi con i criteri di attivazione del MET o di RRT già operativi all'interno della struttura ospedaliera.

**Quick SOFA (qSOFA).** Gli autori delle nuove definizioni Sepsis-3 hanno proposto **come score di screening dei pazienti potenzialmente settici a rischio di evoluzione il qSOFA**. Il qSOFA è basato sulla valutazione unicamente clinica di 3 variabili: stato mentale, pressione arteriosa sistolica e frequenza respiratoria con uno score massimo di 3 punti; non richiedendo esami di laboratorio è uno strumento di facile utilizzo al letto del paziente anche in aree a risorse limitate. La rilevazione di un qSOFA positivo ( $\geq 2$  punti) in presenza di una sospetta o certa infezione deve generare il sospetto di sepsi e indurre alla esecuzione di ulteriori indagini (cliniche e laboratoristiche) per valutare l'eventuale presenza di disfunzione d'organo e quindi di sepsi. Il qSOFA nasce con l'obiettivo di predire l'evoluzione della potenziale condizione di sepsi, la mortalità ad essa legata e l'eventuale insorgenza di eventi avversi; un punteggio  $\geq 2$  corrisponde, secondo i dati di letteratura, ad un incremento di mortalità ospedaliera dalle 3 alle 14 volte<sup>[4]</sup>. A seguito della proposta del qSOFA numerosi studi hanno confrontato i criteri di SIRS, qSOFA e di altri warning score sia in termini di capacità diagnostica di sepsi che di predizione di mortalità con risultati non del tutto conclusivi. In particolare i dati di letteratura sembrano dimostrare che, al di fuori delle unità di Terapia Intensiva (TI), il qSOFA abbia un potere predittivo per la mortalità ospedaliera e per la necessità di ricovero in TI superiore sia ai criteri di SIRS sia al SOFA score<sup>[5,6]</sup>. Tuttavia diversi studi pur evidenziandone l'alta specificità ne hanno rilevato la bassa sensibilità limitandone la sua efficacia nella pratica clinica<sup>[7]</sup>. Questa scarsa sensibilità può essere spiegata dal fatto che il qSOFA è costituito da tre variabili cliniche che in alcuni casi rappresentano probabilmente sintomi tardivi di deterioramento nei pazienti settici **(Tabella 2B)**.

### TABELLA 2B | CRITERI DEL QUICK SOFA

- Frequenza respiratoria  $\geq 22$  atti/min
- Alterazione dello stato di coscienza
- Pressione arteriosa sistolica  $\leq 100$  mmHg

### Early Warning Score: National Early Warning Score-2 (NEWS-2) - (Tabella 2C).

L'EWS, introdotto nel 2012 dal Royal College of Physicians, pur non specificatamente disegnato per il paziente settico, sono comunemente utilizzati nella pratica clinica come score standardizzato di allerta precoce, di valutazione del rischio evolutivo e di risposta dei pazienti acuti [8]. Il NEWS-2 comprende sei parametri vitali (frequenza respiratoria, saturazione di ossigeno, temperatura corporea, pressione arteriosa sistolica, frequenza cardiaca e livello di coscienza) ad ognuno dei quali si attribuisce un valore fra 0-3 potendo quindi raggiungere un punteggio massimo di 20 (un punteggio aggiuntivo di 2 va attribuito in caso di necessità di supplementazione di ossigeno). Un valore di NEWS-2  $\geq 5$  risulta predittivo di eventi avversi (necessità di ricovero in Terapia Intensiva e/o decesso) per il paziente ospedalizzato [8]. Nei pazienti potenzialmente settici a rischio evolutivo numerosi studi hanno confrontato il NEWS ai criteri di SIRS e di qSOFA. Il NEWS ha dimostrato di possedere una sensibilità e specificità intermedia rispetto ai criteri SIRS (alta sensibilità e bassa specificità) e al qSOFA (alta specificità e bassa sensibilità) ma di essere il miglior predittore nel distinguere i pazienti ad alto e basso rischio di evoluzione. In particolare il NEWS-2 si è rivelato più sensibile rispetto ai criteri di qSOFA permettendo l'identificazione di un maggior numero di pazienti settici a rischio di morte e/o di ricovero in Terapia Intensiva oltre che più precocemente [9]. Su tali presupposti le Linee Guida NICE raccomandano l'utilizzo del NEWS-2 come strumento di screening nei pazienti potenzialmente settici a rischio di deterioramento [10]. Nella pratica clinica la rilevazione di un NEWS-2  $\geq 5$  in presenza di una sospetta o certa infezione suggerisce il sospetto di sepsi e deve indurre alla esecuzione di ulteriori indagini (cliniche e laboratoristiche) per valutare l'eventuale presenza di disfunzione d'organo e quindi di porre la diagnosi di sepsi/shock settico oltre a richiedere una valutazione medica urgente.

**TABELLA 2C National Early Warning Score-2 e Carta punteggio risposta**

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



**TABELLA 2C** National Early Warning Score-2 e Carta punteggio risposta

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

NEW score	Frequenza monitoraggio	Risposta clinica
0	Minimo ogni 12 ore	Monitoraggio di routine del NEWS
1-4	Minimo ogni 4-6 ore	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ comunicare la variazione durante l'<i>handover</i> e condividere il segnale di allerta nel team infermieristico</li> <li>▶ Il personale infermieristico decide la frequenza del monitoraggio e il livello di allerta</li> </ul>
<b>3</b> <b>per un singolo parametro</b>	Minimo ogni ora	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ L'infermiere informa il medico, che deciderà intervento di cura</li> </ul>

L'identificazione di un paziente potenzialmente settico richiede l'immediata valutazione di eventuali disfunzioni d'organo presenti attraverso le misure cliniche e laboratoristiche utili per la determinazione del SOFA score.

L'identificazione di un paziente potenzialmente settico a rischio evolutivo (qSOFA≥2 e/o NEWS-2 ≥5) richiede sempre la conferma diagnostica basata sul binomio infezione+danno d'organo ossia sulla presenza di un'infezione certa o sospetta associata ad un danno d'organo con un SOFA score ≥ 2 o un incremento del SOFA score ≥2 rispetto al valore basale non altrimenti spiegabile. L'utilizzo di un "SOFA score semplificato", a titolo esemplificativo come quello proposto da Regione Lombardia per la sepsi materna, è suggerito come primo approccio diagnostico per favorire un'identificazione precoce fuori dall'area critica ove necessario<sup>[11]</sup>.

### Indicazione 2C

**In caso di sospetta/certa infezione per i pazienti ricoverati in Terapia Intensiva, è indicata la valutazione sistematica del SOFA score per l'identificazione del paziente settico; in questi pazienti non è indicato l'utilizzo del quick SOFA.**

Il SOFA score è comunemente utilizzato nelle Terapie Intensive per quantificare il grado di disfunzione d'organo di 6 sistemi (respiratorio, cardiovascolare, epatico, emocoagulativo, renale e neurologico) e stratificarne la gravità. Un parametro clinico e/o un esame di laboratorio definiscono, sulla base della variazione dai valori normali o basali del paziente, il grado di disfunzione d'organo con un punteggio da 0 (normale) a 4 (disfunzione grave). La disfunzione d'organo sepsi associata viene definita dalla presenza di un SOFA score  $\geq 2$  che si associa ad una mortalità ospedaliera maggiore del 10% rispetto alla popolazione generale con sospetta infezione ma SOFA pari a 0 o ad un incremento del SOFA score  $\geq 2$  rispetto al valore basale<sup>[4]</sup>. In Terapia Intensiva il SOFA score ha dimostrato di possedere un valore predittivo di mortalità superiore al qSOFA e ai criteri di SIRS ed è pertanto raccomandato in questo contesto<sup>[12]</sup>.

### Indicazione 2D

**In un paziente con sepsi/shock settico è indicato il monitoraggio del SOFA score. Un eventuale incremento nelle prime 24-48 ore indica un elevato rischio di morte e la necessità di una revisione immediata delle strategie terapeutiche in atto.**

Il valore del SOFA score nelle prime 24 ore dall'ammissione in Terapia Intensiva si è dimostrato un'efficace strumento prognostico che non differisce molto da altri score predittivi più laboriosi da calcolare quali l'APACHE II o il SAPS II<sup>[12]</sup>. Nei pazienti settici la rivalutazione del SOFA score nel tempo consente di monitorare l'andamento del paziente e di predirne la mortalità; diversi studi hanno infatti dimostrato che, indipendentemente dal punteggio iniziale del SOFA score, un suo aumento nelle prime 48 di ricovero in ICU è indicativo di una mortalità  $> 50\%$ <sup>[13,14]</sup>.

### Indicazione 2E

**Nei pazienti con diagnosi sospetta o certa d'infezione o di sepsi associata a screening positivo per alto rischio di deterioramento (ovvero NEWS  $\geq 5$  o qSOFA  $\geq 2$ ) è indicata, anche in assenza di ipotensione refrattaria alla resuscitazione volemica, la misurazione ed il monitoraggio dei lattati per identificare un'eventuale quadro di ipoperfusione.**

La misurazione dei lattati consente di identificare precocemente una condizione di ipoperfusione tissutale, caratterizzata dall'attivazione della glicolisi anaerobia, anche in pazienti non ancora ipotesi; anche se un'elevata lattatemia non può essere considerata uno specifico marker di disfunzione cellulare in corso di sepsi/shock settico essa è associata in modo indipendente ad una prognosi infausta nei pazienti settici<sup>[4, 15]</sup>.

**Indicazione 2F**

**Nei pazienti con diagnosi sospetta o certa di sepsi con ipotensione refrattaria ai fluidi è indicata la misurazione ed il monitoraggio dei lattati per identificare un'eventuale condizione di shock settico e per valutarne la sua evoluzione. Un aumento del livello di lattato durante il trattamento del paziente con shock settico indica un elevato rischio di morte e la necessità di una revisione immediata delle strategie terapeutiche in atto.**

I recenti criteri clinici per la diagnosi di shock settico introducono accanto alla necessità di utilizzare vasopressori per mantenere una PAM  $\geq 65$  mmHg un valore di lattato  $> 2$  mmol/l nonostante un'adeguata resuscitazione fluidica. Tale cut-off definisce un rischio di mortalità significativamente aumentato rispetto ai pazienti con lattato  $< 2$  mmol/L in condizioni sovrapponibili<sup>[1]</sup>. Nonostante le LG della SSC indichino la misura dei lattati come raccomandazione debole, in considerazione della nota correlazione tra livelli di lattato e rischio di mortalità ospedaliera è indicato un monitoraggio nel tempo di questo parametro allo scopo di valutare l'evoluzione clinica, la risposta alla terapia e guidarne eventuali modifiche<sup>[16, 17]</sup>. Jansen e colleghi hanno infatti dimostrato come un protocollo di trattamento mirato a ridurre i livelli di lattato del 20% entro 2 ore dall'ammissione in TI abbia consentito di ridurre significativamente la mortalità ospedaliera nonostante nei pazienti trattati con questo protocollo la riduzione dei livelli di lattato non sia stata più rapida che nel gruppo di controllo<sup>[18]</sup>. Egualmente la riduzione dei livelli di lattato in corso di trattamento sembra essere un utile fattore predittivo di sopravvivenza dei pazienti critici. Una rapida riduzione risulta fortemente associata ad una prognosi significativamente migliore, e al contrario, valori persistentemente elevati si associano ad una prognosi sfavorevole<sup>[19]</sup>. Dal momento che la clearance dei lattati è strettamente legata alla perfusione capillare essa può essere ritenuta un indicatore per valutare, anche se grossolanamente, la microcircolazione, tipicamente compromessa nel paziente con shock settico<sup>[20]</sup>.



### Bibliografia

- 1 Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M et al. **The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)**. JAMA. 2016 Feb 23; 315(8):801-10.
- 2 Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J et al. **The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis**. Crit Care Med. 2010 Feb; 38(2):367-74.
- 3 Jones SL, Ashton CM, Kiehne L, Gigliotti E, Bell-Gordon C, Disbot M et al. **Reductions in Sepsis Mortality and Costs After Design and Implementation of a Nurse-Based Early Recognition and Response Program**. Jt Comm J Qual Patient Saf. 2015 Nov; 41(11):483-91.
- 4 Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A et al. **Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)**. JAMA. 2016 Feb 23; 315(8):762-74.
- 5 Corfield AR, Lees F, Zealley I, Houston G, Dickie S, Ward K et al. **Utility of a single early warning score in patients with sepsis in the emergency department**. Emerg Med J. 2014 Jun; 31(6):482-7.
- 6 Finkelsztejn EJ, Jones DS, Ma KC, Pabón MA, Delgado T, Nakahira K et al. **Comparison of qSOFA and SIRS for predicting adverse outcomes of patients with suspicion of sepsis outside the intensive care unit**. Crit Care. 2017 Mar 26; 21(1):73.
- 7 Williams JM, Greenslade JH, McKenzie JV, et al. **SIRS, qSOFA and organ dysfunction: insights from a prospective database of emergency department patients with infection**. Chest 2017; 151:586-596.
- 8 Royal College of Physicians. **National Early Warning Score (NEWS) 2: standardising the assessment of acute illness severity in the NHS**. Updated report 2017.
- 9 Churpek MM, Snyder A, Han X, Sokol S, Pettit N, Howell MD, et al. **Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment, Systemic Inflammatory Response Syndrome, and Early Warning Scores for Detecting Clinical Deterioration in Infected Patients outside the Intensive Care Unit**. Am J Respir Crit Care Med. 2017; 195(7):906-11.
- 10 National Institute for Health and Care Excellence. **Sepsis Quality Standard [QS161]**. Published September 2017;
- 11 Decreto N. 7691 del 28.5.2018 di Regione Lombardia. **Documento di indirizzo operativo per l'identificazione precoce**. Coordinatore progetti Regionali/ISS: I. Cettin, Coordinatore Tecnico Scientifico: G. Monti, Coordinatore Tavolo Regionale: M. Moscheni.
- 12 Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. Raith EP1, Udy AA2, Bailey M3, McGloughlin S4, MacIsaac C5, Bellomo R6, Pilcher DV7; Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Centre for Outcomes and Resource Evaluation (CORE). JAMA. 2017 Jan 17;317(3):290-300.
- 13 Minne L, Abu-Hanna A, de Jonge E. **Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review**. Crit Care. 2008; 12(6):R161.
- 14 Janssens U, Graf C, Graf J, Radke PW, Königs B, Koch KC et al. **Evaluation of the SOFA score: a single-center experience of a medical intensive care unit in 303 consecutive patients with predominantly cardiovascular disorders. Sequential Organ Failure Assessment**. Intensive Care Med. 2000 Aug; 26(8):1037-45.
- 15 Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV et al. **Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock**. Crit Care Med. 2009 May; 37(5):1670-7.
- 16 Nguyen HB1, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA et al. **Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock**. Crit Care Med. 2004 Aug; 32(8):1637-42.
- 17 Casserly B1, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM et al. **Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database**. Crit Care Med. 2015 Mar; 43(3):567-73.
- 18 Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP et al. **Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial**. Am J Respir Crit Care Med. 2010 Sep 15; 182(6):752-61.
- 19 Zhang Z, Xu X. **Lactate clearance is a useful biomarker for the prediction of all-cause mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis**. Crit Care Med. 2014 Sep;42(9):2118-25.
- 20 De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, Sakr Y, Koch M, Verdant C et al. **The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects**. Crit Care Med. 2006 Feb;34(2):403-8.



## 5.2 Strumenti per l'identificazione microbiologica ed il controllo/eradicazione della fonte settica

(A. Cotoia, G. Monti, B. Viaggi)

Negli ultimi anni sono stati proposti diversi strumenti atti a favorire una rapida determinazione dell'agente patogeno responsabile dell'episodio settico e un controllo e/o eradicazione della fonte settica tempestivo ed efficace. Tra questi spicca l'importante evoluzione tecnologica ottenuta in ambito della diagnostica microbiologica rapida fenotipica e molecolare che rende possibile, a partire da un'emocoltura positiva oppure direttamente da un campione respiratorio o ematico, fornire al clinico in poche ore informazioni non solo in termini di identificazione di patogeno e di pattern di resistenza ma addirittura di suscettibilità agli antibiotici. Tale approccio permette al clinico di passare da una terapia empirica ad una mirata (e quindi appropriata) in tempi molto rapidi rispetto a quelli consentiti dalle metodiche di microbiologia tradizionale superando così "il fattore tempo" che secondo i dati di letteratura rappresenta uno dei principali determinanti della prognosi in particolare nel paziente critico. Egualmente l'adeguato e tempestivo controllo, chirurgico e non, della fonte settica rientra anch'esso tra i pochi interventi terapeutici dimostratisi capaci di ridurre la morbidità/mortalità associata alla sepsi/shock settico.

L'obiettivo di questo capitolo è fornire i principali strumenti per ottimizzare l'identificazione microbiologica ed il controllo/eradicazione della fonte settica.

### Indicazione 3A

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

Ai fini di una corretta e tempestiva identificazione dell'eventuale patogeno responsabile del quadro settico, è fondamentale fornire al proprio Laboratorio di Microbiologia uno/più campioni microbiologici "adeguati", a tal proposito **è indicato dotarsi e seguire istruzioni operative sulla corretta esecuzione di prelievi per esami colturali (es. emocoltura, BAL, broncoaspirato protetto, etc..).**

Il prelievo di campioni biologici prima della somministrazione dell'antibioticoterapia aumenta significativamente la possibilità di identificare l'agente patogeno permettendo di passare il più rapidamente possibile ad una terapia mirata ("targeted") spesso mediante una *de-escalation* della terapia antibiotica empirica impostata; tale scenario assume particolare rilevanza nei casi di shock settico dove spesso è in corso una terapia di combinazione ad ampio spettro (*combo-therapy*). La *de-escalation* come è ben noto si associa infatti ad una riduzione delle resistenze batteriche oltre che ad un miglioramento della prognosi.<sup>[1]</sup>

Considerando che l'esame colturale dei campioni biologici rappresenta a tutt'oggi il cardine della diagnostica microbiologica è assolutamente mandatorio procedere ottenendo dei campioni biologici "adeguati" (=prelevati/consevati/inviati secondo le istruzioni operative) prelevati da tutte le sedi sospette per essere l'origine del quadro settico in atto (sangue, liquor, campione respiratorio, etc...). Il prelievo di campioni biologici che richiede una procedura invasiva come broncoscopia o la chirurgia a cielo aperto e quindi tempi più lunghi di esecuzione non deve ritardare la somministrazione di una terapia antibiotica empirica.<sup>[2,3]</sup>

### Indicazione 3B

In caso di diagnosi sospetta o certa di sepsi/shock settico è indicata l'esecuzione di almeno 2 set di emocolture (ogni set si compone di due flaconi distinti: uno per aerobi ed uno per anaerobi) il più precocemente possibile (non oltre la 1° ora dal sospetto diagnostico) e prima di iniziare la terapia antibiotica; se non è logisticamente possibile ottenerle rapidamente, valutare il rapporto rischio/beneficio della somministrazione di terapia antibiotica prima dell'esecuzione di prelievi per esami colturali.

Tale indicazione deve tenere conto di alcune istruzioni operative per non risultare inefficace.

- A** È importante ricordare che il volume di sangue messo in coltura rappresenta a tutt'oggi una delle variabili più determinanti per migliorare la sensibilità del prelievo. **Nella pratica clinica è indicato che il volume di sangue di ogni flacone sia compreso fra 8 e 10 ml;** un volume inferiore (< 5ml) o superiore (> 10ml) può contribuire a generare rispettivamente risultati falsi negativi o falsi positivi. Utile a tal riguardo è l'indicazione di mantenere i flaconi in posizione eretta.
- B** Le LG a tutt'oggi non hanno definito il momento migliore per il prelievo di emocolture; prelievi sequenziali di emocolture o prelievi effettuati durante i picchi di temperatura non hanno dimostrato di migliorare la capacità diagnostica di identificazione dell'agente patogeno. Due sono le eccezioni: i pazienti con sospetta endocardite in cui sono indicati i prelievi sequenziali ed i pazienti con terapia antibiotica in corso, in cui è indicato il prelievo per emocoltura immediatamente prima della somministrazione dell'antibiotico quando la sua concentrazione ematica è teoricamente minore.
- C** Il prelievo dei 2 set di emocolture (ovvero 4 flaconi) deve essere effettuato da due siti venosi differenti con i volumi sopra riportati: un set (2 flaconi) dovrebbe essere ottenuto da una vena periferica mediante nuova venipuntura, un altro set da un eventuale catetere intravascolare, se in sede da >48 ore. Tuttavia in Terapia Intensiva o in ambito ematologico non sempre è possibile accedere ad una nuova vena periferica: in questi casi, un recente documento di consenso italiano, avalla l'utilizzo di un sito venoso preesistente, centrale o periferico a condizione di prestare la massima attenzione nell'asepsi della cute e nell'interpretazione del dato <sup>[4]</sup>.
- D** Nel caso di sospetta batteriemia catetere correlata (CR-BSI) si raccomanda di eseguire contestualmente un prelievo dal catetere venoso centrale (CVC) e un prelievo da una vena periferica preferibilmente controlaterale segnalando adeguatamente la sede del prelievo sul flacone/richiesta; il tempo di positivizzazione delle emocolture da CVC e da vena periferica rappresenta l'elemento essenziale per una corretta diagnosi di CR-BSI.
- E** **L'incubazione del prelievo per emocoltura dovrebbe essere effettuata entro 1 ora dall'esecuzione del prelievo; il limite massimo temporale accettabile per non rendere l'esame inefficace è di 4 ore.** A tal proposito è suggerito l'utilizzo di incubatori delocalizzati (in PS o in Terapia Intensiva, o Laboratorio Urgenze etc...) in rete con il laboratorio di Microbiologia di riferimento al fine di permettere il processamento dell'esame colturale il più precocemente possibile anche al di fuori degli orari di servizio del Laboratorio di Microbiologia e/o in caso di Presidi con laboratori esterni.

### Indicazione 3C

**In caso di diagnosi sospetta o certa di sepsi/shock settico è suggerito utilizzare, ove possibile, le metodiche di diagnostica rapida per l'identificazione dell'agente patogeno al fine di ottimizzare la terapia antibiotica il più precocemente possibile.**

La diagnostica microbiologica tradizionale, basata sull'esame colturale a partenza dal materiale prelevato dal focolaio settico, non sempre riesce a rispondere in modo tempestivo alle esigenze del clinico: i tempi di risposta media superano infatti spesso le 48-72h. In presenza di una sindrome tipicamente tempo dipendente il clinico ha invece la necessità di informazioni rapide al fine di attuare strategie appropriate e tempestive di *antimicrobial stewardship*. Oggi le tecniche di diagnostica microbiologica rapida facilitano il raggiungimento di tale obiettivo restituendo, in tempi rapidi (2-6h), informazioni molto dettagliate sia in fenotipica che in molecolare. Tale approccio non deve trascurare la capacità da parte del clinico di interpretare nel modo più corretto il risultato restituito per sfruttarne al meglio le potenzialità.

In quest'ottica sarebbe pertanto auspicabile che ogni laboratorio di Microbiologia fosse dotato della spettrometria di massa MALDI- TOF (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time- of- Flight) per l'identificazione rapida e precisa del patogeno responsabile dell'infezione; tale metodica permette l'identificazione del profilo proteomico specifico di ogni singola specie microbiota in pochi minuti rispetto alle 16-24hr richieste dalle metodiche di microbiologia tradizionale. Le tecnologie più utilizzate in diagnostica molecolare nell'identificare i principali patogeni batterici e/o fungini e i più rilevanti determinanti di resistenza (KPC, OXA 48-like, VIM, IMP, NDM, CTX-M, AmpC, *mecA/C* and MREJ) si basano, essenzialmente,

- A** sull'estrazione degli acidi nucleici e sull'amplificazione di target genetici microbici mediante amplificazione in vitro (PCR ad elevato grado di *multiplex*)  
oppure
- B** sull'identificazione dei prodotti di amplificazione mediante sonde per l'uso in PCR *real-time*, DNA *microarrays*, analisi mediante ESI-MS (*electron spray ionization mass spectrometry*)  
o
- C** mediante la rilevazione del segnale in risonanza magnetica. Accanto al dato di diagnostica molecolare che fornisce al clinico informazioni essenzialmente legate al pattern di resistenza, la diagnostica fenotipica rapida (tecnologia *light-scattering* o in *time-lapse microscopy*) fornisce, invece, importanti dati riguardo il pattern di suscettibilità ai più comuni antibiotici utilizzati. È importante ricordare che la rilevazione di un pattern di resistenza in diagnostica molecolare non necessariamente significa che tale pattern sia espresso a meno che la rilevazione non avvenga con metodiche immunoenzimatiche, in questo ultimo caso la rilevazione del pattern di resistenza in diagnostica molecolare corrisponde all'espressione.

### Indicazione 3D

**Nei pazienti con sospetta meningite batterica è indicato il prelievo di emocoltura e di liquor il più precocemente possibile e prima dell'inizio della terapia antibiotica.**

Le più recenti Linee Guida dell'*European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) raccomandano di effettuare il prelievo di liquor cefalorachidiano (CSF) e di emocolture il più precocemente possibile per ottimizzare il timing di somministrazione della terapia antibiotica.<sup>[5]</sup> È infatti dimostrato che nei casi di meningite un ritardo nel trattamento antibiotico è associato ad una prognosi infausta. La coltura del liquor con la ricerca dei patogeni mediante diagnostica molecolare rappresenta il *gold standard* per la diagnosi delle meningiti batteriche. Qualora non fosse possibile eseguire un prelievo liquorale, in presenza di segni clinici di meningismo, l'identificazione del patogeno può essere ricercata:

- A** sull'emocolture metodica di diagnostica molecolare<sup>[6]</sup>,
- B** sulle urine mediante test rapido per la ricerca di Ag Pneumococcico; egualmente i marker sierici di infezione (PCR e PCT) possono aiutare nella diagnosi differenziale tra meningite batterica e di altre eziologie<sup>[7]</sup>. In tutti i pazienti con sospetta meningite batterica è opportuno inviare un campione di liquor per l'esame chimico-fisico per confermare l'origine eziologica.

### Indicazione 3E

**Nei pazienti con sospetta meningite virale (CSF limpido) è indicata l'esecuzione di emocoltura il più precocemente possibile.**

La fase analitica della diagnostica delle meningoencefaliti virali prevede l'esecuzione di test in biologia molecolare (PCR multiplex) su CSF o su sangue; attualmente sono in uso pannelli a più target (batterici/virali essenzialmente) che in un'ora sono in grado di fornire l'eziologia della meningoencefalite. In particolare nei pazienti con sospetta meningite virale (liquor limpido) è sempre opportuno inviare un campione di CSF per l'esame chimico-fisico per confermarne l'origine eziologica.

### Indicazione 3F

**Nei pazienti con sospetta meningite batterica è indicato effettuare una TAC encefalo prima della puntura lombare solo nei seguenti casi:**

- A deficit neurologici focali** (escludendo le paralisi dei nervi cranici);
- B crisi epilettiche di recente insorgenza;**
- C stato mentale severamente alterato** (Glasgow Coma Scale score <10);
- D stato di severa immunocompromissione**<sup>[5]</sup>.

La puntura lombare con il prelievo di liquor è fondamentale nella diagnosi di una meningite batterica per identificare il patogeno ed ottimizzare quindi la terapia antibiotica. La puntura lombare, tuttavia, può essere rischiosa in presenza di *shift* della linea mediana secondario a lesioni intracraniche occupanti spazio. Il rischio di erniazione cerebrale causato dalla rachicentesi può essere ridotto effettuando una TAC encefalo per individuare le condizioni associate allo *shift* della linea mediana, come ascessi cerebrali, empiema subdurale o voluminosa emorragia cerebrale.

### Indicazione 3G

**Nei pazienti con sospetta meningite batterica è indicato il trattamento empirico con desametasone che deve essere iniziato prima della terapia antibiotica.**

Si suggerisce di sospendere il trattamento con desametasone **qualora** l'eziologia batterica venga esclusa<sup>[5]</sup>.

### Indicazione 3H

**Nei pazienti con polmonite moderata o severa è indicato effettuare il test rapido per la ricerca degli antigeni urinari dello Pneumococco e della Legionella.**

La ricerca dell'antigene dello Streptococcus pneumoniae nelle urine è raccomandata nei pazienti con polmonite acquisita in comunità (CAP) di grado moderato e severo secondo gli score CURB-6 (confusione, uremia, frequenza respiratoria, ipotensione, età  $\geq 65$ ) e PSI (Pneumonia Severity Index) come raccomandato dalle LG della British Thoracic Society e da quelle della National Institute for Health and Care Excellence (NICE)<sup>[10]</sup>. Il test per la ricerca dell'antigene dello Streptococcus pneumoniae è rapido (15 min) ed ha un'alta specificità e sensibilità<sup>[11]</sup>. Nei pazienti con sepsi e shock settico, il test per la ricerca degli antigeni urinari per lo pneumococco hanno una sensibilità del 50-70% ed una specificità dell'85-90%<sup>[12]</sup>. Il test per la ricerca dell'antigene della Legionella è anche esso rapido ed è ha un'alta sensibilità e specificità per la diagnosi della L. Pneumophila sierogruppo 1<sup>[13]</sup>. Le LG NICE raccomandano di effettuare il test sia nella CAP moderate che severe, mentre il BTS solo nelle CAP molto severe<sup>[14, 15]</sup>.

### INDICAZIONE 3I

**In tutti i casi di sepsi/shock settico è indicata l'esecuzione il più precocemente possibile di tutte le indagini diagnostiche volte ad identificare rapidamente la fonte settica al fine di garantire un adeguato controllo della fonte settica.**

Un percorso diagnostico-terapeutico finalizzato alla localizzazione e al controllo della fonte settica deve iniziare il prima possibile, compatibilmente con le priorità di gestione emodinamica e delle funzioni vitali; questo passaggio richiede il coinvolgimento di diverse figure specialistiche in base al sospetto diagnostico (radiologo, radiologo interventista, chirurgo generale o specialistico).

### INDICAZIONE 3L

**In tutti i casi di sepsi/shock settico è indicato effettuare le procedure di controllo e/o eradicazione della fonte settica secondo le raccomandazioni suggerite dalla World Society of Emergency Surgery Consensus Conference (2016)<sup>[18]</sup>, dalle LG di Infectious Diseases Society of America (IDSA)<sup>[19, 20]</sup>, LG della Surviving Sepsis Campaign (2017)<sup>[3]</sup>, dalle AATS Consensus Guidelines for Management of Empyema (2017) riportate in Tabella 3L<sup>[21]</sup>.**

L'identificazione precoce della fonte settica e l'eventuale controllo/bonifica è indispensabile per il successo del trattamento della sepsi e shock settico e dovrebbe essere effettuato il prima possibile e non oltre 6-12 ore dalla diagnosi<sup>[16]</sup>. È preferibile usare la tecnica di controllo della fonte meno invasiva e più efficace in rapporto ai rischi e benefici (drenaggio, sbrigliamento, rimozione dei dispositivi potenzialmente infetti)<sup>[17]</sup>.



**TABELLA 3L** **Raccomandazioni per il controllo/eradiazione fonte settica** suggerite dalla World Society of Emergency Surgery Consensus Conference (2016)<sup>18</sup>, dalle LG di Infectious Diseases Society of America (IDSA)<sup>19,20</sup>, dalle LG della Surviving Sepsis Campaign (2017)<sup>3</sup>, dalle AATS Consensus Guidelines for Management of Empyema (2017)<sup>21</sup>.

Raccomandazioni	Riferimento bibliografico
I pazienti con infezioni addominali complicate e sepsi/shock settico dovrebbero essere repentinamente sottoposti a procedure di controllo della fonte infettiva; queste possono essere ritardate in pazienti meno gravi quando le circostanze sono appropriate (raccomandazione debole, basso livello di evidenza)	17
In casi strettamente selezionati, i pazienti affetti da diverticolite perforata (inclusi quelli con ascessi <4cm di diametro), da massa peri-appendicolare o da ulcera peptica perforata possono essere gestiti senza un controllo della fonte di infezione se rispondono in modo soddisfacente alla terapia antibiotica o ad altre misure di supporto terapeutico (raccomandazione forte, moderato livello di evidenza).	17
Campioni intra-peritoneali (fluido/tessuto) dovrebbero essere prelevati ad ogni re-intervento per effettuare indagini microbiologiche (raccomandazione forte, basso livello di evidenza).	17
Nel sospetto di una fascite necrotizzante/gangrena gassosa, si raccomanda un consulto chirurgico urgente (raccomandazione forte, basso livello di evidenza)	18
Dovrebbero essere effettuati l'esplorazione chirurgica urgente della sospetta gangrena gassosa ed lo sbrigliamento chirurgico del tessuto coinvolto. (raccomandazione forte, moderato livello di evidenza).	18
La presenza di versamento pleurico dovrebbe essere valutato in tutti i pazienti che presentano segni e sintomi di una polmonite o una sepsi di eziologia sconosciuta (raccomandazione forte, moderato livello di evidenza).	19
Nei pazienti con sospetto empiema post- pneumonectomia si raccomanda la valutazione precoce per identificare o escludere la presenza di una fistola broncopleurica e il drenaggio del materiale purulento (raccomandazione forte, basso livello di evidenza).	19
Si raccomanda la rimozione tempestiva del catetere intravascolare che rappresenta la possibile fonte di infezione di sepsi/shock settico, previa introduzione di un altro accesso vascolare. (buona pratica clinica).	3

### INDICAZIONE 3M

All'interno di ogni singola Azienda Ospedaliera si suggerisce la stesura e la condivisione di un percorso diagnostico terapeutico mirato alle strategie di controllo/eradicazione della fonte settica volto ad ottimizzarne la gestione nei tempi e nei modi. Tale percorso deve tenere conto delle risorse logistico-organizzative della singola A.O.

In **Tabella 3M** sono riportati, unicamente a titolo esemplificativo, i percorsi DT di controllo/eradicazione delle principali fonti settiche che dovrebbero includere non solo le opzioni diagnostico-terapeutiche ma anche le relative modalità operative (criteri di attivazione/"attori"/ modalità) ed essere condivisi all'interno della singola A.O (**Figura 3M**).

**TABELLA 3M Percorsi DT controllo/eradicazione fonte settica a titolo esemplificativo**

Infezioni delle vie urinarie complicate			
Segni e Sintomi	Diagnostica Laboratorio	Diagnostica Strumentale	Interventi
Febbre, disuria, pollachiuria, stranguria, dolore lombare	Emocolture, esame chimico-fisico urine, urinocoltura	Ecografia ±TAC addome pelvi	Terapia antibiotica Nefrostomia (se idronefrosi) Valutazione rimozione devices urinari
Polmoniti gravi			
Segni e Sintomi	Diagnostica Laboratorio	Diagnostica Strumentale	Interventi
Febbre, tosse, dispnea	Emocolture, campionamento secrezione respiratorie (broncoaspirato/ broncolavaggio), antigeni urinari per pneumococco/ legionella, tampone per ricerca virus influenzale (periodo epidemico)	Rx torace ±TAC ±Ecografia toracica	Terapia antibiotica ±antivirale Drenaggio eventuale empiema pleurico
Infezioni complicate della cute e dei tessuti molli			
Segni e Sintomi	Diagnostica Laboratorio	Diagnostica Strumentale	Interventi
Febbre, eritema, dolore, edema, suppurazione/necrosi	Emocolture Esame microbiologico campione bioptico	Eventuali Ecografia/Rx/TAC	Terapia antibiotica Valutazione chirurgica Valutazione terapia iperbarica
Infezioni intra-addominali complicate			
Segni e Sintomi	Diagnostica Laboratorio	Diagnostica Strumentale	Interventi
Febbre, dolore addominale, segni di sepsi	Emocolture Colture da drenaggi in sede <24 h	Ecografia /TAC addominale	Terapia antibiotica ±antifungina Valutazione chirurgica Valutazione radiologia interventistica

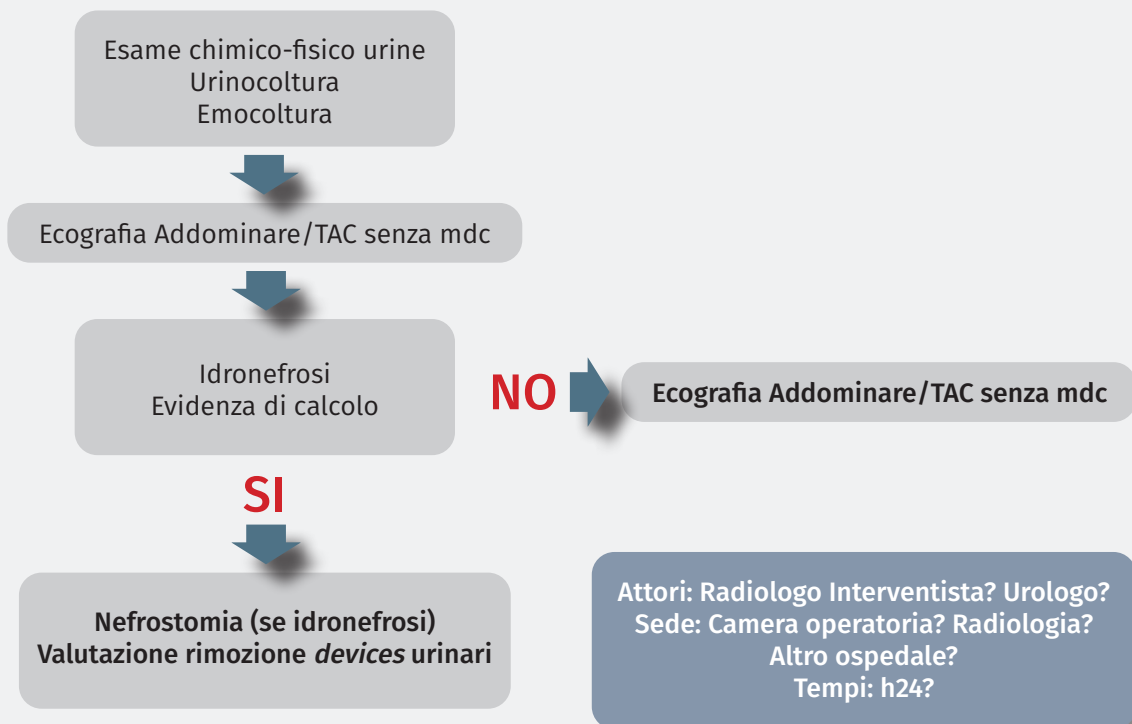




**TABELLA 3M Percorsi DT controllo/eradicazione fonte settica a titolo esemplificativo**

Infezioni del sistema nervoso centrale			
Segni e Sintomi	Diagnostica Laboratorio	Diagnostica Strumentale	Interventi
Febbre, alterazione stato di coscienza, segni di irritazione meningea	Emocolture Esame chimico e microbiologico del liquor	TAC cranio	Terapia antibiotica Drenaggio empiema subdurale Derivazione liquorale (idrocefalo)
Infezioni del sistema nervoso centrale			
Segni e Sintomi	Diagnostica Laboratorio	Diagnostica Strumentale	Interventi
Febbre, segni di sepsi/shock settico, flogosi locale	Emocolture Esame microbiologico eventuali secrezioni	TAC/Ecocardiogramma (in relazione al tipo di infezione, sede e gravità)	Terapia antibiotica ±antifungina Valutazione rimozione <i>device</i>

**FIGURA 3M Procedura operativa urosepsi a titolo esemplificativo**



### Bibliografia

- 1 Pollack LA, Santen KL van, Weiner LM, Dudeck MA, Edwards JR, Srinivasan A. **Antibiotic stewardship programs in U.S. acute care hospitals: findings from the 2014 National Healthcare Safety Network (NHSN) Annual Hospital Survey.** Clin Infect Dis 2016;63:ciw323.
- 2 Vaughn VM, Chopra V. **Revisiting the panculture.** BMJ Qual Saf 2016;52:236–9.
- 3 Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochweg B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellinhan GJ, Bernard GR, Chiche J-D, Coopersmith C, Backer DP De, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, et al. **Surviving Sepsis Campaign.**, 2017.
- 4 De Plato F, Fontana C, Gherardi G, Privitera GP, Puro V, Rigoli R, Viaggi B, Viale P. **Collection, transport and storage procedures for blood culture specimens in adult patients: recommendations from a board of Italian experts.** Clin Chem Lab Med. 2019 Oct 25;57(11):1680-1689.
- 5 Beek D Van de, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, Leib SL, Mourvillier B, Ostergaard C, Pagliano P, Pfister HW, Read RC, Sipahi OR, Brouwer MC. **ESCMID guideline: Diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis.** Clin Microbiol Infect 2016;22:S37–62.
- 6 Brouwer MC, Tunkel AR, Beek D Van De. **Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis.** Clin Microbiol Rev 2010;23:467–92.
- 7 Dubos F, Korczowski B, Aygun DA, Martinot A, Prat C, Galetto-Lacour A, Casado-Flores J, Taskin E, Leclerc F, Rodrigo C, Gervais A, Leroy S, Gendrel D, Bréart G, Chalumeau M. **Serum Procalcitonin Level and Other Biological Markers to Distinguish Between Bacterial and Aseptic Meningitis in Children.** Arch Pediatr Adolesc Med 2008;162:1157.
- 8 Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR, Beek D Van De. **Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis.** Lancet 2012;380:1684–91.
- 9 Boyles TH, Bamford C, Bateman K, Blumberg L, Dramowski A, Karstaedt A, Korsman S, Roux DM le, Maartens G, Madhi S, Naidoo R, Nuttall J, Reubenson G, Taljaard J, Thomas J, Zyl G van, Gottberg A von, Whitelaw A, Mendelson M. **Guidelines for the management of acute meningitis in children and adults in South Africa.** South Africa J Epidemiol Infect 2013;28:5–15.
- 10 Lim WS, Smith DL, Wise MP, Welham SA. **British Thoracic Society community acquired pneumonia guideline and the NICE pneumonia guideline: how they fit together.** Thorax 2015;70:698–700.
- 11 Sinclair A, Xie X, Teltscher M, Dendukuri N. **Systematic review and meta-analysis of a urine-based pneumococcal antigen test for diagnosis of community-acquired pneumonia caused by Streptococcus pneumoniae.** J Clin Microbiol 2013;51:2303–10.
- 12 Camou F, Issa N, Bessede E, Mourissoux G, Guisset O. **Usefulness of pneumococcal antigen urinary testing in the intensive care unit?** Med Mal Infect 2015;45:318–23.
- 13 Shimada T, Noguchi Y, Jackson JL, Miyashita J, Hayashino Y, Kamiya T, Yamazaki S, Matsumura T, Fukuhara S. **Systematic review and metaanalysis: Urinary antigen tests for legionellosis.** Chest 2009;136:1576–85.
- 14 Lim W, Baudouin S, George RC, Hill A, Jamieson C, Jeune I Le, Macfarlane J, Read R, Roberts H, Levy M, Wani M, Woodhead M. **BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009.** Thorax 2009;64:iii1–55.
- 15 Woodhead M, Aliyu S, Ashton C, Brown J, Eccles S, Greenwood S, Jaafar A, McDermott P. **Pneumonia in adults: diagnosis and management.** NICE Guidel 2014.

- 16 Azuhata T, Kinoshita K, Kawano D, Komatsu T, Sakurai A, Chiba Y, Tanjho K. **Time from admission to initiation of surgery for source control is a critical determinant of survival in patients with gastrointestinal perforation with associated septic shock.** Crit Care 2014;18:R87.
- 17 Tandogdu Z, Bjerklund Johansen TE, Bartoletti R, Wagenlehner F. **Management of the Urologic Sepsis Syndrome.** Eur Urol Suppl 2016;15:102-11.
- 18 Sartelli M, Catena F, Abu-Zidan FM, Ansaloni L, Biffl WL, Boermeester MA, Ceresoli M, Chiara O, Coccolini F, Waele JJ De, Saverio S Di, Eckmann C, Fraga GP, Giannella M, Girardis M, Griffiths EA, Kashuk J, Kirkpatrick AW, Khokha V, Kluger Y, Labricciosa FM, Leppaniemi A, Maier R V., May AK, Malangoni M, Martin-Loeches I, Mazuski J, Montravers P, Peitzman A, Pereira BM, et al. **Management of intra-abdominal infections: recommendations by the WSES 2016 consensus conference.** World J Emerg Surg 2017:1-31.
- 19 Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, O'Neill PJ, Chow AW, Dellinger EP, Eachempati SR, Gorbach S, Hilfiker M, May AK, Nathens AB, Sawyer RG, Bartlett JG. **Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America.** Clin Infect Dis 2010;50:133-64.
- 20 Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJC, Gorbach SL, Hirschmann J V., Kaplan SL, Montoya JG, Wade JC, Infectious Diseases Society of America. **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:e10-52.
- 21 Shen KR, Bribriescio A, Crabtree T, Denlinger C, Eby J, Eiken P, Jones DR, Keshavjee S, Maldonado F, Paul S, Kozower B. **The American Association for Thoracic Surgery consensus guidelines for the management of empyema.** J Thorac Cardiovasc Surg 2017.

### 5.3 Strumenti per l' antibioticoterapia empirica e la de-scalation (G. De Pascale, R. Domizi, D. Pasero, B. Viaggi, P. Viale)

L'appropriatezza della terapia antibiotica empirica è un passaggio fondamentale nella gestione del paziente critico con diagnosi di sepsi o shock settico, rappresentando uno dei principali elementi che ne condizionano la prognosi.

La definizione di appropriatezza di una terapia si basa, in primo luogo, sulla verifica del profilo di sensibilità dei germi identificati per le molecole antibiotiche in uso. Tuttavia, un interesse sempre maggiore è affidato al rispetto dei principi di farmacodinamica e farmacocinetica, considerando sia la sede di infezione che le caratteristiche fisiopatologiche del paziente critico.

I dati di letteratura sono complessivamente concordi nel sostenere la sicurezza delle pratiche di 'de-escalation', ovvero di riduzione dello spettro antimicrobico alla luce dei risultati microbiologici. Più deboli sono invece le evidenze sulla durata ottimale di una terapia antibiotica che va contestualizzata in base alla tipologia e gravità dell'infezione, alle caratteristiche del paziente ed al suo andamento clinico. Le indicazioni riportate in questo capitolo hanno l'obiettivo di sintetizzare i principi ed il razionale che dovrebbero guidare la scelta di una terapia antibiotica, la de-scalation e la sua sospensione.

#### Indicazione 4A

**È indicato che la terapia antibiotica endovenosa sia iniziata con tempestività, preferibilmente entro la 1° ora dalla diagnosi sospetta o certa di sepsi/shock settico.**

Le Linee Guida della SSC (2016) raccomandano che il target per l'inizio della terapia antibiotica sia entro la 1° ora dalla diagnosi sospetta o certa di sepsi o shock settico.<sup>[1]</sup> È stato dimostrato che ad ogni ora di ritardo nell'inizio del trattamento corrisponde in maniera quantificabile un incremento della mortalità, un peggioramento dei danni d'organo ed un prolungamento della degenza in Terapia Intensiva ed in Ospedale<sup>[2-4]</sup>. Nonostante tutta la letteratura non sia concorde nell'identificare nella 1° ora il "target temporale raccomandabile", esiste accordo sulla rilevanza del fattore tempo; la tempestività risulta particolarmente rilevante nei casi di shock settico e di meningite batterica, dove un ritardo nella somministrazione della terapia antibiotica si associa ad un peggioramento sostanziale della prognosi e dove l'intervallo di tempo tra l'identificazione e l'inizio del trattamento antibiotico non dovrebbe superare l'ora.<sup>[1,5,6]</sup> Le Linee Guida della SSC riconoscono che l'applicabilità di questo target temporale non sia stata ancora adeguatamente esaminata e che alcune barriere quali la complessità del processo diagnostico, la necessità di reperire un adeguato accesso venoso, il tempo necessario all'identificazione della fontesettica, la disponibilità del corretto farmaco antibiotico (catena di distribuzione dei farmaci) possano incidere sul raggiungimento di tale obiettivo. **Per tale motivo si ritiene ragionevole accettare un intervallo di tempo di 3 ore fra l'identificazione e l'inizio della terapia antibiotica senza trascurare il concetto di "tempo di dipendenza" e con esso la necessità di ricorso tempestivo ad una terapia antibiotica adeguata.** È pertanto indicato che ogni Ospedale si doti di PDTA specifici per la terapia antibiotica empirica al fine di abbattere le barriere organizzative spesso responsabili di ritardi terapeutici.<sup>[7,8]</sup>

#### Indicazione 4B

**È indicato che la somministrazione di una terapia antibiotica empirica ad ampio spettro, sia composta da uno o più farmaci e dotata di copertura verso tutti i possibili patogeni (batteri e, se sospetto, virus e funghi) in tutti i pazienti con diagnosi sospetta o certa di sepsi/shock settico. È indicato che la scelta**

### **della terapia antibiotica empirica sia guidata da un'attenta ricerca della fonte settica più probabile.**

La scelta della terapia antibiotica empirica, non potendosi basare su un criterio di “certezza”, deve considerare come *target* il verosimile focolaio settico (terapia empirico-ragionata); questo passaggio rappresenta pertanto un punto chiave per l'appropriatezza della scelta. L'obiettivo della terapia empirica consiste nell'ottenere una copertura «ad ampio spettro» che comprenda tutti i possibili patogeni responsabili della sepsi/shock settico. Oltre a microrganismi di natura batterica, vanno considerati anche germi atipici, virus e funghi se ritenuti potenzialmente implicati nel processo infettivo. L'adeguatezza della terapia empirica impostata e l'eventuale risposta clinica dipenderà anche da fattori legati al paziente (assetto immunitario, comorbidità, terapia antibiotica pregressa, insufficienze d'organo croniche, fattori di rischio per germi multiresistenti), dalla sede anatomica del focolaio infettivo (profilo microbico specifico, grado di penetrazione dei farmaci in quella sede) e dall'ambiente (infezione comunitaria o nosocomiale, epidemiologia locale)<sup>[9,10]</sup>. Nel sospetto di germi multiresistenti è suggerito, ove necessario, avvalersi della consulenza dell'Infettivologo per la scelta della terapia empirica più appropriata.

### **Indicazione 4C**

**È indicato che ogni Azienda Ospedaliera si doti di un protocollo di terapia antibiotica empirica, che tenga conto dell'epidemiologia locale e dei fattori di rischio per infezioni da germi multiresistenti e specifica per sede del focolaio infettivo.**

È auspicabile che ogni realtà ospedaliera si doti di un proprio protocollo interno di antibiotico terapia empirica basato sulla sede del focolaio settico e sulla realtà epidemiologica locale. In **Tabella 3C** sono riportati unicamente a titolo esemplificativo i regimi di antibiotico terapia empirica relativi alle principali sedi di focolaio infettivo elaborati dal Gruppo di Lavoro (GDL). Lo scopo di questi schemi è unicamente di supporto alla costruzione di protocolli locali delle singole Aziende Ospedaliere e condivisi a livello regionale. Si suggerisce che tale processo coinvolga un pannello multidisciplinare (Infettivologo, Microbiologo, Rianimatore, Internista, Medico d'urgenza, Farmacista e medico di direzione sanitaria) che rapporti i suggerimenti messi a disposizione dalle linee guida nazionali ed internazionali, alla epidemiologia locale tenendo conto delle risorse disponibili. È fondamentale che gli schemi riportino non solo la posologia ma anche la modalità di somministrazione, la disponibilità del farmaco all'interno dell'Ospedale (24h/24h) e i criteri di attivazione della consulenza Infettivologica per l'utilizzo di alcuni antibiotici.

Tali schemi sono stati costruiti dal GDL attraverso una ricerca in letteratura delle più recenti linee guida nazionali ed internazionali.

### TABELLA 4C

### SCHEMI DI ANTIBIOTICOTERAPIA PER SEDE D'INFEZIONE a titolo esemplificativo

#### INFEZIONI DELLE BASSE VIE AEREE

##### ☐ Polmonite comunitaria

###### Fattori di rischio per *Pseudomonas*

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

Restrepo MI et al. Burden and risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* community-acquired pneumonia: a multinational point prevalence study of hospitalised patients. *Eur Respir J.* 2018 Aug 9;52<sup>(2)</sup>

**Di Pasquale MF** et al. Prevalence and Etiology of Community-acquired Pneumonia in Immunocompromised Patients. *Clin Infect* 2019 Apr 24;68(9):1482-1493

###### Fattori di rischio per MRSA

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

###### Nessun fattore di rischio

- ▶ **Ceftriaxone** 1 g q12h
- +
- ▶ **Azitromicina** 500 mg o Claritromicina 500 mg q12h

###### Fattori di rischio per *Pseudomonas* in sepsi

- ▶ **Ceftolozano tazobactam** 3g LD poi 9 g in IC
- +
- in combo-therapy con aminoglicoside o fosfomicina

###### Fattori di rischio per MRSA

Aggiungere a terapia precedente uno tra i seguenti

- ▶ **Linezolid** 600 mg q12h (1a scelta)
- ▶ **Ceftobiprololo** 500 mg q8h

##### ☐ BPCO riacutizzata

###### Fattori di rischio per *Pseudomonas*

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

Ana Rodrigo-Troyano A. *Pseudomonas aeruginosa* in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with Frequent Hospitalized Exacerbations: A Prospective Multicentre Study *Respiration* 2018;96:417

###### Nessun fattore di rischio per *Pseudomonas*

- ▶ **Amoxi/ac. clavulanico** 2.2 g q8h
- o
- ▶ **Ceftriaxone** 1 g q12h
- +
- ▶ **Azitromicina** 500 mg
- o
- ▶ **Claritromicina** 500 mg q12h

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

- ▶ **Oseltamivir** 75 mg q12h

###### Fattori di rischio per *Pseudomonas* in sepsi

- ▶ **Ceftolozano tazobactam** 3g LD poi 9 g in IC
- +
- in combo-therapy con aminoglicoside o fosfomicina





### □ Polmonite ab ingestis

#### Nessun fattore di rischio

- ▶ **Amoxi/clavulanato** 2.2 g q8h
- 
- ▶ **Ampicillina/sulbactam** 3 g q6h

Se FR *Pseudomonas aeruginosa*, in particolare se provenienza LTCFs, valutare piperacillina/tazobactam

### □ Polmonite nosocomiale

#### Fattori di rischio per mortalità aumentata

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

#### Fattori di rischio per MDR

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

Kabak E et al. The utility of endotracheal aspirate bacteriology in identifying mechanically ventilated patients at risk for ventilator associated pneumonia: a single-center prospective observational study. BMC Infect Dis. 2019 Aug 29;19:756

#### Rischio mortalità elevata e fattori di rischio per MDR

- ▶ **Piperacillina/tazobactam** 8/1 g in 60 minuti poi 16/2 g in infusione continua per 24 ore
- 
- ▶ **Cefepime** 2 g q8h infuso in 3 ore (meglio di ceftazidime per azione anti pneumo e stafilo)
- 
- ▶ **Ceftolozano tazobactam** 3g LD poi 9 g in IC
- +
- ▶ **Linezolid** 600 mg q12h

#### Se colonizzato da Kbs-pn KPC

- ▶ **Ceftazidime/Avibactam** 2.5 g LD poi 7.5 g/die in IC
- 
- ▶ **Meropenem Vaborbactam** 4 g / 8h in extended infusion

#### Se colonizzato da Kbs-pn NDM

- ▶ **Ceftazidime/Avibactam** 2.5 g LD poi 7.5 g/die in IC
- +
- ▶ **Aztreonam** 4g q8h (in 2h)
- +
- ▶ **Linezolid** 600 mg q12h

### □ IVAC (VAP)

#### Fattori di rischio per mortalità aumentata

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

#### Fattori di rischio per MDR

- terapia antibiotica endovenosa nei precedenti 90 giorni
- ricovero in ospedale per almeno 5 giorni durante gli ultimi 3 mesi (particolare riferimento a cefalosporine di 3° e 4° generazione, fluorochinoloni, carbapenemi)

#### Nessun fattore di rischio per MDR

- ▶ **Piperacillina/tazobactam** 8/1 g in 60 minuti poi 16/2 g in infusione continua per 24 ore (1a scelta)
- 
- ▶ **Cefepime** 2 g q8h infuso in 3 ore (meglio di ceftazidime per azione anti pneumo e stafilo)
- +
- ▶ **Linezolid** 600 mg q12h infusione in 1 ora) se fattori di rischio per MRSA





- paziente residente in residenze sanitarie assistite (es. lungodegenze, case di riposo)
- Insufficienza renale end-stage che necessita di trattamento dialitico cronico
- Comorbidità associate ad alta incidenza di colonizzazione o infezione con patogeni MDR (es. fibrosi cistica, bronchiectasie, ulcere cutanee croniche)
- Colonizzazione rettale da CRE
- Colonizzazione tracheale ad alta carica da MDR
- Colonizzazione nasale da *S. aureus*

Kabak E et al. The utility of endotracheal aspirate bacteriology in identifying mechanically ventilated patients at risk for ventilator associated pneumonia: a single-center prospective observational study. *BMC Infect Dis.* 2019 Aug 29;19:756

### Fattori di rischio per MDR

- ▶ **Piperacillina/tazobactam** 8/1 g in 60 minuti poi 16/2 g in infusione continua per 24 ore
  - o
- ▶ **Cefepime** 2 g q8h infuso in 3 ore (meglio di ceftazidime per azione anti pneumo e stafilo)
  - o
- ▶ **Ceftolozano tazobactam** 3g LD poi 9 g in IC oppure
- ▶ **Ceftazidime/Avibactam** 2.5 g LD poi 7.5 g/die in IC (valutare come 1° scelta il primo nuovo BLIC nell'ottica del risparmio del ceftazidime/avibactam che andrà utilizzato per infezioni da CPE)
  - +
- ▶ **Gentamicina** 5-7 mg/kg q24h
  - +
- ▶ **Linezolid** 600 mg q12h (1a scelta) (infusione in 1 ora) se fattori di rischio per MRSA
  - o
- ▶ **Vancomicina** LD 1 g + 2 g IC Valutare terapia aerosolica
- ▶ **Colistina** 2 MU q8h

Se colonizzato da *Acinetobacter baumannii* ed in setting ad alta incidenza di IVAC da *Acinetobacter baumannii* (valutare stato immunologico)

### Alto impatto clinico

- ▶ **Colistina** 9 mil LD + 4.5 mil q12h (infondere in 3h)
  - +
- ▶ **Meropenem** 2 g q8h (extended infusion)
  - o
- ▶ **Rifampicina** 600 mg q24h
  - +
  - Valutare terapia aerosolica
- ▶ **Colistina** 2 MU q8h



### INFEZIONE INTRA-ADDOMINALE

#### Infezione intra-addominale comunitaria

##### Fattori di rischio per ESBL

- Infezione intra-addominale comunitaria

##### Fattori di rischio per ESBL

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

Tseng WP et al. Predicting Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Colonization and Associated Infection on Hospital Admission. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017;38:1216-1225

Augustine MR et al. Clinical Risk Score for Prediction of ESBL-Producing Enterobacteriaceae in Bloodstream Isolates. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2017;38:266-272

\* nei pazienti a rischio d'infezione da Enterococchi (immunodepressi o con recente esposizione antibiotica) se non in terapia con piperacillina/tazobactam o imipenem, considerare l'aggiunta di ampicillina 2 g/6 h o Teicoplanina 12 mg/kg ogni 12 ore per 5 dosi poi 8 mg/kg/24 h (con TDM);

#### Basso impatto clinico

- ▶ **Colistina** 2 MU q8h x aerosol

Se colonizzato da Kbs-pn KPC

- ▶ **Ceftazidime/Avibactam** 2.5 g LD poi 7.5 g/die in IC

+ valutare combo-therapy con uno tra i seguenti partner:

- **Meropenem** 2 g q8h (extended infusion)
- **Fosfomicina** 6g q6h
- **Gentamicina** 5-7 mg/kg q24h

Se colonizzato da Kbs-pn NDM

- ▶ **Ceftazidime/Avibactam** 2.5 g LD poi 7.5 g/die in IC

+

- ▶ **Aztreonam** 4g q8h (in2h)

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

- ▶ **Amoxicillina/acido clavulanico** 2.2 g q8h

o

- ▶ **Ceftriaxone** 2 g q12h + **Metronidazolo** 500 mg q6h

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

- ▶ **Piperacillina-Tazobactam:** 8/1 g in 60 minuti poi 18 g in infusione continua per 24 ore

#### Paziente CRITICO senza fattori di rischio per ESBL\*

- ▶ **Piperacillina-Tazobactam:** 8/1 g in 60 minuti poi 18 g in infusione continua per 24 ore

#### Paziente CRITICO e con fattori di rischio per ESBL\*

- ▶ **Meropenem** 2 g q8h (extended infusion)
- o
- ▶ **Imipenem** 1 g q6h
- o
- ▶ **Ceftolozano** tazobactam 1.5g q8h



### □ Infezione intra-addominale nosocomiale

#### Fattori di rischio per MDR

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

#### Fattori di rischio per Candida spp.

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

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

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

o

► **Ceftazidime/avibactam** 2.5 g q8h (valutare come 1° scelta il primo nuovo BLIC nell'ottica del risparmio del ceftazidime/avibactam che andrà utilizzato per infezioni da CPE)

entrambi i nuovi BLIC da associare a

► **Metronidazolo** 500 mg q8h

#### Paziente NON CRITICO con infezione intraddominale non complicata

► **Piperacillina-Tazobactam** 8/1 g in 60 minuti poi 18 g in infusione continua per 24 ore

#### Paziente CRITICO e/o con infezione intraddominale complicata

► **Meropenem** 2 g q8h (extended infusion)

o

► **Imipenem** 1 g q6h

o

► **Ceftolozano/Tazobactam** 1.5 g q8h + **Metronidazolo** 500 mg q6h o

► **Ceftazidime/avibactam** 2.5 g q8h + **Metronidazolo** 500 mg q6h (valutare come 1° scelta il primo nuovo BLIC nell'ottica del risparmio del ceftazidime/avibactam che andrà utilizzato per infezioni da CPE)

+

► **Tigeciclina** 100 mg LD + 100 mg q12h

±

► **Caspofungina** 70 mg x1 poi 50 mg q24h

o

► **Anidulafungina** 200 mg x1 poi 100 mg q24h

o

► **Micafungina** 100 mg q24h



### INFEZIONI DELLE VIE URINARIE

#### □ IVU comunitaria

##### Senza sepsi / senza FDR per ESBL

▶ **Amoxi/ac. clavulanico** 2.2 g q6h

o

▶ **Ampicillina/sulbactam** 3g q6h

o

▶ **Cotrimossazolo** 15 mg/Kg

##### Con sepsi / FDR per ESBL

▶ **Piperacillina-Tazobactam** 4.5 g in 30 minuti poi 18 g in infusione continua per 24 ore

o

▶ **Ceftolozano tazobactam** 1.5g q8h

o

▶ **Ceftazidime-avibactam** 2.5 g q8h

##### CON SHOCK SETTICO

▶ **Meropenem** 2g q8h  
(in extended infusion)

#### □ IVU nosocomiale

##### Senza sepsi

▶ **Piperacillina-Tazobactam** 4.5 g in 30 minuti poi 18 g in infusione continua per 24 ore

##### Con sepsi / SHOCK SETTICO

▶ **Meropenem** 2g q8h  
(in extended infusion)

o

▶ **Ceftolozano tazobactam** 1.5g q8h

o

▶ **Ceftazidime-avibactam** 2.5 g q8h



SNC	
<p><input type="checkbox"/> <b>Meningite batterica comunitaria</b></p> <p><b>Fattori di rischio per <i>Listeria monocytogenes</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> diabete mellito</li> <li><input type="checkbox"/> uso di farmaci immunosoppressivi (compreso corticosteroidi per trattamento malattie reumatiche)</li> <li><input type="checkbox"/> neoplasia</li> <li><input type="checkbox"/> altre condizioni di immunodepressione</li> <li><input type="checkbox"/> alcolismo</li> </ul>	<p><b>Età &lt; 18 anni*</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <b>Desametasone</b> 0,6 mg pro-kilo die q6h (prima della dose di antibiotico nel paziente con forte sospetto di meningite batterica)</li> <li>+</li> <li>▶ <b>Ceftriaxone</b> 50 mg/kg/12 h (max 2 g/12 h)</li> <li>o</li> <li>▶ <b>Cefotaxime</b> 75 mg/kg/6-8 h (solo sotto a tre mesi di vita)</li> </ul> <p><b>Età 18-50 anni*</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <b>Desametasone</b> 0,6 mg pro-kilo die q6h (prima della dose di antibiotico nel paziente con forte sospetto di meningite batterica)</li> <li>+</li> <li>▶ <b>Ceftriaxone</b> 50 mg/kg/12 h (max 2 g/12 h)</li> </ul> <p><b>Età &gt;50 anni o 18-50 anni con fattori di rischio per <i>Listeria</i>*</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <b>Ceftriaxone</b> 2g q12h</li> <li>o</li> <li>▶ <b>Cefotaxime</b> 2 g q4-6 h</li> <li>+</li> <li>▶ <b>Ampicillina</b> 3 g q6h</li> </ul> <p>Se liquor limpido aggiungere all'Ampicillina anche</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <b>Aciclovir</b> 10 mg/Kg q8h</li> </ul>
<p><input type="checkbox"/> <b>Meningite e ventricolite nosocomiali associate a procedure</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <b>Linezolid</b> 600 mg q12h</li> <li>+</li> <li>▶ <b>Ceftolozano/Tazobactam</b> 1.5 g q8h</li> <li>o</li> <li>▶ <b>Ceftazidime</b> 2 g q8h</li> <li>o</li> <li>▶ <b>Cefepime</b> 2 g q8h</li> <li>o</li> <li>▶ <b>Meropenem</b> 2 g q8h o (in caso di allergia a beta-lattamici)</li> </ul>
<p><input type="checkbox"/> <b>Encefalite virale</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ <b>Aciclovir</b> 10 mg/kg q8h</li> </ul>



□ **Ascesso cerebrale/subdurale comunitario**

- ▶ **Linezolid** 600 mg q12h
- +
- ▶ **Levofloxacin**

□ **Ascesso cerebrale/subdurale nosocomiale (post-chirurgico)**

- ▶ **Meropenem** 2 g q8h (1a scelta) in extended infusion
- o
- ▶ **Ceftazidime** 2 g q8h
- ▶ **Ceftolozano/Tazobactam** 1.5 g q8h
- +
- ▶ **Linezolid** 600 mg q12h

### INFEZIONE CUTE E TESSUTI MOLLI

□ **Fascite necrotizzante / gangrena di Fournier**

- ▶ **Daptomicina** 8-10 mg/kg/die
- o
- ▶ **Dalbavancina** 1500 mg
- +
- ▶ **Clindamicina** 600 mg q12h
- +
- ▶ **Piperacillina/tazobactam**
- o
- ▶ **Meropenem** 2 g q8h in extended infusion

□ **Celluliti / erisipela acquisite in comunità**

- ▶ **Amoxi-clav** 2.2 g q6h +/-
- ▶ **Clindamicina** 600 mg q6h

□ **Infezione ferita chirurgica**

**Intervento pulito, torace, capo, collo, estremità**

- ▶ **Cefazolina** 2 g q8h
- o
- (fattori di rischio per MRSA)
- ▶ **Vancomicina** LD 1g poi 2g IC
- o
- ▶ **Linezolid** 600 mg q12h
- o
- ▶ **Daptomicina** 8-10 mg/kg/die
- o
- ▶ **Ceftarolina** 600 mg q12h

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

- ▶ **Piperacillina/tazobactam** 4.5 g ogni 6 ore
- +
- ▶ **Vancomicina LD** 1g poi 2g IC
- o
- ▶ **Daptomicina** 8-10 mg/kg/die



### SEPSI/SHOCK SETTICO DI ORIGINE SCONOSCIUTA

□ Sepsi/Shock settico di origine di origine comunitaria o nosocomiale ma con degenza < 48h

#### Senza fattori di rischio per MDR

- ▶ **Daptomicina** 8 mg/kg/die
- +
- ▶ **Oxacillina** 12 g/die in IC (LD 4 g)
- +
- ▶ **Piperacillina/tazobactam** 4.5 g in 30 minuti poi 18 g in infusione continua per 24 ore

#### Con fattori di rischio per MDR

- ▶ **Daptomicina** 8 mg/kg/die
- +
- ▶ **Oxacillina** 12 g/die in IC (LD 4 g)
- +
- ▶ **Meropenem** 2 g q8h in extended infusion
- ▶ **Meropenem** 2 g q8h in extended infusion
- +
- ▶ **Linezolid** 600 mg q12h

□ Sepsi/Shock settico di origine di origine nosocomiale ma con degenza > 48h

#### Se colonizzato da Kbs-pn KPC

- ▶ **Ceftazidime/Avibactam** 2.5 g q8h

#### Se colonizzato da Kbs-pn NDM

- ▶ **Ceftazidime/Avibactam** 2.5 g q8h
- +
- ▶ **Aztreonam** 4g q8h (in 2h)



### Indicazione 4D

**Nella scelta della terapia antibiotica empirica per il paziente con diagnosi sospetta o certa di sepsi/shock settico, è indicato analizzare la presenza di fattori di rischio per germi Multi Drug-Resistant (MDR). In caso di alto rischio da germe MDR è indicato il ricorso a terapia di combinazione sulla base dell'epidemiologia locale per ridurre il rischio di una terapia empirica non adeguata.**

La letteratura internazionale non è concorde nelle definizioni di “Multi Drug Resistance, Extensive Drug Resistance e Pan Drug Resistance”<sup>[13]</sup> Nel presente documento verranno utilizzate le seguenti definizioni:

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

È fondamentale prima di prescrivere una terapia antibiotica empirica analizzare i fattori di rischio (FdR) per MDR o XDR o PDR e valutare la necessità di una eventuale terapia di combinazione (**Tabella 4D**). La terapia di combinazione è una terapia antibiotica polifarmacologica caratterizzata dalla associazione di due o più molecole attive verso lo stesso microorganismo noto o sospetto, con l'obiettivo di accelerare la clearance del microorganismo piuttosto che di ampliare lo spettro di copertura (ad esempio: piperacillina/tazobactam associata ad un aminoglicoside per patogeni Gram negativi). Generalmente tale approccio comprende antibiotici appartenenti a classi farmacologiche differenti e quindi dotati di diverso meccanismo di azione.<sup>[1,14]</sup>

È stato dimostrato che nel paziente settico con fattori di rischio per germi multiresistenti la terapia di combinazione sia associata ad una miglior prognosi; sebbene le evidenze scientifiche siano ancora limitate, è giustificato il ricorso ad una terapia di combinazione in quadri clinici di maggiore complessità, soprattutto in presenza di fattori di rischio per germi Gram negativi MDR<sup>[15-18]</sup>.

I fattori di rischio per germi MDR devono essere valutati considerando il quadro clinico del paziente e l'epidemiologia locale; i dati di epidemiologia locale richiedono un aggiornamento periodo (non >1 volta/anno) relativo alle colonizzazioni da germi MDR e alla tipizzazione fenotipica degli stessi.

**TABELLA 4D FATTORI DI RISCHIO PER ANTIMICROBICO-RESISTENZA**

Caratteristiche di base		
	Età > 65 anni	
	DM (diabete mellito)	
	BPCO	
	Uso di corticosteroidi	
	Immunosoppressione o patologia ematologica	
	Neutropenia	
	Neoplasia	
	Trapianto d'organo solido	
	Insufficienza renale cronica in trattamento dialitico	
Caratteristiche di base		
	Recente o prolungata (>2 settimane) ospedalizzazione	
	Residenza in lungodegenza o istituto riabilitativo	
	Recente chirurgia o trauma	
	Recente ricovero in ambiente intensivo	
	Antibiotico terapia < 3 mesi precedenti	cefalosporine, aminopenicilline, fluorochinoloni, carbapenemici, aminoglicosidi
	Pregressa colonizzazione con germi multiresistenti	colonizzazione intestinale da ESBL o CRE, colonizzazione endotracheale da Pseudomonas Aeruginosa, colonizzazione generica da MRSA o Acinetobacter
	Ricorrenti infezioni delle vie urinarie	
	Presenza di devices a permanenza	catetere vescicale, PEG o digiunostomia, CVC o devices intravascolari, SNG
	Ventilazione meccanica	

### Indicazione 4E

**È indicato che la modalità di somministrazione e la posologia dei farmaci antibiotici prescritti nel paziente con sepsi e shock settico tenga in considerazione le caratteristiche di farmacocinetica e farmacodinamica e le proprietà specifiche dei singoli farmaci oltre ad alcune peculiarità del paziente settico.<sup>[1]</sup>**

Nell'impostazione della terapia antibiotica empirica la scelta della modalità di somministrazione e della posologia hanno un'uguale rilevanza rispetto alla scelta dello spettro di copertura antibiotica. Le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche (e.g., tempo-dipendenza o concentrazione-dipendenza) e le proprietà specifiche dei farmaci antibiotici prescritti/somministrati (e.g., stabilità della molecola una volta ricostituita e possibilità di utilizzo in infusione prolungata o continua se necessario) devono essere attentamente considerate per non rendere inefficace una terapia antibiotica empirica potenzialmente corretta.<sup>[19]</sup> La posologia dei principali farmaci antibiotici è riportata nella tabella 4C.

Non vanno trascurate alcune peculiarità del paziente settico (e.g., la variazione dei volumi di distribuzione fluidici intra ed extravascolari, della clearance renale, della necessità di utilizzo di metodiche sostitutive della funzione renale, della funzionalità epatica metabolica ed escretoria) che possono essere responsabili di sottodosaggio, con conseguente fallimento terapeutico e selezione di ceppi di antibioticoresistenza, o di sovradosaggio, con il rischio di tossicità.<sup>[20-22]</sup>

Il raggiungimento del target terapeutico è un elemento fondamentale per la correttezza della terapia antibiotica (empirica o mirata). Tale obiettivo può essere verificato attraverso il monitoraggio diretto dei livelli plasmatici di farmaci o Therapeutic Drug Monitoring (TDM), che è attualmente disponibile per molti degli antibiotici di uso comune come aminoglicosidi, glicopeptidi, beta-lattamici, linezolid e chinoloni e per le molecole riservate al trattamento di MDR. Sono disponibili pochi studi che confrontano la validità clinica di una terapia antibiotica guidata da TDM rispetto alla terapia antibiotica classica, ma il monitoraggio diretto dei livelli plasmatici dei farmaci può rappresentare un ausilio importante nelle mani del clinico, soprattutto nel paziente critico dove le variabili che possono modificare la concentrazione degli antibiotici sono maggiori (aumentato volume di distribuzione, alterata clearance renale, necessità di trattamenti extracorporei di emofiltrazione e assorbimento, la presenza di supporto meccanico al circolo).

### Indicazione 4F

**È indicato effettuare una de-escalation della terapia antibiotica empirica non appena siano disponibili i risultati microbiologici ed il loro profilo di sensibilità ed eventuali meccanismi di resistenza.**

I pazienti critici con sepsi o shock settico necessitano un tempestivo trattamento antibiotico ad ampio spettro o una terapia di combinazione nel sospetto di infezioni da germi MDR o XDR. In un corretto programma di stewardship antibiotica, la terapia empirica ad ampio spettro, soprattutto nel paziente critico in shock settico, dovrebbe essere "de-escalata" il prima possibile. Questo consente la riduzione del rischio di selezione di ceppi multiresistenti e di pazienti colonizzati. Pertanto, appena è disponibile l'isolamento microbiologico con il profilo di sensibilità, occorre semplificare la terapia antibiotica, soprattutto se il quadro clinico, gli indici di flogosi e i biomarcatori risultino in miglioramento. Al fine di ottimizzare i tempi di de-escalation della terapia empirica è importante migliorare il processo diagnostico, con l'implementazione di diagnostica rapida. La maggior parte dei dati di letteratura provenienti prevalentemente da studi osservazionali non fornisce a tutt'oggi un consenso sulle possibili regole pratiche di tale approccio (riduzione del numero di antibiotici, riduzione dello spettro o interruzione precoce della terapia). Una recente meta-analisi mirata a valutare l'efficacia della de-escalation in

termini di outcome nei pazienti critici, ha evidenziato come la de-escalation abbia un effetto protettivo sulla popolazione analizzata sebbene la sua applicazione sia risultata molto eterogenea<sup>[23]</sup>. Gli studi analizzati non hanno evidenziato alcun effetto della de-escalation sull'incidenza di germi MDR, sulla percentuale di infezioni da MDR né alcun effetto vantaggioso sull'ecologia locale<sup>[23-25]</sup>.

Nella gestione della terapia antifungina la strategia di de-escalation consiste tipicamente nel modificare la molecola, passando da una fungicida, come può essere l'echinocandina, soprattutto se il paziente è in shock settico, ad una molecola fungistatica, come gli azoli, quando il paziente raggiunge una maggior stabilità clinica e a raggiungimento della negativizzazione delle emocolture<sup>[26]</sup>. Tale approccio è stato recentemente validato da un grande studio osservazionale condotto in pazienti critici non neutropenici, ove la terapia antibiotica veniva de-escalata entro i primi 5 giorni senza influenzare l'outcome clinico. Si può concludere che sebbene le evidenze in letteratura non siano definitive, tutte le strategie di 'de-escalation' della terapia antibiotica appaiono essere ben tollerate nei pazienti ricoverati in Terapia Intensiva e spesso associate ad un beneficio clinico<sup>[27-29]</sup>.

#### Indicazione 4G

**Nei pazienti con sepsi o shock settico è indicata come adeguata una terapia antibiotica della durata di 7-10 giorni. Terapie antibiotiche più prolungate vanno considerate in assenza di un completo controllo della sorgente di infezione, in presenza di una condizione di immunosoppressione o nelle infezioni difficili da trattare (i.e. MDR in sedi ove la distribuzione degli antibiotici potrebbe essere subottimale). Durate più brevi vanno considerate in presenza di una normalizzazione o marcata riduzione dei biomarcatori, negativizzazione dei risultati microbiologici e miglioramento del quadro clinico (riduzione score SOFA).**

Sebbene non ci sia una chiara associazione fra durata della terapia antibiotica ed outcome, le terapie antibiotiche vanno contenute in durata al fine di evitare possibili eventi avversi farmaco-relati, la selezione di germi MDR/XDR e la comparsa di superinfezioni. Le terapie antibiotiche devono essere sospese nel caso sia stata esclusa la natura infettiva di un processo infiammatorio, tenendo conto che la conta dei globuli bianchi e la temperatura corporea possono essere alterati in numerose condizioni patologiche non infettive.

Ad oggi pochi sono gli studi volti alla definizione della durata ottimale della terapia antibiotica nei pazienti settici in Terapia Intensiva. Per quanto riguarda i pazienti affetti da polmoniti associate a ventilazione meccanica (VAP), una recente meta-analisi ha evidenziato che una terapia più breve (7 giorni) paragonata ad una terapia prolungata (15 giorni) non esponeva ad aumentato rischio di recidiva dell'infezione e soprattutto riduceva significativamente la selezione di germi MDR; unica eccezione era rappresentata dalle VAP sostenute da infezioni da bacilli Gram negativi non fermentanti, dove la recidiva era più elevata, ma non vi era differenza in termini di mortalità (30). Questi dati risultano in linea con le attuali LG sulla polmoniti acquisite in Ospedale<sup>[30-32]</sup>. Uno studio randomizzato monocentrico ha evidenziato che nelle infezioni intraddominali complicate, dopo accurato controllo della fonte infettiva, una terapia antibiotica di circa 4 giorni è risultata non inferiore all'effetto di una terapia della durata di oltre una settimana, anche nei pazienti più gravi con APACHE II maggiore di 20, su un outcome che prendeva in considerazione infezione della ferita, recidiva d'infezione intraddominale e mortalità a 30 giorni<sup>[33]</sup>. Una recente meta-analisi di 13 studi condotti su pazienti con sepsi evidenziava che una durata di terapia antibiotica pari a 5-7 giorni non risultava associata ad un aumento di complicanze confrontata con pazienti trattati fino 21 giorni<sup>[34]</sup>.

**Una terapia antibiotica meno prolungata è indicata in pazienti con pielonefrite, cellulite e peritonite batterica spontanea. Una durata più prolungata va invece considerata quando il controllo della**

**sorgente di infezione non è completo, se la terapia antibiotica iniziale non è stata appropriata, se sono coinvolti germi multi-resistenti trattati con antibiotici dal profilo farmacologico subottimale e quando la sede di infezione non è facilmente raggiungibile dalle terapie in atto per ragioni di distribuzione tissutale** [34,35].

In caso di batteriemie complicate (ad esempio endocarditi, infezioni di protesi, batteriemie persistenti, evidenza di localizzazioni a distanza), in particolare se è presente un'infezione da *Staphylococcus Aureus*, potrebbe essere necessario prolungare il trattamento antibiotico anche oltre le 6 settimane. Lo stesso approccio viene adottato in caso di un'infezione invasiva da *Candida* ove la durata della terapia antifungina non può essere inferiore alle 2 settimane dalla negativizzazione delle emocolture, o ancora in presenza di un riattivazione virale in pazienti immunodepressi [11,36].

Il determinante fondamentale per contenere la durata di una terapia antibiotica è la presenza di un sistema immunitario ben funzionante. Nei pazienti neutropenici, la terapia antimicrobica dovrebbe essere proseguita fino al ripristino di un valore normale di globuli bianchi. Allo stesso modo, per i pazienti immunodepressi (ad esempio i pazienti sottoposti a terapie immunomodulanti con farmaci biologici o a terapie steroidee di lungo corso), una precoce interruzione della terapia antibiotica deve essere considerata con prudenza, per il rischio di recidive precoci [36].

Sebbene nei pazienti di Terapia Intensiva spesso una durata breve di terapia antibiotica possa essere considerata adeguata, specifiche considerazioni vanno adottate per categorie di pazienti ad elevato rischio di fallimento terapeutico o di recidiva.

### Indicazione 4H

**È indicato l'utilizzo di biomarcatori, come la procalcitonina, nei pazienti con sepsi e shock settico, per valutare la risposta alla terapia antibiotica impostata e per guidare la durata o la sospensione della terapia.**

La procalcitonina (PCT) è un biomarcatore di infezione batterica largamente utilizzato nella pratica clinica come strumento di diagnosi differenziale nell'ambito delle patologie infiammatorie acute.

Una recente meta-analisi Cochrane, condotta su 14 trial randomizzati controllati su algoritmi di gestione della terapia antibiotica basati sull'utilizzo di PCT, ha dimostrato come l'utilizzo di questo biomarcatore, utilizzando un valore soglia di 0.25-0.5ng/ml, sia associato ad una significativa riduzione della durata di terapia antibiotica nei pazienti con infezioni respiratorie gravi [37]. In particolare nei pazienti con grave insufficienza respiratoria, una terapia antibiotica guidata dai valori di PCT è risultata efficace nel differenziare i reali processi infettivi da quadri di scompenso cardiaco. Inoltre una meta-analisi su 56 studi ha dimostrato come un valore soglia di procalcitonina di 0.5 ng/ml abbia una sensibilità del 76% and una specificità del 69% nell'individuare i pazienti con emocolture positive. Tuttavia è anche noto che l'accuratezza diagnostica di tale marcatore sia inferiore nei pazienti immunosoppressi e neutropenici [38]. È stato infine osservato come i valori di procalcitonina possano essere utili nello stratificare il rischio di fallimento terapeutico in pazienti settici con insufficienza respiratoria, recentemente ricoverati nel dipartimento di emergenza. Tuttavia tale valore prognostico è meno forte nei pazienti ricoverati in Terapia Intensiva. [39]

Vi è evidenza in letteratura che gli algoritmi basati sull'utilizzo della procalcitonina siano molto utili nel ridurre la durata della terapia antibiotica. Tali approcci, su larga scala, sono risultati sicuri, efficaci e significativamente associati ad una riduzione dell'utilizzo di antimicrobici.

Lo studio PRORATA ha evidenziato che i pazienti assegnati al trattamento guidato dalla procalcitonina presentavano una marcata riduzione dei giorni di terapia antibiotica rispetto all'approccio tradizionale. Questi risultati sono stati recentemente replicati dallo studio SAPS, su una popolazione ancora più



vasta, dove l'utilizzo della procalcitonina è risultato associato non solo ad una riduzione dell'utilizzo di antibiotici ma anche ad un guadagno in termini di sopravvivenza<sup>[40]</sup>. Non vi è tuttavia altrettanto consenso sui potenziali benefici di tali algoritmi nella prevenzione dell'emergenza di infezioni da MDR o da *Clostridium difficile*<sup>[40,41]</sup>.

### Indicazione 4I

**È suggerito l'utilizzo di biomarcatori, come il  $\beta$ -D-glucano, nei pazienti con sepsi e shock settico che presentano fattori di rischio per infezione fungina, per valutare la risposta alla terapia impostata e per guidarne la durata o l'eventuale sospensione.**

**(1-3)  $\beta$ -D -Glucano** è un componente della parete di *Candida* spp. e di altre specie fungine. Sebbene alcuni elementi di confondimento possano ridurre l'accuratezza diagnostica di questo marcatore, la sua utilità come strumento diagnostico precoce è stata ampiamente dimostrata in numerosi studi, in particolare nel paziente ematologico. Vi è crescente evidenza in letteratura che tale biomarcatore sia affidabile anche nei pazienti ricoverati in Terapia Intensiva.

In uno studio osservazionale condotto su 377 pazienti settici ricoverati in Terapia Intensiva, la determinazione puntuale del Beta D Glucano ha mostrato un valore predittivo positivo e negativo (72.2% e 98.7%) maggiore del *Candida Score* e degli indici di colonizzazione<sup>[42]</sup>.

In una popolazione selezionata di pazienti chirurgici, tale test è risultato molto accurato nell'anticipare la diagnosi delle candidiasi intra-addominali ed, in alcuni casi, la cinetica del Beta Glucano è risultata utile nel predire la risposta al trattamento riflettendo la gravità dell'infezione. Infine, alla luce del suo elevato valore predittivo negativo, tale test è stato proposto come strumento di interruzione precoce della terapia antifungina empirica<sup>[43]</sup>.

Sebbene i biomarcatori possano essere molto utili nella gestione dei pazienti settici ricoverati in Terapia Intensiva, il loro uso clinico deve essere sempre incluso in un approccio clinico multimodale.

### Bibliografia

- 1 Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. **Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016**. Intensive Care Med. 2017;43:304-77.
- 2 Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. **Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock**. Crit Care Med. 2006;34:1589-96.
- 3 Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn T, Townsend S, Dellinger R, et al. **Empiric Antibiotic Treatment Reduces Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock From the First Hour: Results From a Guideline-Based Performance Improvement Program\***. Crit Care Med. 2014;42:1749-55.
- 4 Zhang D, Micek S, Kollef M. **Time to Appropriate Antibiotic Therapy Is an Independent Determinant of Postinfection ICU and Hospital Lengths of Stay in Patients With Sepsis\***. Crit Care Med. 2015;43:2133-40.
- 5 Sterling S, Miller W, Pryor J, Puskarich M, Jones A. **The Impact of Timing of Antibiotics on Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis\***. Crit Care Med. 2015;43:1907-15.
- 6 ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. Clin Microbiol Infect. 2016;22:S37-62.



- 7 Amaral ACK, Fowler R, Pinto R, Rubenfeld G, Ellis P, Bookatz B, et al. **Patient and Organizational Factors Associated With Delays in Antimicrobial Therapy for Septic Shock\***. *Crit Care Med*. 2016;44:2145–53.
- 8 Funk DJ, Kumar A. **Antimicrobial Therapy for Life-threatening Infections: Speed is Life**. *Crit Care Clin*. 2011;27:53–76.
- 9 Zadroga R, Williams DN, Gottschall R, Hanson K, Nordberg V, Deike M, et al. **Comparison of 2 Blood Culture Media Shows Significant Differences in Bacterial Recovery for Patients on Antimicrobial Therapy**. *Clin Infect Dis*. 2012;56:790–7.
- 10 Kanegaye JT, Soliemanzadeh P, Bradley JS. **Lumbar Puncture in Pediatric Bacterial Meningitis: Defining the Time Interval for Recovery of Cerebrospinal Fluid Pathogens After Parenteral Antibiotic Pretreatment**. *Pediatrics*. 2001;108:1169–74.
- 11 Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. **Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America**. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2016;62:e1-50.
- 12 **Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 updated guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO)** | SpringerLink [Internet]. [cited 2019 Sep 30]. Available from: <https://link-springer-com.bibliopass.unito.it/article/10.1007%2Fs00277-014-2086-0>
- 13 **Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance**. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:268–81.
- 14 Tamma PD, Cosgrove SE, Maragakis LL. **Combination Therapy for Treatment of Infections with Gram-Negative Bacteria**. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25:450.
- 15 Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, Chateau D. **A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: A meta-analytic/meta-regression study**. *Crit Care Med*. 2010;38:1651–64.
- 16 Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Treccarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. **Predictors of Mortality in Bloodstream Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase–Producing *K. pneumoniae*: Importance of Combination Therapy**. *Clin Infect Dis*. 2012;55:943–50.
- 17 Poulidakos P, Tansarli GS, Falagas ME. **Combination antibiotic treatment versus monotherapy for multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and pandrug-resistant *Acinetobacter* infections: a systematic review**. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33:1675–85.
- 18 Bass SN, Bauer SR, Neuner EA, Lam SW. **Impact of Combination Antimicrobial Therapy on Mortality Risk for Critically Ill Patients with Carbapenem-Resistant Bacteremia**. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:3748–53.
- 19 Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. **Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Appropriate Empiric Antibiotic Therapy for Sepsis**. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:4851–63.
- 20 Chelluri L, Jastremski M. **Inadequacy of standard aminoglycoside loading doses in acutely ill patients**. *Crit Care Med*. 1987;15:1143–5.
- 21 Pletz MW, Bloos F, Burkhardt O, Brunkhorst FM, Bode-Böger SM, Martens-Lobenhoffer J, et al. **Pharmacokinetics of moxifloxacin in patients with severe sepsis or septic shock**. *Intensive Care Med*. 2010;36:979–83.
- 22 Esteve-Pitarch E, Padullés-Zamora A, Maisterra-Santos K, Colom-Codina H, Cobo-Sacristán S. **OTAC: Optimization of Antibiotic Therapy in Critically ill Patients. Using beta-lactam antibiotics by continuous infusion**. *Farm Hosp Organo Of Expresion Cient Soc Esp Farm Hosp*. 2019;43:151–7.
- 23 Tabah A, Cotta MO, Garnacho-Montero J, Schouten J, Roberts JA, Lipman J, et al. **A Systematic Review of the Definitions, Determinants, and Clinical Outcomes of Antimicrobial De-escalation in the Intensive Care Unit**. *Clin Infect Dis*. 2016;62:1009–17.
- 24 Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarraya A, Escobresca-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernández-Delgado E, Herrera-Melero I, et al. **De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock**. *Intensive Care Med*. 2014;40:32–40.

- 25 Mokart D, Slehofer G, Lambert J, Sannini A, Chow-Chine L, Brun J-P, et al. **De-escalation of antimicrobial treatment in neutropenic patients with severe sepsis: results from an observational study.** *Intensive Care Med.* 2014;40:41-9.
- 26 Bailly S, Leroy O, Montravers P, Constantin J-M, Dupont H, Guillemot D, et al. **Antifungal de-escalation was not associated with adverse outcome in critically ill patients treated for invasive candidiasis: post hoc analyses of the AmarCAND2 study data.** *Int Care Med.* 2015;41:1931-40.
- 27 Lindsay PJ, Rohailla S, Taggart LR, Lightfoot D, Havey T, Daneman N, et al. **Antimicrobial Stewardship and CU Mortality: A Systematic Review.** *Clin Infect Dis.* 2019;68:748-56.
- 28 De Bus L, Denys W, Catteeuw J, Gadeyne B, Vermeulen K, Boelens J, et al. **Impact of de-escalation of beta-lactam antibiotics on the emergence of antibiotic resistance in ICU patients: a retrospective observational study.** *Intensive Care Med.* 2016;42:1029-39.
- 29 Garnacho-Montero J, Escosca-Ortega A, Fernández-Delgado E. **Antibiotic de-escalation in the ICU: how is it best done?** *Curr Opin Infect Dis.* 2015;28:193-8.
- 30 Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G. **Short - course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital - acquired pneumonia in critically ill adults.** *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2015 [cited 2019 Oct 1]; Available from: <https://www-cochranelibrary-com.bibliopass.unito.it/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007577.pub3/full>
- 31 Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. **International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia.** *Eur Respir J.* 2017;50:1700582.
- 32 Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. **Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society.** *Clin Infect Dis.* 2016;63:e61-111.
- 33 Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, Rotstein OD, Duane TM, Evans HL, et al. **Trial of Short-Course Antimicrobial Therapy for Intraabdominal Infection.** *N Engl J Med.* 2015;372:1996-2005.
- 34 Havey TC, Fowler RA, Daneman N. **Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a systematic review and meta-analysis.** *Crit Care.* 2011;15:R267.
- 35 Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. **Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections in Adults and Children.** *Clin Infect Dis.* 2011;52:e18-55.
- 36 Penack O, Becker C, Buchheidt D, Christopheit M, Kiehl M, von Lilienfeld-Toal M, et al. **Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 updated guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO).** *Ann Hematol.* 2014;93:1083-95.
- 37 Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ - Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. **Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections.** *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2017 [cited 2019 Oct 6]; Available from: <https://www-cochranelibrary-com.bibliopass.unito.it/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007498.pub3/full>
- 38 Hoeboer SH, van der Geest PJ, Nieboer D, Groeneveld ABJ. **The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: a systematic review and meta-analysis.** *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:474-81.
- 39 Kutz A, Briel M, Christ-Crain M, Stolz D, Bouadma L, Wolff M, et al. **Prognostic value of procalcitonin in respiratory tract infections across clinical settings.** *Crit Care.* 2015;19:74.
- 40 Bouadma L, Luyt C-E, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, et al. **Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial.** *The Lancet.* 2010;375:463-74.

- 41** de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, et al. **Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial.** Lancet Infect Dis. 2016;16:819-27.
- 42** Posteraro B, De Pascale G, Tumbarello M, Torelli R, Pennisi MA, Bello G, et al. **Early diagnosis of candidemia in intensive care unit patients with sepsis: a prospective comparison of (1→3)-β-D-glucan assay, Candida score, and colonization index.** Crit Care. 2011;15:R249.
- 43** Posteraro B, Tumbarello M, De Pascale G, Liberto E, Vallecocchia MS, De Carolis E, et al. **(1,3)-β-d-Glucan-based antifungal treatment in critically ill adults at high risk of candidaemia: an observational study.** J Antimicrob Chemother. 2016;71:2262-9.

### 5.4 Rianimazione e monitoraggio emodinamico nella fase precoce di sepsi/shock settico

(S. Spadaro, P. Caironi)

La rianimazione fluidica è comunemente considerata uno dei trattamenti di prima linea da adottare in tutti i pazienti settici con ipotensione e/o ipoperfusione. Ad oggi non esiste in letteratura un consenso univoco riguardo la rianimazione fluidica in questa tipologia di pazienti sia in termini di quantità e tipologia di fluidi, che in termini di tempistica, e modalità di somministrazione. Inoltre l'estrema eterogeneità della presentazione clinica dei pazienti con sepsi preclude la possibilità di considerare un approccio univoco e funzionale per ogni singolo paziente. Una corretta fluido-terapia necessita dunque un approccio personalizzato, basato sulle caratteristiche del paziente e su una continua rivalutazione della risposta alla rianimazione stessa. L'obiettivo di questo capitolo è dunque fornire i principi utili a definire: a) i tempi, la quantità e la tipologia di fluidi da somministrare, b) le modalità di valutazione della risposta al trattamento applicato, c) le indicazioni a sistemi di monitoraggio di base e avanzato, d) la necessità, i tempi e le tipologie di farmaci vasopressori e inotropi.

#### RIANIMAZIONE INIZIALE

##### Indicazione 5A

**La sepsi e lo shock settico sono condizioni cliniche di emergenza. Nei pazienti con sepsi/shock settico sospetto o certo è indicato iniziare il trattamento eziologico e di supporto rianimatorio quanto più precocemente possibile.**

##### Indicazione 5B

**In caso di ipotensione e/o ipoperfusione indotta da sepsi sospetta o certa è indicato iniziare una rianimazione fluidica il più precocemente possibile;**

La sepsi rappresenta una condizione clinica di emergenza, e, in quanto tale, una patologia tempo-dipendente. La latenza tra la diagnosi di sepsi e la somministrazione di fluidi è correlata ad un peggioramento della sopravvivenza. In particolare, una ritardata somministrazione di fluidi (definita da un periodo di tempo maggiore di 2 ore dalla diagnosi) è risultata essere associata ad una risposta inefficace alla rianimazione fluidica stessa e, conseguentemente, ad una maggior necessità di ventilazione meccanica, e ad un aumento della durata della degenza in Terapia Intensiva e della mortalità<sup>[1]</sup>.

##### Indicazione 5C

**Nella fase di rianimazione fluidica, indicata in tutti i pazienti che presentano ipoperfusione e/o ipotensione associata a sepsi, è indicata la somministrazione di uno o più boli di cristalloidi (5-7 ml/kg di cristalloidi per ciascun bolo, in massimo 15 minuti ciascuno, ripetibili ove opportuno).**

Ad oggi in letteratura vi sono poche evidenze che supportino l'utilizzo di una dose standardizzata di fluidi nel paziente con sepsi/shock settico. In tre differenti studi clinici randomizzati controllati riguardanti la valutazione della Early-Goal Directed Therapy (EGDT) nella sepsi o shock settico, la quantità di fluidi somministrata ai pazienti prima dell'inclusione nello studio, è risultata pari a circa 30 mL/kg<sup>[2, 3]</sup>, o pari a circa 2 litri complessivamente<sup>[4]</sup>, a supporto dell'osservazione che 30 mL/kg, dose attualmente raccomandata, rappresenti la quantità di fluidi somministrati come pratica clinica in tale contesto.

Ciononostante, l'attuale raccomandazione, se pur inclusa nelle attuali raccomandazioni della Surviving Sepsis Campaign (2016), risulta di basso grado, e non prende in considerazione né eventuali co-morbidità né lo stato volemico del paziente<sup>[5]</sup>. Garantire una dose di fluidi minima ottimale appare ugualmente fondamentale poiché è dimostrato come nei pazienti con sepsi o shock settico un eventuale eccesso, associato a sovraccarico idrico, possa determinare un incremento di mortalità. Recentemente è stato osservato come una somministrazione di fluidi superiore a 5 litri nelle prime 24 ore sia associata ad un aumento della mortalità indipendentemente dalla gravità delle condizioni del paziente con sepsi<sup>[6]</sup>. Analogamente, sulla base di alcune osservazioni preliminari, sono attualmente in corso alcuni studi clinici randomizzati e controllati con l'obiettivo di verificare l'ipotesi di maggior efficacia di un approccio restrittivo alla rianimazione fluidica, rispetto ad un approccio maggiormente liberale<sup>[7]</sup>. Di conseguenza, la somministrazione di elevate quantità di liquidi, e il superamento di tale valore, non dovrebbero pertanto essere considerati se non solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio. Per queste motivazioni è indicata dal nostro GDL una strategia di rianimazione fluidica che preveda una modalità di somministrazione di fluidi basata sulle necessità cliniche osservate nel singolo paziente, ossia una "dose personalizzata", piuttosto che una dose minima "one-fit-all" come raccomandato dalle LG della SSC. La modalità proposta prevede l'utilizzo di uno o più boli di fluidi di piccoli volumi, eventualmente ripetibili sulla base di una valutazione clinica della risposta e del rapporto rischio-beneficio in attesa di dati di letteratura che supportino una definizione chiara della dose ottimale.

### Indicazione 5D

**Nelle fasi iniziali della rianimazione emodinamica è indicato effettuare una valutazione frequente della risposta alla somministrazione fluidica utilizzando una combinazione di parametri clinici ed emodinamici (pressione media arteriosa, frequenza cardiaca, refill capillare, sensorio, diuresi, e concentrazione plasmatica dei lattati) senza la stretta necessità di prevedere l'utilizzo di sistemi di monitoraggio avanzato. Particolare attenzione va riservata a pazienti con sepsi/shock settico che presentano una marcata ridotta riserva cardiaca-renale.**

La valutazione continua e ripetuta della risposta alla rianimazione fluidica è essenziale. Questa deve comprendere, oltre ad un esame clinico generale, la valutazione di segni e variabili cliniche che descrivano direttamente o indirettamente lo stato di perfusione periferica e/o di "tollerabilità" alla somministrazione di fluidi. Particolare attenzione deve essere riservata ai pazienti con una marcata ridotta riserva cardio-renale per co-morbidità associate, nei quali può essere necessario considerare l'utilizzo precoce di farmaci inotropi e/o di tecniche di supporto renale.

La valutazione della risposta alla somministrazione di liquidi con l'utilizzo di una combinazione di parametri clinici ed emodinamici deve sempre comprendere la misurazione dei lattati. Essa, difatti, consente di identificare precocemente una condizione di ipoperfusione tissutale, anche in pazienti che non manifestano ipotensione. Un aumento dei lattati sierici può essere generalmente dovuto ad ipossia tissutale, aumentata glicolisi aerobia secondaria all'eccesso di stimolazione beta adrenergica o ad altre cause (come l'insufficienza epatica). Indipendentemente dalla causa specifica, tuttavia, l'aumento della concentrazione plasmatica di lattato è associato ad un peggioramento della sopravvivenza. Nei pazienti con ipotensione refrattaria ai fluidi è indicata la misura seriata del lattato ematico per identificare una condizione di shock e per valutare la sua evoluzione<sup>[8]</sup>. Un aumento della concentrazione di lattato durante il trattamento del paziente con shock indica un elevato rischio di morte e la necessità di una revisione immediata delle strategie terapeutiche in atto. Cinque studi randomizzati controllati (comprendenti un totale di 647 pazienti) che hanno valutato una strategia di rianimazione emodinamica di pazienti con shock settico guidata dalla concentrazione plasmatica di lattato hanno evidenziato una



riduzione significativa della mortalità nel gruppo di pazienti nei quali la rianimazione è stata impostata sui valori di lattato rispetto al gruppo di controllo (RR 0.67; 95% CI 0.53-0.84, bassa qualità) <sup>[9,10]</sup>. Dal momento che la clearance del lattato è strettamente legata alla perfusione capillare, essa può essere ritenuta un parametro utile per valutare, anche se grossolanamente, lo stato della microcircolazione periferica, che risulta essere tipicamente compromessa nel paziente con shock settico.

### Indicazione 5E

**In caso di refrattarietà alla somministrazione di 2-3 boli di cristalloidi e persistenza di ipoperfusione, è indicato l'utilizzo precoce di farmaci vasoattivi (preferibilmente utilizzando un accesso venoso centrale), che può iniziare parallelamente alla somministrazione di liquidi. L'utilizzo di farmaci vasoattivi presuppone l'utilizzo di un monitoraggio invasivo della pressione arteriosa il più precocemente possibile.**

Un utilizzo precoce di noradrenalina in caso di shock settico è associato ad un aumento della gettata cardiaca e delle resistenze vascolari sistemiche, oltre alla diminuzione della dipendenza dal precarico <sup>[11]</sup>. Infatti l'infusione precoce di noradrenalina è associata ad una riduzione significativa dello SVV. Inoltre una rapida somministrazione di noradrenalina aumenta la funzione sistolica cardiaca indipendentemente dall'aumento del post-carico <sup>[12]</sup>. Recentemente, con l'introduzione del bundle della prima ora <sup>[13]</sup>, come aggiornamento di quanto espresso nell'ultima edizione delle LG della Surviving Sepsis Campaign (2016), la somministrazione precoce di farmaci vasopressori, ed in particolar modo di noradrenalina, anche durante la fase iniziale di rianimazione fluidica, è stata introdotta nei trattamenti indicati nella prima ora dalla diagnosi di sepsi associata ad ipotensione e/o shock (bundle della prima ora).

L'utilizzo di cateteri arteriosi è molto comune nei pazienti critici. I vantaggi di un catetere arterioso includono l'accesso diretto al sangue arterioso e il monitoraggio continuo della pressione, che risulta più accurato e riproducibile negli stati di shock, rispetto ad una misurazione non invasiva <sup>[14]</sup>. Inoltre, l'incidenza molto bassa di possibili complicanze ischemiche (inferiore all'1%) rendono, se pur in assenza di studi clinici comparativi tra le due metodiche, l'indicazione al monitoraggio arterioso invasivo vantaggiosa in termini di rapporto rischio / beneficio <sup>[15,16]</sup>. Pertanto, tale procedura risulta particolarmente indicata qualora vi sia necessità frequente di controlli emogas-analitici (monitoraggio della concentrazione plasmatica dei lattati), e la necessità di uno stretto controllo della pressione arteriosa.

### Indicazione 5F

**Nella fase iniziale della rianimazione emodinamica, è indicato il raggiungimento di un valore di pressione media arteriosa di 65 mmHg, valore target che potrà essere successivamente "personalizzato", sulla base delle informazioni clinico-anamnestiche rilevate.**

La pressione media arteriosa rappresenta il principale determinante della perfusione tissutale. Fisiologicamente, nonostante alcuni organi (encefalo e rene) risultino protetti da meccanismi di autoregolazione in caso di ipotensione, al di sotto di un valore soglia di 65 mmHg, la perfusione periferica risulta linearmente dipendente dalla pressione arteriosa <sup>[17]</sup>. Fino ad oggi, solamente uno studio multicentrico randomizzato e controllato ha comparato due strategie di somministrazione di noradrenalina per il raggiungimento di due differenti valori di MAP, i.e., 65 mmHg vs. 85 mmHg. I due trattamenti sono risultati comparabili in termini di sopravvivenza (a 28 e 90 giorni). Inoltre, l'utilizzo di un obiettivo target più alto (85 mmHg) è risultato essere associato ad una incidenza di eventi aritmici significativamente superiore al gruppo controllo <sup>[18]</sup>. Ciononostante, nel sottogruppo di pazienti con



ipertensione arteriosa cronica, il trattamento associato ad un obiettivo target superiore (85 mmHg) è risultato essere associato ad una ridotta incidenza di utilizzo di tecniche di depurazione renale.

## FLUIDI

### Indicazione 5G

**Nei pazienti con sepsi o shock settico è indicato utilizzare soluzioni cristalloidi come fluidi di prima scelta, sia durante la rianimazione fluidica iniziale, che durante le successive fasi;**

L'assenza di un chiaro beneficio in letteratura sull'utilizzo di soluzioni colloidali rispetto all'utilizzo di soluzioni cristalloidi nei pazienti critici e nei pazienti con sepsi o shock settico<sup>[19]</sup>, in aggiunta all'elevato costo dell'utilizzo dell'albumina, supporta l'indicazione di soluzioni cristalloidi come fluido di prima scelta nel paziente con sepsi o shock settico.

Ad oggi non è possibile prediligere una tipologia di soluzione cristalloide piuttosto che un'altra, in quanto i dati di letteratura risultano ancora non conclusivi. Lo SPLIT trial, condotto su pazienti con necessità di terapia fluidica ricoverati in 4 diverse Unità di Terapia Intensiva (per la maggior parte post-chirurgici) in Nuova Zelanda, non ha mostrato differenze di sopravvivenza in base all'utilizzo di soluzioni bilanciate o di soluzione fisiologica<sup>[20]</sup>. Al contrario, uno studio clinico più recente, randomizzato e controllato, che ha incluso più di 15000 pazienti ricoverati in 5 differenti Terapie Intensive, ha osservato una riduzione significativa di complicanze renali maggiori a 30 giorni nei pazienti che hanno ricevuto soluzioni bilanciate rispetto a pazienti trattati con soluzione fisiologica<sup>[21]</sup>. Nel sottogruppo, inoltre, di pazienti con sepsi o shock settico, l'utilizzo di soluzioni bilanciate è risultato associato ad una riduzione della mortalità ospedaliera rispetto all'utilizzo di soluzione fisiologica (OR 0.80; CI 0.67-0.97; p=0.02)<sup>[22]</sup>. Nonostante tali risultati, che supportano l'ipotesi dell'utilizzo di soluzioni bilanciate allo scopo di evitare l'insorgenza di ipercloremia, e di conseguente danno renale, lo studio presenta diversi limiti che, attualmente, in assenza di ulteriori conferme, rendono non ancora conclusive le indicazioni rispetto all'utilizzo di una specifica tipologia di cristalloidi.

### Indicazione 5H

**Nei pazienti con sepsi o shock settico è suggerito, nella fase di rianimazione e/o di ottimizzazione fluidica iniziale, l'utilizzo di albumina in associazione ai cristalloidi qualora sia necessario somministrare quantità elevate di cristalloidi.**

Lo studio SAFE ha indicato che la somministrazione di albumina è sicura ed ugualmente efficace rispetto alla somministrazione di soluzione fisiologica in pazienti ricoverati in Terapia Intensiva e con necessità di terapia fluidica<sup>[23]</sup>. Dalla pubblicazione delle linee guida della Sepsis Surviving Campaign del 2012, diverse revisioni sistematiche/meta-analisi sono state condotte con l'obiettivo di valutare l'efficacia dell'utilizzo di soluzioni contenenti albumina nel trattamento di pazienti con sepsi o shock settico<sup>[24,25]</sup>. Ciascuna meta-analisi ha incluso popolazioni differenti, la comparazione di differenti trattamenti, e diverse durate degli stessi. Pertanto, attualmente, evidenze conclusive sull'efficacia dell'utilizzo di soluzioni contenenti albumina in pazienti con sepsi non sono disponibili [26]. Lo studio ALBIOS<sup>[27]</sup>, condotto in 100 Terapie Intensive italiane, ha valutato per la prima volta l'efficacia di una strategia fluidica includente la somministrazione di albumina al 20% sia nella fase iniziale di rianimazione emodinamica, che durante i primi 28 giorni di trattamento, allo scopo di mantenere la concentrazione plasmatica di albumina uguale o superiore a 30 g/L. Tale strategia, in aggiunta a cristalloidi, dopo l'inclusione nello studio di 1818 pazienti con sepsi o shock settico, non ha mostrato benefici in termini di mortalità a 28 e 90 giorni rispetto al solo utilizzo di cristalloidi (RR 0.94 95% CI 0.85

– 1.05). Ciononostante, ad un'analisi successiva, se pur non predefinita, l'utilizzo di albumina in aggiunta a cristalloidi è risultato associato ad una riduzione della mortalità a 90 giorni rispetto all'utilizzo dei soli cristalloidi (RR 0.87; 95% CI 0.77 – 0.99). Attualmente, due studi randomizzati e controllati sono iniziati, allo scopo di verificare tale ipotesi di efficacia (lo studio ALBIOSS-BALANCED, #NCT03654001; e lo studio ARISS, #NCT03869385).

### Indicazione 5I

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

Le soluzioni a base di amido idrossietilico (HES) sono colloidali che hanno spesso suscitato alcuni dubbi riguardanti la loro sicurezza nei pazienti con sepsi o shock settico. Una meta-analisi comprendente 9 trial (3456 pazienti) che ha comparato l'utilizzo di soluzione HES 6% 130/0.38-0.45 all'utilizzo di cristalloidi o albumina in pazienti con sepsi o shock settico non ha mostrato differenze in termini di mortalità (RR 1.04; 95%CI 0.89 – 1.22). Ciononostante, quando sono stati analizzati separatamente gli studi clinici di elevata qualità con un basso rischio di bias, l'utilizzo di HES è risultato significativamente associato ad un aumentato di rischio di mortalità rispetto alle altre soluzioni considerate (RR 1.11; 95%CI 1.01 – 1.22, alta qualità di evidenza). In aggiunta, l'utilizzo di HES comporta un aumentato rischio di sviluppo di danno renale acuto e necessità di terapia renale sostitutiva (RR 1.36 95% CI 1.08-1.72, alta qualità di evidenza)<sup>[28]</sup>. Per tali motivazioni, le soluzioni colloidali contenenti amido idrossietilico (HES) non devono essere utilizzate in pazienti con sepsi o shock settico. Dopo un'iniziale sospensione della loro commercializzazione, ad opera di EMA; il loro utilizzo è stato reintrodotta sotto stretta vigilanza, e per specifiche condizioni cliniche.

50

### Indicazione 5L

**In tutte le fasi della rianimazione emodinamica si devono prediligere le soluzioni cristalloidi rispetto alle gelatine.**

Le gelatine rappresentano una tipologia di soluzione colloidale sintetica che può essere utilizzata per la rianimazione emodinamica; tuttavia mancano in letteratura studi di alta qualità che mettano a confronto l'utilizzo di gelatine con altri fluidi nei pazienti con sepsi o shock settico. Gli studi clinici condotti in pazienti critici sono stati riassunti in una recente meta-analisi<sup>[29]</sup>. L'uso delle gelatine nel paziente critico adulto non ha mostrato un aumento di mortalità (RR 1.10, 95%CI 0.85 – 1.43 bassa qualità di evidenza) o di insufficienza renale acuta (RR 1.35 95%CI 0.58 – 3.14 qualità di evidenza molto bassa) in confronto all'albumina o ai cristalloidi. Sfortunatamente, però, tale risultati appaiono caratterizzati da un'ampia variabilità, per la quale, pertanto, non è possibile raggiungere un consenso univoco e di elevata qualità di evidenza per quanto riguarda la sicurezza e l'eventuale efficacia dell'utilizzo di tale soluzione colloidale. Queste, pertanto, sono le motivazioni per le quali abbiamo fornito una debole raccomandazione a favore dei cristalloidi rispetto alle gelatine. Al momento è in corso uno studio multicentrico randomizzato controllato (NCT02715466) con lo scopo di valutare l'efficacia di tale tipologia di fluidi nelle fasi precoci della rianimazione emodinamica di pazienti con shock settico.

### Indicazione 5M

**In caso di refrattarietà e persistenza di ipoperfusione dopo 2-3 boli di cristalloidi, è suggerito iniziare un monitoraggio multiparametrico più avanzato che valuti la responsività alla somministrazione di**

**fluidi (definita come la previsione della capacità di aumentare lo stroke volume in risposta ad un carico volemico), prediligendo indici dinamici ad indici statici, accanto agli indici di perfusione periferica.**

La rianimazione emodinamica durante sepsi o shock settico dovrebbe essere “personalizzata”, considerando sempre la necessità di somministrazione di fluidi e il rapporto rischio beneficio degli stessi. Sebbene non sia noto se la valutazione della responsività alla somministrazione di fluidi si associ ad un miglioramento della sopravvivenza, il suo utilizzo ci permette di identificare quali pazienti potrebbero beneficiare di una ottimizzazione volemica (per i quali si possa ottenere un miglioramento dello stroke volume del 10-15% a seguito di un incremento adeguato del volume di precarico). È importante ricordare che la condizione di responsività ai fluidi, una volta identificata, non indica per se la necessità di somministrazione di liquidi, ma dovrebbe essere considerata meritevole di trattamento fluidico aggiuntivo unicamente in presenza di segni/sintomi di persistenza di ipoperfusione/ipotensione. Recentemente è stato proposto di utilizzare le variabili emodinamiche di tipo dinamico per valutare la responsività ai fluidi, in termini di predittività, rispetto ad indici statici. Le variabili dinamiche hanno dimostrato una migliore accuratezza diagnostica rispetto a quelli statici (PAOP, PVC) nel predire quali pazienti risponderanno positivamente all’infusione di fluidi grazie all’aumento del volume d’iezione. Queste comprendono il “passive leg raising”, variazioni di stroke volume in seguito ad un fluid challenge, variazioni della pressione sistolica, del polso pressorio (Pulse Pressure Variation, PPV) e dello stroke volume (Stroke Volume Variation, SVV) in seguito ai cambiamenti della pressione intratoracica indotti dalla ventilazione meccanica. La revisione condotta dal gruppo di lavoro della Surviving Sepsis Campaign ha analizzato 5 diversi studi riguardanti l’utilizzo della PPV per predire la responsività di un paziente con sepsi o shock settico al riempimento volemico, osservando per essa una sensibilità di 0.72 (95% CI 0.61-0.81) e una specificità di 0.91 (95% CI 0.83-0.95)<sup>[30]</sup>. Purtroppo spesso, nella pratica clinica, le condizioni cliniche necessarie per la misurazione degli indici dinamici non sono sempre presenti limitandone pertanto l’utilizzo. Il passive leg raising (PLR) o test di sollevamento passivo può invece essere utilizzato in quasi tutti i pazienti, inclusi quelli in respiro spontaneo. Questo test però basandosi sulla valutazione dell’effetto di un carico volemico interno indotto da un cambio posturale sullo stato emodinamico necessita della misura in tempo reale dello stroke volume o della gettata cardiaca<sup>[31]</sup>.

Il monitoraggio della portata cardiaca, qualora necessario, dovrebbe essere effettuato inizialmente con i sistemi semi-invasivi tra quelli a disposizione salvo particolari situazioni cliniche complesse.

L’invasività del cateterismo dell’arteria polmonare rappresenta il suo principale limite e il maggior motivo di progressivo abbandono di questa tecnica<sup>[32]</sup>. Tuttavia alcune informazioni fornite da questo monitoraggio, come le pressioni dell’atrio destro e la pressione dell’arteria polmonare, così come la possibile misurazione in continuo della gettata cardiaca e dei valori di saturazione venosa centrale di ossigeno, sono particolarmente utili per trattare pazienti con shock settico e disfunzione del ventricolo destro e/o ARDS<sup>[33]</sup>.

### Indicazione 5N

**La fase di rianimazione deve essere seguita da una fase di ottimizzazione nella quale l’obiettivo del trattamento deve essere quello di assicurare un ‘adeguato trasporto di O2 agli organi periferici per prevenire il danno d’organo legato all’ipoperfusione e/o all’edema. Nella fase di ottimizzazione è suggerito un monitoraggio emodinamico avanzato che può includere, oltre ai parametri clinici ed emodinamici di base diuresi e bilancio idrico, pressione venosa centrale (PVC), saturazione venosa centrale di ossigeno (ScvO2), valutazione della funzione cardiaca e responsività alla somministrazione di fluidi.**

La rianimazione emodinamica dei pazienti con sepsi o shock settico deve mirare all'ottimizzazione globale e regionale della perfusione. Lo squilibrio tra consumo e trasporto di ossigeno è il principale determinante dello sviluppo e della progressione della disfunzione d'organo nei pazienti con shock settico. Un'adeguata rianimazione fluidica è in grado di ripristinare il trasporto di ossigeno ai tessuti e agli organi, risolvendo così l'ipossia tissutale e diminuendo la progressione della disfunzione cellulare e mitocondriale e, infine, la comparsa di insufficienza multi-organo.

Per poter ottenere con maggior efficacia e accuratezza tale obiettivo, è necessario guidare questa fase terapeutica utilizzando un monitoraggio più avanzato rispetto a quello utilizzato nelle fasi iniziali. Oltre ai parametri clinici ed emodinamici sopra citati, questo monitoraggio avanzato può/deve includere:

- > Valutazione della diuresi e del bilancio idrico. Nei pazienti settici deve essere posizionato un catetere vescicale per poter monitorare con accuratezza la diuresi oraria, marker molto utile di adeguata perfusione renale, soprattutto in assenza di concomitante terapia diuretica. Qualsiasi anomalia nella diuresi dovrebbe portare alla valutazione dell'adeguatezza della volemia, della gittata cardiaca e della pressione sanguigna. Come già abbiamo espresso, la persistenza di un bilancio idrico costantemente positivo nel tempo è risulta fortemente associata ad una elevata mortalità in pazienti con sepsi o shock settico.

---

- > Valutazione della pressione venosa centrale (PVC). La pressione venosa centrale (PVC) rimane la variabile valutata più frequentemente per guidare la rianimazione fluidica in pazienti critici. L'uso della PVC è stato messo in discussione in molti studi che hanno riportato l'esistenza di indici più attendibili nel predire la risposta alla somministrazione endovenosa di fluidi. Tuttavia, la valutazione dei valori di PVC fornisce importanti informazioni sullo stato cardiocircolatorio del paziente (ed in particolare sulla tollerabilità alla somministrazione di fluidi), in particolar modo di fronte a valori estremi (minimi o massimi), e pertanto non dovrebbe essere abbandonata.

---

- > Valutazione della saturazione venosa centrale di ossigeno (ScvO<sub>2</sub>). La saturazione venosa mista di ossigeno (SvO<sub>2</sub>) fornisce una misura accurata del bilanciamento generale tra il trasporto di ossigeno ai tessuti e il loro consumo dello stesso. In quanto tale, rappresenta un utile parametro di adeguatezza della gettata cardiaca.

---

- > Valutazione della responsività alla somministrazione dei fluidi.

---

- > Valutazione ecocardiografica della funzionalità cardiaca. L'ecocardiografia riveste un indubbio valore nella gestione clinica del paziente con sepsi o shock settico, dove l'ecografia cardiaca permette una valutazione sia della funzionalità cardiaca, spesso depressa nella fase di shock settico, sia del profilo emodinamico generale, così da guidare le strategie terapeutiche e di riempimento volemico. La valutazione ecocardiografica del paziente settico è fondamentale nella fase di inquadramento diagnostico. È noto che nel 35-50% dei pazienti settici è presente una fase ipocinetica caratterizzata da una disfunzione ventricolare sinistra con riduzione degli indici sistolici e dell'indice cardiaco <sup>[34]</sup>. Anche la funzione del ventricolo destro può deprimersi in corso di sepsi sia per la miocardio-depressione propria di questa patologia, sia per un aumento del post-carico del circolo polmonare. Nel paziente con sepsi o shock settico, infine, in particolar modo se portatore di protesi valvolare o se affetto da disfunzione delle valvole native, non bisogna trascurare la possibilità che il quadro settico sia conseguente ad un'endocardite.

---

### Indicazione 5O

**La fase di de-escalation che segue la fase di ottimizzazione deve minimizzare l'apporto fluidico e valutare l'eventuale necessità di un bilancio idrico negativo in caso di sovraccarico fluidico.**

La somministrazione di liquidi è una fase fondamentale nel trattamento della sepsi e dello shock settico, e rappresenta una sfida terapeutica particolarmente complessa. Diversi studi clinici e linee guida raccomandano una rianimazione fluidica precoce nei pazienti con sepsi e shock settico, poiché l'ipovolemia può prolungare la durata dello shock e dell'ischemia d'organo, entrambi importanti fattori predittivi di mortalità. Tuttavia, diversi studi hanno dimostrato un'associazione tra eccesso di fluidi somministrati e aumento della mortalità. Per tale motivo, dopo la fase di iniziale di rianimazione volemica sopra descritta e la fase di ottimizzazione, il trattamento deve mirare alla riduzione dell'apporto fluidico ed anche, eventualmente, al raggiungimento di bilanci idrici negativi in caso di sovraccarico fluidico, per evitare gli effetti collaterali associati.

## FARMACI VASOATTIVI

### Indicazione 5P

**La noradrenalina deve rappresentare il farmaco vasoattivo di prima scelta, qualora persista una condizione di ipotensione/ipoperfusione nonostante l'inizio della somministrazione di una terapia fluidica. La somministrazione di noradrenalina deve essere preferenzialmente effettuata attraverso un accesso venoso centrale, anche se, qualora non ancora disponibile, può essere iniziata attraverso un accesso venoso periferico.**

La noradrenalina rappresenta il vasopressore di prima scelta raccomandato dalle linee guida della Surviving Sepsis Campaign (2016) per trattare l'ipotensione iniziale associata a sepsi o shock settico<sup>[35]</sup>. La noradrenalina è efficace nell'aumentare la pressione media arteriosa tramite la sua azione vasocostrittrice sistemica. Rispetto alla dopamina, presenta minor effetto di incremento di frequenza cardiaca e di aumento dello stroke volume. La più recente meta-analisi che ha valutato l'efficacia della somministrazione di noradrenalina rispetto a quella di dopamina, dopo l'analisi di 11 studi clinici randomizzati controllati (n = 1710 pazienti), supporta l'utilizzo di noradrenalina, come farmaco vasopressore di prima scelta, avendo osservato una riduzione della mortalità (RR, 0.89; 95% CI, 0.81-0.98), e una riduzione dell'incidenza di eventi aritmici (RR, 0.48; 95% CI, 0.40-0.58), rispetto all'utilizzo di dopamina<sup>[36]</sup>.

Per decenni l'utilizzo di noradrenalina è stato riservato ai pazienti non responsivi ad una massiva rianimazione volemica in una fase tardiva del trattamento applicato. Dati più recenti di letteratura sono a favore dell'utilizzo di noradrenalina nelle fasi precoci della rianimazione grazie: a) alla sua azione vasocostrittrice in grado di prevenire un'ipotensione prolungata, fattore indipendentemente associato alla mortalità<sup>[37]</sup>, ottimizzando in tal modo la pressione di perfusione del microcircolo; b) al suo effetto secondario di aumento dello stroke volume, derivato dalla redistribuzione del volume ematico venoso dal compartimento venoso "non stressato" a quello "stressato", determinando in tal modo un incremento del volume di precarico<sup>[38]</sup>. Recentemente, in uno studio clinico randomizzato controllato, l'utilizzo precoce della somministrazione di noradrenalina in una coorte di pazienti con sepsi ed ipotensione è risultato essere associato ad una maggior percentuale di successo nel controllo dello shock entro le prime 6 ore, rispetto ad un trattamento standard<sup>[39]</sup>.



### Indicazione 5Q

**Se persiste ipotensione o se il dosaggio necessario di noradrenalina risulti elevato, si suggerisce, in aggiunta, la somministrazione di un secondo farmaco vasoattivo, comprendente adrenalina o vasopressina (fino a 0.03 U/min). Si suggerisce di valutare la scelta di tale farmaco sulla base di un monitoraggio emodinamico avanzato.**

Dati gli importanti effetti sfavorevoli associati ad un periodo prolungato di ipotensione, anche nelle fasi precoci della rianimazione iniziale della sepsi o shock settico associati a ipotensione e/o ipoperfusione, qualora la rianimazione emodinamica iniziale (somministrazione di fluidi e farmaci vasopressori) non risulti efficace, e il dosaggio della sostanza vasoattiva (generalmente noradrenalina) risulti elevato, è suggerito considerare l'aggiunta di un secondo farmaco vasopressore.

Nonostante studi sperimentali e clinici iniziali abbiano suggerito effetti dannosi della somministrazione di adrenalina sulla circolazione splancnica, gli studi clinici randomizzati controllati condotti non hanno evidenziato alcun effetto peggiorativo sulla sopravvivenza associato all'utilizzo di tale farmaco. Una recente meta-analisi<sup>[36]</sup>, che ha incluso 4 studi clinici randomizzati controllati (n = 540 pazienti) non ha osservato alcun effetto in termini di mortalità (RR, 0.96; CI, 0.77-1.21).

Diversi studi hanno osservato livelli plasmatici di vasopressina durante shock settico ridotti, rispetto a valori normali o altri stati di shock<sup>[40]</sup>. In parallelo, numerosi studi clinici hanno mostrato che l'aggiunta di basse dosi di vasopressina può risultare efficace nell'incrementare la pressione media arteriosa in pazienti refrattari al trattamento con altri farmaci vasopressori<sup>[41,42]</sup>. Il primo studio clinico randomizzato controllato (VASST trial), che ha comparato l'effetto della somministrazione di vasopressina (0.03 UI/min) in aggiunta alla noradrenalina, rispetto al solo utilizzo di noradrenalina, non ha osservato alcuna differenza in termini di sopravvivenza tra i due trattamenti<sup>[43]</sup>. Il più recente studio VANISH, che ha incluso, secondo un disegno fattoriale 2x2, 409 pazienti con shock settico, randomizzati a ricevere vasopressina o noradrenalina, non ha osservato differenze tra le due strategie in termini di sopravvivenza, ma ha osservato un ridotto utilizzo di terapie di supporto renale nei pazienti trattati con vasopressina<sup>[44]</sup>. Dosaggi superiori di vasopressina, infine, sono risultati essere associati ad un elevato rischio di ischemie distrettuali (cardiaca, digitale, splancnica)<sup>[45]</sup>. Più in generale, dati certi sugli effetti della vasopressina su ampi studi clinici randomizzati controllati, non sono attualmente disponibili; la maggior parte dei dati osservati dimostra un effetto chiaro di riduzione dei dosaggi di noradrenalina necessari, con l'aggiunta di vasopressina, mentre gli effetti sulla sopravvivenza rimangono incerti. Considerando, pertanto, nel loro insieme le evidenze disponibili, non raccomandiamo l'utilizzo della vasopressina come farmaco di prima scelta per il trattamento dell'ipotensione associata a sepsi, ma ne suggeriamo il suo utilizzo come potenziale secondo farmaco vasopressore nei casi di shock refrattario, al momento attuale considerando come valore massimo accettabile 0.03 UI/min.

Dati i differenti effetti, in caso di necessità dell'aggiunta di un secondo farmaco vasoattivo durante il trattamento di uno stato di shock refrattario, tra le due alternative possibili (adrenalina vs. vasopressina), con l'azione inotropica della prima, e l'azione esclusivamente vasocostrittoria della seconda, è suggerito guidare tale decisione sulla base delle informazioni ottenute da un monitoraggio emodinamico avanzato, che possa valutare la funzionalità cardiaca.

### Indicazione 5R

**Se persiste ipotensione e/o ipoperfusione o se il dosaggio necessario di noradrenalina risulta elevato, è indicata una attenta valutazione della funzione cardiaca attraverso un sistema di monitoraggio emodinamico avanzato, per valutare l'eventuale necessità di aggiunta di farmaci inotropi.**



All'intero del complesso quadro di alterazioni del sistema cardiocircolatorio che possono caratterizzare uno stato di shock settico o di ipotensione/ipoperfusione associata a sepsi, una possibile alterazione della funzionalità cardiaca rappresenta una condizione potenziale grave, e di difficile diagnosi. Diversi studi e revisioni hanno evidenziato come la presenza di una depressione della funzionalità del miocardio caratterizzare fino al 40-50% dei casi di shock settico<sup>[46,47,34]</sup>. Pertanto, nei casi di uno stato di ipotensione e/o ipoperfusione refrattario alla rianimazione emodinamica iniziale, è indicato avvalersi di sistemi di monitoraggio avanzato che possano rilevare accuratamente la funzionalità cardiaca, e, di conseguenza, poter guidare il trattamento da applicare rispetto alla possibile necessità di farmaci inotropi. Attualmente evidenze certe di superiorità di una metodologia rispetto ad un'altra non sono disponibili. Non sono peraltro disponibili studi clinici randomizzati controllati che abbiano valutato il possibile impatto sulla sopravvivenza dell'utilizzo di tali sistemi di monitoraggio. Ciononostante, visto il potenziale impatto che una disfunzione cardiaca può avere, in particolar modo se non diagnosticata, durante uno stato di shock<sup>[48]</sup> in tutti i casi di shock refrattario o di elevata intensità dei trattamenti applicati durante la rianimazione emodinamica precoce è indicata l'applicazione di sistemi di monitoraggio avanzato (misurazione della gettata cardiaca, ecocardiografia, cateterismo dell'arteria polmonare, etc.) allo scopo di valutare e monitorare la funzionalità cardiaca.

### Bibliografia

- 1 Leisman DE, Doerfler ME, Schneider SM, Masick KD, et al. **Predictors, Prevalence, and Outcomes of Early Crystalloid responsiveness Among Initially Hypotensive Patients With Sepsis and Septic Shock.** Crit Care Med.2018;46(2):189-198.
- 2 Craig M. Lilly, M.D. **The ProCESS Trial - A New Era of Sepsis Management.** N Engl J Med.2014; 370:1750-1751
- 3 ARISE Investigators, Anzics Clinical Trials Group, Peake SL, et al. **Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock.** N Engl J Med 2014;371(16): 1496-506
- 4 Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ et al. **Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock.** N Engl J Med.2015;372(14):1301-11.
- 5 Levy MM, Rhodes A, Phillips GS et al. **Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study.** Crit Care Med.2015;43(1):3-12.
- 6 Marik PE, Linde-Zwirble WT, Bittner EA et al. **Fluid administration in severe sepsis and septic shock, patterns and outcomes: an analysis of a large national database.** Intensive Care Med.2017;43(5):625-632.
- 7 Perner A, Cecconi M, Cronhjort M, Darmon M, Jakob SM, Pettilä V, van der Horst ICC. **Expert statement for the management of hypovolemia in sepsis.** Intensive Care Med. 2018;44(6):791-798.
- 8 Ryoo SM, Lee J, Lee YS, Lee JH, et al. **Lactate Level Versus Lactate Clearance for Predicting Mortality in Patients With Septic Shock Defined by Sepsis-3.** Crit Care Med.2018;46(6):e489-e495.

- 9 Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, et al. **Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial.** *Am J Respir Crit Care Med.*2010;182(6):752-61.
- 10 Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC et al. **Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial.** *JAMA.*2010;303(8):739-46.
- 11 Martin C, Viviani X, Leone M, Thirion X. **Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock.** *Crit Care Med.*2000;28(8):2758-65
- 12 Guarracino F, Bertini P, Pinsky MR. **Cardiovascular determinants of resuscitation from sepsis and septic shock.** *Crit Care.*2019;23(1):118.
- 13 Levy MM, Evans LE, Rhodes A. **The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update.** *Intensive Care Med.*2018;44(6):925-928.
- 14 Cohn JN. **Blood pressure measurement in shock. Mechanism of inaccuracy in auscultatory and palpatory methods.** *JAMA.*1967;199(13):118-22
- 15 Scheer B, Perel A, Pfeiffer UJ. **Clinical review: complications and risk factors of peripheral arterial catheters used for haemodynamic monitoring in anaesthesia and intensive care medicine.** *Crit Care.*2002;6(3):199-204.
- 16 Gu WJ, Wu XD, Wang F, Ma ZL, Gu XP. **Ultrasound Guidance Facilitates Radial Artery Catheterization: A Meta-analysis With Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials.** *Chest.*2016;149(1):166-79.
- 17 Magder SA. **The highs and lows of blood pressure: toward meaningful clinical targets in patients with shock.** *Crit Care Med.*2014;42(5):1241-51
- 18 Asfar P, Meziani F, Hamel JF, Grelon F, Megarbane B, et al. **High versus low blood-pressure target in patients with septic shock.** *N Engl J Med.*2014;370(17):1583-93.
- 19 Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, Butler AR, Alderson P, Smith AF, Roberts I. **Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people.** *Cochrane Database Syst Rev.*2018;3;8:CD000567.
- 20 Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, et al. **Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit: The SPLIT Randomized Clinical Trial.** *JAMA.*2015;314(16):1701-10.
- 21 Semler MW, Self WH, Wanderer JP et al. **Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults.** *N Engl J Med.*2018;378(9):829-839
- 22 Brown RM, Wang L, Coston TD, Krishnan NI, Casey JD, Wanderer JP. **Balanced Crystalloids Versus Saline in Sepsis: A Secondary Analysis of the SMART Trial.** *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Aug 27. doi: 10.1164/rccm.201903-0557OC. [Epub ahead of print]
- 23 Finfer S, Norton R, Bellomo R, Boyce N, et al. **The SAFE study: saline vs. albumin for fluid resuscitation in the critically ill.** *Vox Sang.* 2004;87 Suppl 2:123-31.
- 24 Patel A, Laffan MA, Waheed U, Brett SJ. **Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality.** *BMJ.*2014;349:g4561
- 25 Jiang L, Jiang S, Mao Zhang M, et al. **Albumin versus Other Fluids for Fluid Resuscitation in Patients with Sepsis: A Meta-Analysis.** *PLoS One.*2014;9(12):e114666.
- 26 Caironi P, Langer T, Gattinoni L. **Albumin in critically ill patients: the ideal colloid?** *Curr Opin Crit Care.* 2015;21(4):302-8
- 27 Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, et al. **Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock.** *N Engl J Med.*2014;370(15):1412-21.
- 28 Haase N, Perner A, Inkeri Hennings L, Siegemund M, Lauridsen B, Wetterslev M, Wetterslev J. **Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis.** *BMJ* 2013;346: f839
- 29 Moeller C, Fleischmann C, Thomas-Rueddel D, et al. **How safe is gelatin? A systematic review and meta-analysis of gelatin-containing plasma expanders vs crystalloids and albumin.** *J Crit Care.*2016;35:75-83.
- 30 Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A et al. **Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016.** *Intensive Care Med.*2017;43(3):304-377.

- 31 Monnet X, Marik P, Teboul JL. **Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis.** *Intensive Care Med.* 2016;42(12):1935-1947.
- 32 Cecconi M, Hofer C, Teboul JL, Pettila V, et al. **Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: A global inception cohort study.** *Intensive Care Med.* 2015;41(9):1529-37.
- 33 Teboul JL, Pinsky MR, Mercat A. **Estimating cardiac filling pressure in mechanically ventilated patients with hyperinflation.** *Crit Care Med.* 2000;28(11):3631-6.
- 34 Latini R, Caironi P, Masson S. **Cardiac dysfunction and circulating cardiac markers during sepsis.** *Minerva Anestesiologica.* 2016;82(6):697-710
- 35 Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, et al. **The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).** *JAMA.* 2016; 315(8):801-10
- 36 Avni T, Lador A, Lev S, Leibovici L, Paul M, Grossman A. **Vasopressors for the Treatment of Septic Shock: Systematic Review and Meta-Analysis.** *PLoS One.* 2015;10(8):e0129305
- 37 Bai X, Yu W, Ji W, Lin Z, et al. **Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock.** *Crit Care.* 2014;18(5):532.
- 38 Hamzaoui O, Jozwiak M, Geffriaud T, Sztrymf B et al. **Norepinephrine exerts an inotropic effect during the early phase of human septic shock.** *Br J Anaesth.* 2018;120(3):517-524.
- 39 Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa Tet al. **Early Use of Norepinephrine in Septic Shock Resuscitation (CENSER). A Randomized Trial.** *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(9):1097-1105.
- 40 Landry DW, Levin HR, Gallant EM, Ashton RC Jr, et al. **Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock.** *Circulation.* 1997;95(5):1122-5.
- 41 Patel BM, Chittock DR, Russell JA, Walley KR. **Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock.** *Anesthesiology.* 2002;96(3):576-82.
- 42 Dünser MW, Mayr AJ, Ulmer H, et al. **Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study.** *Circulation.* 2003;107(18):2313-9.
- 43 Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, Holmes CL. **Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock.** *N Engl J Med.* 2008;358(9):877-87
- 44 Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, Perkins GD, Cecconi M et al. **Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial.** *JAMA.* 2016;316(5):509-18.
- 45 Dünser MW, Mayr AJ, Tür A, Pajk W, Barbara F et al. **Ischemic skin lesions as a complication of continuous vasopressin infusion in catecholamine-resistant vasodilatory shock: incidence and risk factors.** *Crit Care Med.* 2003;31(5):1394-8.
- 46 Antonucci E, Fiaccadori E, Donadello K, Taccone FS, Franchi F, Scolletta S. **Myocardial depression in sepsis: from pathogenesis to clinical manifestations and treatment.** *J Crit Care.* 2014;29(4):500-11.
- 47 Guarracino F, Ferro B, Morelli A, Bertini P, Baldassarri R, Pinsky MR. **Ventriculoarterial decoupling in human septic shock.** *Crit Care.* 2014;18(2):R80
- 48 Sanfilippo F, Corredor C, Fletcher N, Landesberg G, Benedetto U, Foex P, Cecconi M. **Diastolic dysfunction and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis.** *Intensive Care Med.* 2015;41(6):1004-13.

### 5.5 Metodologia di sensibilizzazione sulla sepsi (A. Cortegiani)

Uno degli obiettivi primari della Surviving Sepsis Campaign (SSC) è stato, e continua a essere, “sensibilizzare sulla sepsi ed educare gli operatori sanitari”.<sup>[1]</sup> Dati di letteratura hanno evidenziato una stretta associazione fra la scarsa aderenza alle raccomandazioni di provata efficacia e l’outcome del paziente settico.<sup>[2-4]</sup> La scarsa conoscenza di questa complessa sindrome è uno dei principali fattori implicati,<sup>[5,6]</sup> La tematica della sepsi si presta bene ad interventi finalizzati a migliorarne la conoscenza da parte del personale sanitario poiché ad oggi sono disponibili definizioni standardizzate e Linee Guida (LG) internazionali che prevedono misure di intervento la cui applicazione è facilmente misurabile.<sup>[7,8]</sup>

#### Indicazione 6A

È indicato programmare un percorso formativo mirato alla sensibilizzazione e all’accrescimento delle conoscenze del personale sanitario sulle definizioni, riconoscimento e trattamento dei pazienti settici in ogni ospedale, in accordo con le istituzioni locali e/o regionali.

Numerosi studi, di cui molti prospettici multicentrici, hanno valutato l’efficacia d’interventi finalizzati a migliorare le conoscenze sugli interventi diagnostico-terapeutici (DT) di provata efficacia sia come singoli interventi in studio che come parte di programmi di miglioramento globale nella gestione dei pazienti settici considerando anche aspetti logistici e organizzativi.<sup>[6,9]</sup> L’evidenza è caratterizzata da una maggiore aderenza da parte del personale sanitario agli interventi DT raccomandati dalle LG SSC e da una riduzione della mortalità, nonostante la grande eterogeneità degli interventi studiati. La misura dell’effetto atteso deve sempre essere posto in relazione alle caratteristiche preesistenti del “setting” dove l’intervento viene implementato. Ad esempio, più basso è il livello pre-intervento di conoscenza sulla tematica “sepsi” e sulla applicabilità degli interventi DT nel proprio ospedale, maggiore potrà essere l’effetto di un intervento educativo mirato.<sup>[6]</sup>

Come è ormai ben noto la gestione del paziente settico è multidisciplinare e deve pertanto coinvolgere le diverse figure professionali, mediche e infermieristiche, potenzialmente implicate nell’iter diagnostico-terapeutico-assistenziale. Egualmente numerose sono le “aree dipartimentali” e non solo di cura, che giocano un ruolo fondamentale nella gestione dei pazienti settici (es. Pronto Soccorso, Terapia Intensiva, Aree di degenza Medica e Chirurgica, Malattie Infettive, Microbiologia, Radiologia, Farmacia).<sup>[8]</sup> A tale supporto la SSC, nelle raccomandazioni per l’implementazione delle LG, sottolinea l’importanza del coinvolgimento di chiunque intervenga direttamente o indirettamente nella gestione del paziente settico in ogni fase del programma.<sup>[1]</sup> In una larga parte degli studi, gli interventi educativi erano indirizzati non soltanto all’area critica ma anche al personale sanitario (medico ed infermieristico) dell’Area di Emergenza, di Degenza Medica e Chirurgica, di Malattie Infettive e delle Degenze Specialistiche. Un requisito fondamentale è rappresentato dal coinvolgimento attivo della Direzione ospedaliera per il supporto organizzativo-gestionale. Il modello organizzativo del programma educativo da noi proposto è quello piramidale, suggerito dalla SSC e frequentemente rappresentato nei vari studi.<sup>[1,6,11]</sup>

Le tappe del programma dovrebbero includere:

- A** la nomina di un coordinatore responsabile per ogni ospedale (“hospital champion”), responsabile della costituzione di un Gruppo Multidisciplinare Sepsis (GMS) composto da rappresentanti di tutte le discipline e dei servizi coinvolti oltre che dalla Direzione Ospedaliera (DO);
- B** la programmazione del percorso formativo e la stesura del programma da parte del GMS in accordo con la DO;



**C** una valutazione “pre-intervento” sull’aderenza agli interventi DT di provata efficacia, sulle criticità logistico-organizzative e sulle misure di outcome, ove possibile; questa valutazione dovrebbe rappresentare il punto di partenza per la scelta degli obiettivi del programma formativo e la definizione degli indicatori di efficacia.

I temi principali su cui disegnare il programma dovrebbero comprendere:

- 1 L’importanza della sepsi come causa di mortalità e morbilità;
- 2 L’importanza della tempestività diagnostica-terapeutica nella sindrome settica;
- 3 Il riconoscimento del paziente settico: i criteri di screening e di diagnosi.
- 4 Principi di gestione e trattamento secondo linee guida SSC, nella forma di bundles, adattate a un protocollo interno ospedaliero condiviso;
- 5 Principi di prevenzione delle infezioni nosocomiali.

Il programma dovrebbe essere disegnato in modo “circolare”, cioè seguendo l’approccio “Plan-Do-Study-Act”. Tale approccio deve prevedere una durata temporale precisa e step sequenziali di Pianificazione (Plan), attuazione (Do), valutazione dell’efficacia (Study), e modifica del programma sulla base dei dati di efficacia raccolti (Act). Dopo l’ultimo step, il programma potrà quindi essere nuovamente applicato secondo uno schema, appunto, “circolare”.

### Indicazione 6B

**Si suggerisce di rivolgere il programma di formazione e sensibilizzazione al più ampio numero possibile di medici ed infermieri dei reparti e servizi potenzialmente coinvolti nella gestione del paziente settico.**

**Data la scarsa evidenza a riguardo, il GdL ritiene ragionevole un target di personale formato da raggiungere che dovrebbe essere di almeno il 50% nelle degenze ordinarie, dell’80% nelle aree di emergenza e del 100% nelle Terapie Intensive.**

Un programma formativo circolare, come descritto in precedenza, con obiettivi e misure di efficacia prestabilite dovrebbe essere disegnato dal GMS e coordinato da un responsabile. In letteratura, diversi metodi e programmi formativi sono stati utilizzati a fini educativi con l’obiettivo di ottimizzare la gestione del paziente settico. La maggior parte di questi ha valutato l’effetto dell’intervento formativo/educazionale in termini di aderenza alle linee guida (“performance”) o di misure di outcome dei pazienti settici. È scarsa, invece, l’evidenza su confronti diretti tra metodiche formative diverse. Sulla base dei dati disponibili, l’approccio da preferire dovrebbe essere “multimodale”, costituito da più metodi propri dell’educazione dell’adulto.<sup>[1,6,11]</sup> Le lezioni frontali: sebbene possano essere considerate meno efficaci in un’era in cui la simulazione, la formazione on line e quella “problem based” sembrano prendere il sopravvento, queste hanno ancora un ruolo fondamentale da svolgere in questo particolare contesto. Infatti pur non essendo stato valutato un possibile impatto sull’outcome, le lezioni frontali sembrano migliorare significativamente l’apprendimento delle nozioni sulla gestione della sepsi ed il loro mantenimento nel tempo oltre a permettere una contestualizzazione degli interventi diagnostico-terapeutici-assistenziali proposti nella realtà locale grazie alla loro caratteristica di interattività. Le metodiche di formazione on line che a differenza delle lezioni frontali permettono un’interattività spesso limitata al “learning by doing” risultano molto utili per aggiornamenti formativi o per processi formativi costanti poiché permettono un utilizzo limitato di risorse e una grande versatilità d’impiego (utilizzo

a tempi non prestabiliti). La diffusione di materiale informativo standardizzato (cartaceo o digitale) è un metodo particolarmente efficace nel mantenere, una volta effettuata un'adeguata formazione, un buon livello di consapevolezza e di conoscenza. Da notare come alcune organizzazioni internazionali e organismi sanitari (SSC, NICE etc.) mettano a disposizione materiale informativo sulle varie tematiche: cliniche, gestionali e di implementazione della sepsi.<sup>1</sup> Qualora si preveda come riferimento l'utilizzo di materiale standard in lingua inglese, dovrebbe essere prevista la traduzione in lingua italiana per massimizzarne la diffusione. Egualmente andrebbe privilegiato l'utilizzo di materiale informativo in formato sintetico e/o facilmente accessibile in modo da essere agevolmente consultabile durante la pratica clinica in ogni reparto/momento (es. poster da parete, card da taschino). Il ricorso a discussioni chiuse tra colleghi ("workshops") sui vari ambiti di trattamento (es. antibiotico terapia, source control, ventilazione meccanica etc.) possono essere efficaci come metodica formativa di approfondimento, soprattutto se modulati in base al livello di conoscenza specifico dei partecipanti. La discussione di casi clinici rappresenta un ottimo strumento di revisione del processo di cura e grazie al coinvolgimento di tutte le figure professionali implicate, permette una revisione delle eventuali criticità del percorso di cura e/o di gestione e la proposta di strategie correttive condivise. L'audit clinico (un processo con cui i professionisti sanitari effettuano una revisione regolare e sistematica della propria pratica clinica e, dove necessario, la modificano) pur avendo un buon impatto educativo è soprattutto uno strumento di verifica e di miglioramento, dovrebbe essere utilizzato soprattutto in risposta a importanti criticità del percorso di cura e/o, data l'alta specificità delle risorse richieste (Risk Manager), in collaborazione con la DS per il raggiungimento di obiettivi strategici. La diffusione di articoli scientifici che propongono aggiornamenti inerenti il processo di cura e ritenuti significativi, dovrebbe sempre essere preceduta da una strategia di traduzione dei risultati proposti nella realtà locale da parte del GMS e da una successiva condivisione con il personale sanitario. Nonostante la scarsa evidenza a supporto, altre metodiche formative, quale ad esempio la simulazione ad alta fedeltà, potranno essere utili per affinare le abilità tecniche, cliniche e gestionali sulla gestione del paziente settico. Per tutte le metodiche formative proposte dovrebbe essere previsto un metodo di rilevamento del livello di gradimento/soddisfazione da parte del personale sanitario.<sup>[6]</sup>

### Indicazione 6C

**È suggerito effettuare un programma di formazione "multimodale" che preveda diverse tipologie formative quali lezioni frontali, discussioni chiuse mirate a specifici aspetti, discussioni di casi clinici ed e-learning. È suggerito prevedere la divulgazione di materiale informativo in lingua italiana e facilmente consultabile da tutti gli operatori e in tutti i reparti.**

I dati disponibili suggeriscono che la durata dell'effetto del programma formativo, e quindi il livello di conoscenza e dell'applicazione delle raccomandazioni, si modifica in maniera inversamente proporzionale al tempo intercorso dalla fine del ciclo formativo.<sup>[6]</sup> Le ragioni di questo fenomeno possono essere varie tra cui l'alto turnover del personale sanitario. Al termine del ciclo formativo dovrebbe essere previsto un programma di mantenimento di consapevolezza sulla sepsi. Gli strumenti proposti dal nostro GDL sono:

- A** la presenza di un Referente Sepsis per ogni unità operativa (UO) che rilevi le criticità locali nel percorso di cura, e mantenga, attraverso un confronto attivo, i contatti con il GMS esplicitando le eventuali esigenze formative;
- B** la programmazione di incontri schedulati (workshop, discussione di casi clinici e/o audit clinici) e periodici;



- C** formazione periodica on line. Accanto a questo la misura dell'efficacia del programma formativo rilevata mediante indicatori specifici dovrebbe aiutare a stabilire le successive esigenze formative e modulare il programma in base alle criticità. L'avanzamento del programma formativo può essere monitorato grazie alla compilazione di registri attestanti la partecipazione del personale formato all'interno delle aziende al fine di modularlo in base al turnover del personale sanitario. Inoltre, la sepsi è una tematica scientifica in costante evoluzione e importanti aggiornamenti vengono pubblicati frequentemente<sup>[17,18,19]</sup> e dovranno essere resi disponibili al personale sanitario.

### Indicazione 6D

**Si suggerisce di ripetere il programma di sensibilizzazione e formazione a tempi prestabiliti, a cadenza almeno biennale e di prevedere un programma di mantenimento. Esso andrebbe modulato sulla base dei risultati ottenuti, del feedback da parte dei partecipanti, di necessità interne all'ospedale o sulla base della disponibilità di nuove evidenze scientifiche. Si suggerisce di prevedere un registro del personale formato a livello aziendale, in costante aggiornamento.**

### Bibliografia

- 1 <http://www.survivingsepsis.org/Improvement>.
- 2 Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, Townsend SR, Schorr CA, Beale R, et al. **Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study.** Intensive Care Med. 2014 Nov;40(11):1623–33.
- 3 Djurkovic S, Baracaldo JC, Guerra JA, Sartorius J, Haupt MT. **A survey of clinicians addressing the approach to the management of severe sepsis and septic shock in the United States.** J Crit Care. 2010 Dec;25(4):658.e1–6.
- 4 van Zanten ARH, Brinkman S, Arbous MS, Abu-Hanna A, Levy MM, de Keizer NF. **Guideline bundles adherence and mortality in severe sepsis and septic shock.** Crit Care Med. 2014 Aug;42(8):1890–8.
- 5 Rubenfeld GD. **Translating clinical research into clinical practice in the intensive care unit: the central role of respiratory care.** Respiratory Care. 2004 Jul;49(7):837–43.
- 6 Ferrer R, Artigas A, Levy MM, Blanco J, Gonzalez-Diaz G, Garnacho-Montero J, et al. **Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain.** JAMA. 2008 May;299(19):2294–303.
- 7 Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. **The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).** JAMA. 2016 Feb;315(8):801–10.
- 8 Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. **Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016.** Intensive Care Med. 2017 Mar;43(3):304–77.

- 9 Damiani E, Donati A, Serafini G, Rinaldi L, Adrario E, Pelaia P, et al. **Effect of performance improvement programs on compliance with sepsis bundles and mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies.** *PLoS One.* 2015;10(5):e0125827.
- 10 Capuzzo M, Rambaldi M, Pinelli G, Campesato M, Pigna A, Zanello M, et al. **Hospital staff education on severe sepsis/septic shock and hospital mortality: an original hypothesis.** *BMC Anesthesiol.* 2012 Nov;12:28.
- 11 Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, et al. **The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis.** *Crit Care Med.* 2010 Feb;38(2):367-74.
- 12 Nguyen HM, Schiavoni A, Scott KD, Tanios MA. **Implementation of sepsis management guideline in a community-based teaching hospital - can education be potentially beneficial for septic patients?** *Int J Clin Pract.* 2012 Jul;66(7):705-10.
- 13 Noritomi DT, Ranzani OT, Monteiro MB, Ferreira EM, Santos SR, Leibel F, et al. **Implementation of a multifaceted sepsis education program in an emerging country setting: clinical outcomes and cost-effectiveness in a long-term follow-up study.** *Intensive Care Med.* 2014 Feb;40(2):182-91.
- 14 Shiramizo SCPL, Marra AR, Durao MS, Paes AT, Edmond MB, Pavao dos Santos OF. **Decreasing mortality in severe sepsis and septic shock patients by implementing a sepsis bundle in a hospital setting.** *PLoS One.* 2011;6(11):e26790.
- 15 Chen Y-C, Chang S-C, Pu C, Tang G-J. **The impact of nationwide education program on clinical practice in sepsis care and mortality of severe sepsis: a population-based study in Taiwan.** *PLoS One.* 2013;8(10):e77414.
- 16 Girardis M, Rinaldi L, Donno L, Marietta M, Codeluppi M, Marchegiano P, et al. **Effects on management and outcome of severe sepsis and septic shock patients admitted to the intensive care unit after implementation of a sepsis program: a pilot study.** *Crit Care.* 2009;13(5):R143.
- 17 Cannon CM, Holthaus CV, Zubrow MT, Posa P, Gunaga S, Kella V, et al. **The GENESIS project (GENERALized Early Sepsis Intervention Strategies): a multicenter quality improvement collaborative.** *J Intensive Care Med.* 2013 Nov;28(6):355-68.
- 18 Palleschi MT, Sirianni S, O'Connor N, Dunn D, Hasenau SM. **An interprofessional process to improve early identification and treatment for sepsis.** *J Healthc Qual.* 2014 Jul;36(4):23-31.
- 19 Abraham E. **New Definitions for Sepsis and Septic Shock: Continuing Evolution but With Much Still to Be Done.** *JAMA.* 2016 Feb;315(8):757-9.

### 5.6 Gestione ed aree di ricovero per il paziente settico

(G. Monti)

#### Indicazione 7A

- > In tutti i casi di sepsi è suggerita una valutazione dell'Anestesista-Rianimatore;
- > In tutti i casi di sepsi con  $\geq 1$  danno d'organo di gravità  $\geq 3$  (SOFA SCORE) (o delta SOFA  $\geq 2$  rispetto al basale) è suggerita la valutazione dell'Anestesista-Rianimatore;
- > In tutti i casi di shock settico è indicata una valutazione dell'Anestesista-Rianimatore;

Non sono ad oggi disponibili indicazioni precise sui criteri di valutazione del paziente settico da parte dell'Anestesista Rianimatore (AR); tuttavia diversi elementi di seguito riportati supportano la necessità di un percorso gestionale standardizzato per il paziente settico a rischio di deterioramento clinico che tenga conto dell'estrema eterogeneità organizzativa sul territorio nazionale (es. Rapid Response Team, strutture Hub and Spoke, etc.) e che consenta una gestione sicura ed efficace.

- A** In primis come sottolineato dalle nuove definizioni Sep-3 (in particolare dalla stratificazione del danno d'organo) la sepsi rappresenta una condizione a rischio di rapida evoluzione in cui il monitoraggio ed il supporto di una o più funzioni vitali possono rendersi fondamentali in un lasso di tempo molto ristretto in qualunque area di degenza ospedaliera (dal PS alla degenza medica/chirurgica) (M. Singer 2016).
- B** A questo si associa una mortalità che per i casi di sepsi con SOFA score uguale a 2 è pari al 10%, tasso che sale proporzionalmente con il numero e la gravità dei danni d'organo fino ai casi di shock settico in cui supera il 40-50% (M. Singer 2016).
- C** La mortalità sepsi correlata può addirittura essere superiore nei casi di sepsi ad insorgenza ospedaliera come evidenziato dai dati di letteratura (Page DB 2015).
- D** Egualmente la presenza di co-morbidità che condizionano una riserva funzionale ridotta rappresenta un fattore aggravante in termini di morbidità/mortalità spesso anche in risposta ai primi trattamenti (es. resuscitazione fluidica in IRC in ED) che determina la necessità di un monitoraggio clinico più avanzato.
- E** Nei casi di sepsi con  $\geq 1$  danno d'organo di grado moderato-severo (SOFA score 3-4) la gestione del conflitto d'organo (per es. resuscitazione fluidica in caso di permeabilizzazione polmonare) richiede anche nelle fasi precoci un monitoraggio clinico più avanzato e la presa in carico delle possibili complicanze (per es. necessità IOT/VAM etc) (Rhee C. 2019).
- F** La diagnostica della fonte settica (per es. BAL, sedazione per puntura lombare etc etc) e/o l'eradicazione della stessa ove necessario rappresentano spesso il trigger del deterioramento clinico in un quadro di meccanismi compensatori che caratterizzano le fasi precoci della sepsi in particolare in pazienti senza co-morbidità.
- G** Le alterazioni emodinamiche osservabili in corso di shock settico (ipo/ipervolemia, alterazione della contrattilità cardiaca, ipoperfusione e alterazione del microcircolo) richiedono un monitoraggio cardiovascolare semi-invasivo/invasivo in continuo integrato al monitoraggio delle altre disfunzioni d'organo (Cecconi M. 2015).

In considerazione di tali elementi si ritiene pertanto di suggerire una valutazione dell'AR in tutti i casi di sepsi e nei casi in cui il danno di uno o più organi sia di grado moderato-severo (SOFA score/organo 3-4 o delta SOFA  $\geq 2$ ); la valutazione dell'AR è invece indicata dal nostro GDL in tutti i casi di Shock Settico. La valutazione dell'AR ha l'obiettivo di:

- 1 prendere in carico l'allerta di un paziente a rischio evolutivo,
- 2 stratificarne il rischio,
- 3 "prendere in carico" il paziente quando necessario e definirne il percorso di cura/area di ricovero,
- 4 partecipare all'iter multidisciplinare di cura.

### Indicazione 7B

- > **In tutti i casi di sepsi con necessità di supporto respiratorio invasivo è indicato il ricovero in Terapia Intensiva;**
- > **In tutti i casi di sepsi con  $\geq 2$  danno d'organo (di cui il danno cardiovascolare e/o respiratorio con SOFA 3-4 o delta SOFA  $\geq 2$  rispetto al basale) è indicato il ricovero in Terapia Intensiva (o in unità in grado di gestire pazienti critici di livello 2- 3);**
- > **In tutti i casi di sepsi con necessità di uno stretto monitoraggio (ogni 1-2hr) e di periodiche rivalutazioni cliniche è indicato il ricovero in Terapia Intensiva (o in unità in grado di gestire pazienti critici di livello 2 o 3);**

Non sono ad oggi disponibili dei dati precisi sui criteri di ammissione in TI per i pazienti settici. L'unica eccezione è rappresentata dall'ultima versione (2016) delle "Linee Guida sull'ammissione, dimissione e triage delle Terapie Intensive" della Critical Care Medicine Society che suggerisce il ricovero in TI per i pazienti con sepsi (evidenza 2C) fornendo però come unico riferimento bibliografico uno studio di valutazione su pazienti settici con patologie ematologiche (Nantes JL 2016).

Pur non avendo a disposizione un valore cut off del SOFA score validato che sia predittivo di mortalità e di necessità di ricovero in TI nei pazienti settici alcuni elementi possono guidare la nostra indicazione al ricovero in TI (Ferreira FL 2001, Wang JY 2016, Raith EP 2017).

- A** Diversi studi valutano il contributo dello specifico danno d'organo sulla mortalità o sulla necessità di ricovero in area critica con risultati ad oggi non conclusivi (T.Gupta 2018); tuttavia gli studi più numerosi in termini di campione e metodologicamente più forti identificano il danno respiratorio, quello cardiovascolare e neurologico come i più predittivi di mortalità o degenza >3 giorni in TI (T.Gupta 2018, Raith EP 2017).
- B** Numerosi studi definiscono il potere predittivo del SOFA score anche fuori dall'area critica identificando il valore a 24 o 72 ore come maggiormente predittivo di mortalità o di necessità di ricovero in TI (Jones 2009);
- C** egualmente la variazione del SOFA score nel tempo si è dimostrata associata ad un incremento significativo di mortalità.

Tenendo in considerazione che l'area di ricovero deve sempre essere identificata sulla base delle necessità di monitoraggio e di supporto delle funzioni vitali in una condizione potenzialmente evolutiva è suggerito/indicato nelle situazioni sopra citate il ricovero in Terapia Intensiva o in Unità operative (UO) di livello 2-3 che in alcune realtà ospedaliere possono corrispondere a Terapie Semi-intensive o aree

di cure intermedie in base alle risorse (strutturali, umane e tecnologiche) e all'assetto organizzativo delle singole A.O. Per la definizione di UO di livello 2°-3° si rimanda alle Linee Guida sull'ammissione, dimissione e triage delle Terapie Intensive della Critical Care Medicine Society (**Tabella 7B**) (Nates J 2016).

**TABELLA 7B** DEFINIZIONE UNITÀ OPERATIVE DI 2°-3° LIVELLO

Livello	Tipologia di pazienti	Rapporto infermiere-paziente	Interventi
<b>Unità di terapia intensiva o 3° livello</b>	Paziente critico che necessita di monitoraggio orario e/o invasivo, es. monitoraggio continuo della pressione arteriosa	Da 1:1 a $\leq 1:2$	Interventi invasivi non applicabili altrove, es. drenaggio liquorale per ipertensione endocranica, ventilazione meccanica invasiva, ossigenazione extracorporea, contropulsazione aortica, dispositivi di assistenza ventricolare, terapia renale sostitutiva continua
<b>Unità intermedia o 2° livello<sup>a</sup></b>	Paziente instabile che necessita assistenza infermieristica, esami di laboratorio e/o monitoraggio ogni 2-4 h	$\leq 1:3$	Ventilazione non invasiva, infusione ev, o titolazione di farmaci vasodilatatori o antiaritmici
<b>Telemetria o 1° livello<sup>a</sup></b>	Paziente stabile che necessita di stretto monitoraggio elettrocardiografico per aritmie non maligne o esami di laboratorio ogni 2-4 ore. Questo tipo di unità ha scopo prevalentemente di monitoraggio	$\leq 1:4$	Infusione ev e titolazione di farmaci vasodilatatori o antiaritmici
<b>Unità intermedia o 2° livello<sup>a</sup></b>	Paziente stabile che richiede monitoraggio e valutazioni con frequenza superiore a 4 ore	$\leq 1:5$	Antibiotici ev, indagini di laboratorio e radiologiche, ecc.

<sup>a</sup> Se l'ospedale non dispone di questo livello assistenziale, il paziente dovrebbe ricevere il livello assistenziale superiore successivo



Ad oggi non sono disponibili evidenze di letteratura sui criteri di ammissione in Terapie Semi-intensive (TSI) per i pazienti settici. Questo elemento è complicato dal fatto che esiste un'estrema eterogeneità nei modelli organizzativi e di conseguenza dei livelli di cura delle TSI in relazione alle risorse disponibili, alle direttive regionali ed ospedaliere. In considerazione della rapida evolutività e della tempo-dipendenza della sindrome settica il ricovero in TSI o in altre aree di cura intermedie del paziente settico dovrebbe:

- 1 rispondere alle necessità del livello di cura del paziente in relazione alle risorse offerte dalla struttura;
- 2 i livelli di cura delle TSI e delle aree di cure intermedie devono essere ben definiti e condivisi localmente (PDTA aziendale),
- 3 essere condiviso fra Medico curante (PS/reparto) ed Anestesista Rianimatore. Tali indicazioni hanno l'obiettivo di definire l'area di cura più sicura ed efficace per ciascun paziente settico.

### Indicazione 7C

- > In tutti i casi di shock settico è indicato il ricovero in Terapia Intensiva (o in unità in grado di gestire pazienti critici di livello 2 o 3);
- > In tutti i casi di sepsi/shock settico ad elevata complessità per incompleto controllo/eradicazione della fonte settica (per necessità di competenze "ultra specialistiche" e/o trattamenti specifici) è suggerito considerare il trasferimento presso ospedali che possano offrire tali competenze.

### Indicazione 7D

- > Le indicazioni/suggerimenti proposti devono in tutti casi tenere conto dei principi di appropriatezza delle cure e di proporzionalità del trattamento del paziente settico.

### Bibliografia

- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. **The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).** *JAMA.* 2016 Feb;315(8):801-10.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. **Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016.** *Intensive Care Med.* 2017 Mar;43(3):304-77.
- Page DB, Donnelly JP, Wang HE. **Community-, healthcare-, and hospital-acquired severe sepsis hospitalizations in the University Health System Consortium.** *Crit Care Med.* 2015;43(9):1945-1951.
- Chanu Rhee, MD, MPH<sup>[1,2]</sup> for the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). **Underlying Causes, and Preventability of Sepsis-Associated Mortality in US Acute Care Hospitals.** *JAMA Netw Open.* 2019;2(2):e187571;
- Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale RJ, Bakker J, Hofer C, et al. **Consensus on Circulatory Shock and Hemodynamic Monitoring. Task Force of the European Society of Intensive Care Medicine.** *Intensive Care Med* 2014;40:1795-815;
- Nates Joseph L, Nunnally Mark, Kleinpell Ruth et al. **ICU Admission, Discharge, and Triage Guidelines: A Framework to Enhance Clinical Operations, Development of Institutional Policies, and Further Research Critical Care Medicine 2016,** 44(8):1553-1602;
- Flavio Lopes Ferreira, Daliana Peres Bota, Annette Bross, et al. **Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients.** *JAMA.* 2001;286(14):1754-1758.

Wang JY <sup>[1]</sup>, Chen YX <sup>[2]</sup>, Guo SB <sup>[3]</sup>, Mei X <sup>[4]</sup>, Yang P <sup>[5]</sup>. **Predictive performance of quick Sepsis-related Organ Failure Assessment for mortality and ICU admission in patients with infection at the ED.** Am J Emerg Med. 2016 Sep;34(9):1788-93.

Raith EP1, Udy AA2, Bailey M3, McGloughlin S4, MacIsaac C5, Bellomo R6, Pilcher DV. **Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults with Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit.** JAMA. 2017 Jan 17;317(3):290-300;

Gupta T <sup>[1]</sup>, Puskarich MA <sup>[2]</sup>, DeVos E <sup>[1]</sup>, Javed A <sup>[3]</sup>, Smotherman C <sup>[4]</sup>, Sterling SA <sup>[2]</sup>, Wang HE <sup>[5]</sup>, Moore FA <sup>[6]</sup>, Jones AE <sup>[2]</sup>, Guirgis FW. **Sequential Organ Failure Assessment Component Score Prediction of In-hospital Mortality From Sepsis.** J Intensive Care Med. 2018

Jones AE, Trzeciak S, Kline JA. **The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation.** Crit Care Med. 2009 May;37(5):1649-54;

### 5.7 Livelli minimi assistenziali per la gestione del paziente settico (M. Girardis)

La corretta gestione del paziente con sepsi e shock settico richiede di attuare in modo tempestivo (entro poche ore) e completo un iter diagnostico e terapeutico che include esami radiologici, laboratoristici e microbiologici, procedure interventistiche chirurgiche, endoscopiche e/o radiologiche, e un'assistenza avanzata per insufficienza d'organo, spesso multipla. L'appropriata gestione nei tempi e nei modi del controllo della terapia antibiotica, della sorgente d'infezione, della diagnostica microbiologica e delle insufficienze d'organo è stato dimostrato ridurre la mortalità relata alla sepsi/shock settico e le complicanze severe come lo sviluppo di ulteriori e nuove disfunzioni d'organo e le infezioni secondarie da germi difficili [1-4].

#### INDICAZIONE 7E

**Nella gestione del paziente con sepsi, ed in particolare con shock settico, è suggerita la disponibilità di competenze specialistiche e di dotazioni strutturali presenti o attuabili in breve tempo, in funzione della gravità del paziente in analogia a quanto già attuato e dimostrato efficace per altre patologie tempo dipendente.** I livelli minimi assistenziali suggeriti dal GDL per la gestione di questi pazienti sono riassunti nella seguente tabella:

**TABELLA 7E Livelli minimi assistenziali per la gestione del paziente settico**

INTERVENTO	Sepsi con disfunzione 1-2 organi	Sepsi con disfunzione > 2 organi e shock settico	Note
Esami ematochimici includenti almeno Lattato, Emogasanalisi, Emocromo, Bilirubina, Creatinina, PTT/ aPTT/d-dimero	Indicato 24/24h	Indicato 24/24h	Con esiti entro 30-90 min
Marker infezioni (e.g PCR, PCT)	Suggerito	Suggerito	Per valutazione decorso clinico ed antibiotico terapia
Emocoltura prelievo e immediata incubazione	Indicato 24/24h	Indicato 24/24h	



<b>Liquor analisi chimico-fisica</b>	Indicato 24/24h	Indicato 24/24h	meningite con esiti entro 30-60 min
<b>Percorso fast microbiology per emocoltura e liquor</b>	Suggerito	Suggerito	
<b>Antibiotico terapia DEA</b>	Suggerito	Indicato	
<b>Programma di infection control e stewardship antibiotica</b>	Indicato	Indicato	
<b>Esami radiologici di secondo livello (i.e. TC e angioTC)</b>	Suggerito 24/24h, indicato 12h/24h	Indicato 24/24h	
<b>Chirurgia Generale e specialistica (e.g. ortopedia, ORL)</b>	Suggerito 24/24h con consulto entro 60 min	Indicato 24/24h con consulto entro 60 min	Urgenza/ emergenza in caso di ascessi cervicali, mediastiniti, fascite, peritonite secondaria/ ospedaliera.
<b>Interventistica Radiologica</b>	Suggerito con consulto entro 1-6H	Indicato con consulto entro 1-6H	Ascessi o raccolte non drenabili chirurgicamente
<b>Interventistica Endoscopica</b>	Suggerito con consulto entro 1-6H	Indicato con consulto entro 1-6H	Infezioni con ostruzione delle vie biliari/ pancreatiche
<b>Terapia Intensiva con medico Anestesista/ Rianimatore con monitoraggio emodinamico di secondo livello e supporto extracorporeo funzioni organo</b>	Suggerito	Indicato	Se indicazione a trattamento intensivo

### Bibliografia

- 1 Ferrer R, Artigas A, Levy MM, Blanco J, González-Díaz G, Garnacho-Montero J, Ibáñez J, Palencia E, Quintana M, Torre-Prados MV de la: **Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain.** JAMA J Am Med Assoc 2008; 299:2294–303;
- 2 Damiani E, Donati A, Serafini G, Rinaldi L, Adrario E, Pelaia P, Busani S, Girardis M: **Effect of performance improvement programs on compliance with sepsis bundles and mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies.** PLoS One 2015; 10:e0125827;
- 3 Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, Schorr C, Artigas A, Ramsay G, Beale R, Parker MM, Gerlach H, Reinhart K, Silva E, Harvey M, Regan S, Angus DC, Surviving Sepsis Campaign: **The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis.** Crit Care Med 2010; 38:367–74;
- 4 Rhodes A, Phillips G, Beale R, Cecconi M, Chiche JD, De Backer D, Divatia J, Du B, Evans L, Ferrer R, Girardis M, Koulenti D, Machado F, Simpson SQ, Tan CC, Wittebole X, Levy M: **The Surviving Sepsis Campaign bundles and outcome: results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis (the IMPReSS study).** Intensive Care Med 2015; 41:1620–8;



### Sepsi e Covid-19

(D. Pasero)

#### Introduzione

A Dicembre 2019, una grave patologia respiratoria, causata da un nuovo coronavirus, viene descritta per la prima volta nella città di Wuhan, provincia di Hubei in Cina<sup>1</sup>. Questo nuovo coronavirus è stato classificato come *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2), dall' "International Committee on Taxonomy of Virus" (ICTV) ed è principalmente causa del danno polmonare, che si presenta come polmonite interstiziale<sup>[2-6]</sup>.

Sulla base dei dati provenienti da Wuhan, una quota di pazienti ospedalizzati, compresa tra il 15% e il 20%, evolve verso una fase critica, con sviluppo di insufficienza respiratoria acuta grave, che richiede supporto ventilatorio. Una minima percentuale (3%) evolve ulteriormente verso un quadro di ipossia refrattaria che nei casi descritti ha richiesto il supporto con *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO)<sup>[5,7,8]</sup>.

Le indicazioni per la gestione dell'insufficienza respiratoria acuta grave dovuta all'infezione di SARS-CoV-2 derivano dai dati e dall'esperienza della gestione della SARS. La sindrome associata all'infezione del nuovo coronavirus è stata ri-denominata dall'OMS come "Corona Virus Disease" (COVID-19) ([https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1)).

La trasmissione avviene prevalentemente per via aerea e può persistere a lungo nell'ambiente, pertanto il paziente affetto da SARS-CoV-2 che necessita di cure intensive deve essere gestito in locali in cui sia garantita la pressione negativa, dove il personale sanitario viene addestrato all'uso dei dispositivi di protezione individuale (DPI). Ogni centro dovrebbe individuare un'area idonea per gestire la criticità.

Nella pratica clinica, in molti casi gravi affetti da COVID-19, sono stati osservati quadri di shock, associati ad acidosi metabolica, alterazione della funzione epatica e renale in associazione al grave danno polmonare. Le caratteristiche cliniche di questi pazienti corrispondevano ai criteri diagnostici per la sepsi e lo shock settico secondo la recente definizione di Sepsis-3. Nelle fasi iniziali della malattia, i campioni biologici di sangue e basse vie respiratorie risultavano negativi per infezioni batteriche e fungine nel 76% dei casi, tanto da ipotizzare una definizione di sepsi virale che descrivesse meglio il quadro clinico e il suo trattamento<sup>[9]</sup>. D'altra parte recenti dati di letteratura hanno dimostrato che più del 50% dei pazienti critici affetti da Covid-19 sviluppa un'infezione durante la degenza in TI e che più della metà di questi pazienti muore con una co-infezione in atto.

**L'obiettivo di questo capitolo è dunque:**

**A uniformare i processi di diagnosi e di trattamento del COVID-19 definibile come "sepsi virale";**

**B uniformare i processi di diagnosi e trattamento delle co-infezioni spesso responsabili di quadri di sepsi/shock settico associati a COVID-19.**

#### Indicazione 8A

Raccolta del materiale biologico per la diagnosi e le indagini di laboratorio

- > È indicato testare qualsiasi paziente sospetto per l'infezione da SARS-CoV-2 utilizzando un test molecolare.
- > È indicato eseguire in tutti i pazienti sospetti per l'infezione da SARS-CoV-2, in una prima fase,

**la raccolta di campioni dalle ALTE vie respiratorie (URT): tamponi naso- e oro-faringei. In caso di sospetto permanente, nonostante un URT negativo, eseguire raccolta di un campione delle BASSE vie respiratorie (LRT): sputo non indotto o tracheo- aspirato (o BAL) nei pazienti ventilati.**

La raccolta di tutti i campioni delle vie respiratorie è da ritenersi una procedura generante aerosol, per cui richiede il livello di protezione del personale sanitario previsto dalla normativa. In particolare si pongono indicazioni ristrette all'esecuzione del BAL, per l'elevato rischio di aerosolizzazione connesso alla procedura. Nei pazienti ospedalizzati con infezione da SARS-CoV-2 confermato, i campioni di URT e LRT dovrebbero essere ripetuti per valutare la clearance della carica virale e la negativizzazione del test, con una frequenza che dipende dalle risorse e dalle caratteristiche epidemiche locali (<https://www.who.int/publicationsdetail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>).

### Indicazione 8B

**È suggerito effettuare in tutti i pazienti con sospetta o certa diagnosi di COVID-19 il test rapido per la ricerca degli antigeni urinari dello Pneumococco e della Legionella, la PCR su siero per patogeni atipici (Legionella, Mycoplasma e Chlamydia) e l'esame colturale del broncoaspirato per aerobi/anaerobi. È indicata in tutti i pazienti con sospetta o certa diagnosi di COVID-19 l'esecuzione di 2 set di emocolture il prima possibile e in ogni caso prima di iniziare un'eventuale terapia antibiotica.**

Lo scopo delle indagini microbiologiche è fornire gli strumenti per una diagnosi differenziale con polmoniti da altra natura/origine e la diagnosi di eventuali co-infezioni al momento della nuova diagnosi di COVID-19.

### Indicazione 8C

#### Terapia antibiotica empirica

**In tutti i pazienti con nuova diagnosi di COVID-19 è indicato non iniziare una terapia antibiotica empirica ad ampio spettro nelle fasi iniziali della malattia, in assenza di forte sospetto di una co-infezione di origine batterica.**

**In tutti i pazienti con nuova diagnosi di COVID-19 si suggerisce la sospensione di una eventuale terapia antibiotica in atto in assenza di una conferma microbiologica e/o clinica suggestiva di co-infezione batterica.**

**In tutti i pazienti con nuova diagnosi di COVID-19 è indicato iniziare una terapia antibiotica empirica solo in presenza di un forte sospetto clinico di co-infezione; si suggerisce in particolare nelle prime fasi di malattia una copertura verso i batteri gram positivi (*Streptococchi e Stafilococchi*).**

La manifestazione clinica del paziente affetto da COVID-19 è quella di una sepsi, in questo caso virale, che nel paziente critico solitamente si presenta con una o più insufficienze d'organo e spesso febbre elevata non responsiva a trattamenti antipiretici. In questi casi il danno d'organo è conseguente alla tempesta citochinica, più che al danno diretto di SARS-CoV-2. Questo quadro induce frequentemente ad iniziare, al momento della diagnosi (nuova diagnosi), una terapia antibiotica ad ampio spettro, che solo in caso di forte sospetto clinico di co-infezione risulta plausibile.

Lo scopo di questa indicazione è quello di evitare un sovra trattamento con molecole ad ampio spettro, che possano portare alla selezione/colonizzazione con germi MDR/XDR.

Come nelle altre forme influenzali o polmoniti di origine virale, il paziente affetto da COVID-19 potrebbe

essere, in particolare nelle prime fasi di malattia, più esposto ad un'infezione da Gram positivi, soprattutto a partenza polmonare; pertanto se al momento della diagnosi vi è il forte sospetto clinico di co-infezione in assenza di dati microbiologici (per es. in caso di rialzo di PCT/nuovo addensamento), si suggerisce l'associazione con una molecola efficace contro *Streptococchi* e *Stafilococchi*, come ad esempio ceftriaxone con l'eventuale associazione di azitromicina.

### Indicazione 8D

**In tutti i pazienti con diagnosi di COVID-19 si suggerisce di considerare il rischio di co-infezioni sviluppate durante la degenza: si suggerisce pertanto di effettuare una stretta sorveglianza microbiologica durante il ricovero (tamponi/colture di sorveglianza mono o bisettimanali).**

**In tutti i pazienti con diagnosi di COVID-19 a cui si associa una severa linfocitopenia si suggerisce di considerare il rischio di co-infezioni da germi opportunisti: in tal caso è opportuno effettuare una stretta sorveglianza microbiologica mantenendo il monitoraggio dei livelli di linfocitopenia.**

Nella sepsi virale da COVID-19, a differenza di quella di origine batterica, il paziente presenta più spesso una severa linfopenia, principalmente delle cellule T (CD4+ e CD8+); tipicamente l'incremento del rapporto neutrofili/linfociti in questi pazienti si associa ad una maggior gravità del quadro clinico e ad una prognosi peggiore. Questo meccanismo di disregolazione della risposta immune potrebbe essere responsabile dell'esposizione dell'ospite ad un maggior rischio di infezioni opportunistiche; è pertanto di fondamentale importanza effettuare in questi pazienti una più stretta sorveglianza microbiologica e un monitoraggio dell'assetto immunitario (livelli di CD4 e CD8 nel tempo).

### Indicazione 8E

#### Rianimazione

**In tutti i pazienti con diagnosi di COVID-19 si suggerisce un uso conservativo nella somministrazione dei fluidi in assenza di segni di shock.**

Una rianimazione fluidica "aggressiva" nei pazienti con insufficienza respiratoria acuta in corso di COVID-19 potrebbe peggiorare l'ossigenazione a causa dell'elevata permeabilità polmonare che li caratterizza; questo scenario riveste particolare importanza nei contesti in cui la disponibilità della ventilazione meccanica sia limitata.

Ad oggi in letteratura in questa tipologia di pazienti non vi sono evidenze che supportino l'utilizzo di una dose standardizzata di fluidi in caso di ipotensione/ipoperfusione sepsi correlata. È pertanto suggerito dal nostro GDL una strategia di rianimazione fluidica che preveda una modalità di somministrazione di fluidi basata sulle necessità cliniche osservate nel singolo paziente, ossia una "dose personalizzata", piuttosto che una dose minima "one-fit-all" come invece raccomandato dalle LG della SSC, in particolare in questa categoria di pazienti ad alto rischio di scarsa tolleranza al carico volemico. La modalità proposta prevede l'utilizzo di uno o più boli di fluidi di piccoli volumi (50-500 ml di cristalloidi in 15-30 minuti), eventualmente ripetibili sulla base di una valutazione clinica della risposta e del rapporto rischio-beneficio in attesa di dati di letteratura che supportino una definizione chiara della dose ottimale. Il target di risposta clinica dovrebbe essere una pressione media sistemica superiore (PAM) a 65 mmHg, una diuresi > 0,5ml/kg/h, un miglioramento della marezza cutanea, il refilling capillare <2 sec e la riduzione dei lattati < 2 mmol/L. In caso di mancata risposta o in presenza di segni di sovraccarico di volume (per es. distensione delle giugulari, rumori umidi all'auscultazione, segni di sovraccarico o edema polmonare all'imaging, peggioramento dell'ossigenazione, distensione e non collassabilità della

vena cava inferiore all'indagine ecografica), è suggerito ridurre o sospendere la somministrazione di fluidi.

### Indicazione 8F

- > **In caso di persistenza di ipoperfusione/ipotensione è indicata la somministrazione contemporanea di vasopressori (noradrenalina come farmaco di 1° scelta) con l'obiettivo di mantenere una PAM > 65 mmHg e ridurre i segni di ipoperfusione, inclusa la riduzione dei lattati < 2 mmol/L.**

Anche in questo caso come nelle LG della SSC, l'inizio della noradrenalina dovrebbe essere precoce (entro la prima ora) ed in contemporanea alla resuscitazione fluidica. Non essendoci ad oggi un'evidenza diretta in questa tipologia di pazienti, ci si basa sull'evidenza nella gestione dello shock settico derivante da infezione batterica e pertanto si rimanda al Capitolo 5 dedicato alla resuscitazione e monitoraggio emodinamico.

### Indicazione 8G

**Nel caso lo shock sia refrattario all'incremento della noradrenalina, si suggerisce l'associazione con la vasopressina (fino a 0.03 U/min), come secondo agente vasopressore.**

Anche su questo punto non ci sono evidenze dirette, ma si rimanda alle indicazioni del Capitolo 5 dedicate alla resuscitazione e monitoraggio emodinamico in accordo con quanto riportato dalle LG SSC (Guidelines 2017; SSC\_ICM2020).

### Indicazione 8H

**Nel caso persista ipotensione, refrattaria all'incremento dei vasopressori, associato a segni di ipoperfusione, è suggerito un monitoraggio emodinamico avanzato per la valutazione della funzione cardiaca per valutare l'eventuale necessità di un farmaco inotropo oltre al monitoraggio della ScvO<sub>2</sub> e dei lattati.**

Nei pazienti affetti da COVID-19 è stato descritto un danno miocardico che potrebbe essere conseguente ad un meccanismo diretto tipo miocardite virale o stress miocardiopatico o più verosimilmente legato alla tempesta citochinica associata all'infezione virale. Da uno studio cinese su 138 casi affetti da COVID-19, circa il 20% dei pazienti ricoverati in TI, presentavano livelli elevati di troponina T, con alterazioni ECG e ecocardiografiche; fra questi i pazienti deceduti presentavano livelli significativamente più elevati di troponina T, ma anche di D-dimero, di ferritina, IL-6 e LDH, ipotizzando un danno mediato dalla tempesta citochinica che caratterizza le forme più gravi di Covid-19. **Nei pazienti affetti da COVID-19 è comunque suggerito il monitoraggio dei biomarcatori di danno miocardico (troponina T), come di scompenso (NT-proBNP), oltre che una valutazione ecocardiografica, al fine di rafforzare l'indicazione all'eventuale necessità di un supporto inotropo, solitamente dobutamina come farmaco di 1° scelta.**

### Indicazione 8I

- > **In caso di shock refrattario all'incremento di vasopressori e in assenza di una disfunzione cardiaca si suggerisce la somministrazione di idrocortisone 200mg/die, come terapia "shock reversal".**

Ad oggi non sono disponibili dati in merito nei pazienti affetti da COVID-19, ma per tale indicazione si fa riferimento al Capitolo 5 sulla rianimazione e monitoraggio emodinamico nel paziente non COVID con diagnosi di shock settico.

### Indicazione 8L

#### Biomarcatori

- > **È suggerito il monitoraggio della procalcitonina e della PCR soprattutto nelle prime fasi per valutare l'eventuale associazione di una terapia antibiotica empirica ad ampio spettro.**

Nei pazienti affetti da COVID-19 il monitoraggio della procalcitonina può essere particolarmente utile per la diagnosi di co-infezioni batteriche e per definire la durata e la sospensione della antibiotica.

### Indicazione 8M

#### Terapia anticoagulante

**Nei pazienti affetti da COVID-19 è indicata la somministrazione di eparina a basso peso molecolare; è suggerita la dose di 100 U/kg/die (per pazienti fino a 80 kg, 4000 U/12h; tra 80 e 120kg 6000U/12h).**

Nei pazienti affetti da COVID-19, ed in particolare in quelli più gravi, è stato osservato un incremento delle complicanze di tipo trombotico e/o tromboembolico con evidenza, soprattutto autoptica, di lesioni di tipo microtrombotico in diversi distretti. **Si suggerisce pertanto il monitoraggio ecodoppler degli arti inferiori e in caso di evidenza di trombosi venosa profonda o tromboembolia polmonare è indicata la somministrazione di eparina non frazionata con monitoraggio emocoagulativo.** In caso di paziente critico a rischio di sanguinamento o in caso di insufficienza renale, per una maggior maneggevolezza dell'anticoagulazione si può optare per l'uso dell'eparina sodica non frazionata endovenosa in infusione continua, mantenendo un intervallo di aPTT ratio tra 1,5-1,8.

### Indicazione 8N

#### Uso dei corticosteroidi

**In tutti i pazienti affetti da COVID-19 con "forme gravi e critiche" è indicata la somministrazione di Desametasone 6 mg/die (ev o po) per 7-10 giorni.**

(<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>).

Queste raccomandazioni si basano sui dati provenienti da 8 trial randomizzati e controllati e due meta-analisi. Si suggerisce la somministrazione di molecole e dosaggi diversi solo all'interno di studi clinici registrati. In caso di quadri polmonari complessi che evolvono verso l'ARDS grave, si può valutare la somministrazione di dosaggi più elevati di metilprednisolone.



### Bibliografia

- 1 Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. **A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China**, 2019. *N Engl J Med* 2020;382(8):727-33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017 [published Online First: 2020/01/25]
- 2 Shan C, Yao YF, Yang XL, et al. **Infection with novel coronavirus (SARS-CoV-2) causes pneumonia in Rhesus macaques**. *Cell Res* 2020;30(8):670-77. doi: 10.1038/s41422-020-0364-z [published Online First: 2020/07/09]
- 3 Chen H, Zou TH, Xuan B, et al. **Single cell transcriptome revealed SARS-CoV-2 entry genes enriched in colon tissues and associated with coronavirus infection and cytokine production**. *Signal Transduct Target Ther* 2020;5(1):121. doi: 10.1038/s41392-020-00237-0 [published Online First: 2020/07/10]
- 4 Chu H, Chan JF, Wang Y, et al. **Comparative replication and immune activation profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in human lungs: an ex vivo study with implications for the pathogenesis of COVID-19**. *Clin Infect Dis* 2020 doi: 10.1093/cid/ciaa410 [published Online First: 2020/04/10]
- 5 Grasselli G, Greco M, Zanella A, et al. **Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy**. *JAMA Intern Med* 2020 doi: 10.1001/jamainternmed.2020.3539 [published Online First: 2020/07/16]
- 6 Li Q, Guan X, Wu P, et al. **Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia**. *N Engl J Med* 2020;382(13):1199-207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316 [published Online First: 2020/01/30]
- 7 Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. **Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy**. *JAMA* 2020 doi: 10.1001/jama.2020.5394 [published Online First: 2020/04/07]
- 8 Grasselli G, Tonetti T, Protti A, et al. **Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study**. *Lancet Respir Med* 2020 doi: 10.1016/S2213-2600(20)30370-2 [published Online First: 2020/08/31]
- 9 Li H, Liu L, Zhang D, et al. **SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses**. *Lancet* 2020;395(10235):1517-20. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X [published Online First: 2020/04/21]