

**“RICONOSCIMENTO E GESTIONE PRECOCE DELLA SEPSI E DELLO SHOCK SETTICO
NELLE UU.OO. MECAU DELL’ASL BT. ADOZIONE PROCEDURA OPERATIVA”**

REV	DATA	REDATTO	VERIFICATO
0	Sett. 2019	<p align="center">F.to Dott. Giuseppe Dipaola Dirigente Medico MeCAU P.O. Barletta proponente</p> <p align="center">F.to Dott. Sergio Carbonara Direttore UOC Malattie Infettive P.O. Bisceglie</p> <p align="center">F.to Dott. Luigi Ceci Direttore Medico UOC Patologia Cl. e Microbiologia</p> <p align="center">F.to Dott. Luigi Castorani Dirigente Medico MeCAU P.O. Barletta</p> <p align="center">F.to Dott.ssa Sara Sblano Dirigente Medico U.O.S.V.D. Rischio Clinico</p> <p align="center">F.to Dott.ssa Mara Masullo Dirigente Responsabile U.O.S.V.D. Rischio Clinico</p> <p align="center">F.to Dott. Ruggero Losappio Dirigente Medico UOC Mal. Infettive P.O. Bisceglie</p> <p align="center">F.to Dott. Giuseppe Mennea Dirigente Medico UOC Medicina Interna P.O. Andria</p> <p align="center">F.to Dott. Nicolò de Gennaro Dirigente Medico UOC Mal. Infettive P.O. Bisceglie</p> <p align="center">F.to Dott. Giulio Paradiso Ref. Inf. Rete Rischio Clinico</p>	<p align="center">F.to Dott. Giuseppe Cataldi Direttore Dipartimento Area Intensiva e delle Emergenze</p> <p align="center">F.to Dott. Francesco Giuseppe Doronzo Direttore Dipartimento Ospedaliero</p> <p align="center">F.to Dott. Tommaso Scarabino Direttore Dipartimento Immagini e Diagnostica</p> <p align="center">F.to Dott. Giuseppe Bartucci Direttore Direttore Dipartimento Area Medica</p>

Condivisa con i Direttori Medici PP.OO., i Direttori/Responsabili dei Laboratorio Analisi, i Direttori/Responsabili MeCAU, i Direttori/Responsabili Anestesia e Rianimazione, i Coordinatori Infermieristici MeCAU.

<u>Indice</u>	<i>pag.</i>
1. Introduzione	3
2. Scopo	4
3. Applicabilità e responsabilità	4
4. Definizioni	5
5. Descrizione delle attività	6
5.1 Individuazione dei pazienti con sepsi	6
5.2 Score di disfunzione d'organo e sistemi di allerta e monitoraggio del paziente settico	8
5.3 "Sepsis six"	10
5.4 Pannello degli esami di laboratorio in caso di sospetta sepsi. Il significato diagnostico dei lattati.	11
5.5 Emocolture ed altri esami colturali	12
5.6 Antibiotico terapia empirica di prima linea	12
5.7 Schemi di terapia antibiotica empirica	15
5.8 Diagnostica per immagini ed ecografia bedside (PoCUS)	15
5.9 Reintegro volemico	16
5.10 Somministrazione di Noradrenalina, Dopamina e Dobutamina	16
5.11 Diagramma di flusso operativo	17
6. Scelta del reparto di gestione del paziente e chiusura della relazione di Pronto Soccorso	18
7. Indicatori dell'attività	18
8. Bibliografia	19
ALLEGATO 1 - Modalità corretta esecuzione delle emocolture	21
ALLEGATO 2 - Schemi di terapia antibiotica empirica	23
ALLEGATO 3 - Posologia antimicrobici, adeguamento in base alla funzionalità renale, note di diluizione, infusione e di monitoraggio della tossicità	34
ALLEGATO 4 – SOFA Score	43

1. Introduzione

La sepsi è una sindrome disfunzionale e generalizzata dell'organismo in risposta ad un processo infettivo. La sepsi si caratterizza per una rapida evolutività ed è gravata da un'elevata mortalità se non riconosciuta e trattata adeguatamente. Il suo precoce riconoscimento è momento cardine per il successivo outcome dei pazienti. Numerosi studi clinici, infatti, hanno dimostrato che la tempestiva identificazione dei pazienti con sepsi ed il conseguente rapido avvio degli stessi ad un trattamento adeguato ha un impatto significativo sulla sopravvivenza^{1,2} e sulla morbilità. L'incidenza stimata della sepsi a livello mondiale supera i 270 casi per 100.000 abitanti/anno e si associa ad un tasso di mortalità molto elevato (in caso di shock settico la mortalità è stimata pari a 40-70 %). In Europa, l'incidenza si attesta intorno ai 90 casi/100.000 abitanti/anno con un tasso di mortalità compreso tra il 20 e il 40 %. In Italia la mortalità si attesta, attualmente, intorno al 40 %. Nei prossimi anni l'incidenza della sepsi è destinata, progressivamente, ad aumentare (maggiore fragilità della popolazione, prolungamento attesa di vita, maggiore sopravvivenza per malattie croniche e neoplastiche, maggior impiego di immunosoppressori e antibiotici, maggiore ricorso a devices invasivi). Proprio alla luce della predetta considerazione, occorre che, all'interno delle strutture sanitarie, si proceda con interventi mirati finalizzati alla definizione degli steps comportamentali, organizzativi e operativi utili alla gestione di questi casi. Fin dal 2001 Rivers ha dimostrato l'importanza e l'efficacia di disporre di un protocollo di gestione precoce della sepsi nelle UU.OO. MeCAU. Tale approccio è stato stressato anche nelle linee guida della "Surviving Sepsis Campaign" (di seguito SSC) che nel 2016³ ha proposto protocolli di gestione più semplici, basati principalmente sul giudizio clinico per far porre l'attenzione, proprio, agli aspetti legati alla disfunzione d'organo sepsi correlata, vero elemento caratterizzante della sepsi; inoltre, sono stati inizialmente proposti il SOFA score ed il qSOFA score come criteri diagnostici per la sua identificazione. Nell'ultimo aggiornamento delle linee guida della SSC, pubblicato nel 2017, sono state prodotte ulteriori indicazioni in materia di diagnosi e gestione della sepsi includendo come nuovo score valutativo il NEWS. I punti salienti per la corretta gestione della sepsi, così come identificati dalla SSC nel 2017, sono:

- identificazioni precoce della sepsi;
- misurazione dei lattati;
- esecuzione degli esami colturali prima della somministrazione antibiotica;
- somministrazione di una terapia antibiotica empirica appropriata quanto più precocemente possibile (entro 1 ora dalla diagnosi);
- gestione precoce della instabilità emodinamica, se presente, con liquidi e vasopressori (adeguata rianimazione emodinamica precoce);
- identificazione pronta del focolaio infettivo e suo trattamento.

2. Scopo

La ASL BT, partendo dai passaggi operativi salienti identificati dalla SSC nel 2017, ha predisposto la presente “Procedura Operativa” al fine di migliorare la qualità dell’assistenza prestata al paziente con sospetta sepsi/shock settico, assicurare un miglior outcome dello stesso e ridurre la mortalità sepsi correlata.

I passaggi fondamentali della “Procedura Operativa” sono:

1. riconoscimento precoce della sepsi e delle insufficienze d’organo sepsi correlate;
2. inizio tempestivo dei provvedimenti terapeutici adeguati con particolare riferimento alla rianimazione cardiovascolare ed all’antibioticoterapia;
3. diagnostica eziologica, mediante esecuzione di prelievo ematico **prima** dell’inizio della terapia antibiotica (entro un’ora dalla presentazione) con avvio di almeno due sets di emocolture (vedi **ALLEGATO 1**) e di altri campioni biologici clinicamente indicati per l’esame colturale;
4. diagnosi tempestiva del focus infettivo, mediante la raccolta anamnestica, la valutazione clinica e la diagnostica per immagini;
5. tempestiva gestione del focus infettivo individuato.

3. Applicabilità e responsabilità

La presente “Procedura Operativa” si applica a tutti i pazienti adulti afferenti alle UU.OO. MeCAU dell’ASL BT. La responsabilità di “Procedura Operativa” tale è del personale sanitario coinvolto ciascuno per le proprie specifiche competenze (Tabella 1). È necessario assicurare la formazione continua medico-infermieristica tramite corsi dedicati della Società Italiana di Medicina d’Emergenza e Urgenza (SIMEU) per una perdurante qualità dell’offerta assistenziale.

Tabella 1. matrice delle responsabilità

Infermiere di Triage	L’infermiere di triage esegue il triage dei pazienti, effettua la rilevazione ed il monitoraggio dei parametri vitali e dei sistemi di allerta (score NEWS).
Infermiere di MeCAU	Collabora con il medico dell’U.O. MeCAU nell’acquisizione dell’anamnesi, ricercando i fattori di rischio ed i segni probativi di infezione. Esegue le prescrizioni diagnostiche e terapeutiche del caso.
Medico di MeCAU	Il medico di MeCAU esegue la valutazione clinica del paziente, valuta i sistemi di allerta e gli score di disfunzione d’organo, applica le procedure diagnostico-terapeutiche del caso coinvolgendo gli specialisti necessari.

4. Definizioni

La definizione di sepsi accettata fino al 2016 era stata formulata, nel 1992, dalla Consensus Conference Committee dell'American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine e faceva riferimento al concetto di "SIRS" (Sindrome da Risposta Infiammatoria Sistemica). Nel tempo è emerso che l'utilizzo del concetto di SIRS è gravato da una scarsa specificità e di conseguenza si è giunti ad una nuova definizione di sepsi. Le attuali definizioni (tabella 2) distinguono nettamente l'infezione dal quadro di sepsi, che è intesa come una risposta disregolata dell'ospite ad una infezione, che comporta il danno di uno o più organi.

Tabella 2. Nuova definizione di sepsi e shock settico 2016 The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) Mervyn Singer et al JAMA. 2016;315(8):801-810.

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

SEPSI: Il termine “sepsi” sostituisce il termine “sepsi severa” precedentemente utilizzato. La sepsi è responsabile di una disfunzione d’organo che può anche essere occulta. Il suo riconoscimento precoce è di fondamentale importanza per un buon outcome del paziente.

SHOCK SETTICO: rappresenta l’evoluzione della sepsi e si correla ad una profonda alterazione dell’attività circolatoria, cellulare e metabolica. Di conseguenza, in tali pazienti, c’è un più alto rischio di morte. Lo shock settico si caratterizza per una condizione di ipotensione refrattaria, che necessita di infusione di vasopressori per mantenere la PAM a valori ≥ 65 mmHg, e per un livello sierico di lattati superiore a 2 mmol/l (18 mg/dl).

Nei pazienti con sepsi i siti di infezione più frequentemente coinvolti sono l’apparato respiratorio e l’addome. In presenza di infezione il rischio di sepsi è maggiore in alcune categorie di pazienti (neonati e anziani, pazienti immunocompromessi o sottoposti a trattamenti con farmaci immunosoppressivi o chemioterapici, persone con gravi traumi e ferite, soggetti che abusano di alcol e droghe, portatori di dispositivi invasivi, soggetti con particolari caratteristiche genetiche). Inoltre, esistono dei fattori di rischio accertati per coloro che già sono ricoverati in strutture ospedaliere (gravità della malattia di base, precedenti assunzioni di antibiotici, presenza in ospedale di batteri antibiotico resistenti, posizionamento di cateteri intravascolari, urinari e drenaggi).

5. Descrizione delle attività

5.1 Individuazione dei pazienti con sepsi

L’individuazione dei pazienti con sepsi rappresenta uno dei passaggi più delicati dell’intera “Procedura Operativa”. Come già detto il riconoscimento precoce di pazienti con sepsi è il momento chiave per il successivo approccio diagnostico terapeutico. Per tale motivo gli esercenti le professioni sanitarie devono disporre di un percorso valutativo che utilizzi strumenti standardizzati di pronta disponibilità e di facile impiego dotati di sufficiente sensibilità e specificità. La sepsi deve essere ipotizzata in presenza di un paziente con una infezione accertata o sospetta andando a ricercare i segni di disfunzione d’organo. Analogamente, un paziente con segni di disfunzione d’organo deve essere attentamente studiato per l’individuazione di un possibile focolaio di infezione. La diagnosi di sepsi è clinica ed è supportata dalle indagini di laboratorio e di imaging.

IL PAZIENTE HA UNA SEPSI QUANDO PRESENTA:

1) Sospetto o diagnosi stabilita di infezione (ricercando i segni e sintomi di infezione e la presenza di fattori di rischio per infezioni, tabella 3 e 4)

+

2) Segni e/o sintomi di disfunzione d'organo sepsi indotti (attraverso l'uso di score di disfunzione d'organo)

<i>Tabella 3: variabili generali, indicative di infiammazione, frequentemente associate alle infezioni. (da Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock 2012, Critical Care Med 2013, Vol 41:580-637)</i>	<i>Tabella 4: fattori di rischio per infezioni nel soggetto adulto (esclusa gravidanza e puerperio). (da Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock 2012, Critical Care Med 2013, Vol 41:580-637)</i>
Temperatura corporea > 38°C o ipotermia (temperatura centrale < 36°C)	Età > 75 anni
Frequenza cardiaca > 90 bpm	Condizioni di estrema fragilità
Frequenza respiratoria > 20 atti/min o PaCO ₂ ≤ 32 mmHg	Comorbilità, malattie croniche
Globuli bianchi > 12.000 o < 4.000 o più del 10% di forme immature	Alterazioni del sistema immunitario, dovute a comorbilità o farmaci, quali: <ul style="list-style-type: none"> • Deficit immunitari (diabete mellito, splenectomia, etc) • Chemioterapia per tumori maligni • Trattamento prolungato con steroidi • Trattamento con immunosoppressori • Sindromi da immunodeficienza
Glicemia > 140 mg/dl in assenza di diabete mellito	Interventi chirurgici o altre procedure invasive nelle settimane precedenti
Stato mentale alterato	Presenza di devices medico-chirurgici
PCR aumentata	Traumatismi recenti
Diminuzione del riempimento capillare, cute mazzata	Lesioni cutanee
Aumento dei lattati	Uso di droghe per via iniettiva
Edema o bilancio idrico positivo	Dipendenza da alcool

5.2 Score di disfunzione d'organo e sistemi di allerta e monitoraggio del paziente settico

Il gold standard per la valutazione e/o il monitoraggio del paziente con sospetta sepsi/shock settico è il SOFA SCORE (Sequential Organ Failure Assessment) (tabella 5). Considerata la complessità del SOFA score, nel 2016 la SSC ha introdotto il quick-SOFA (q-SOFA, tabella 6) al fine di ridurre le tempistiche di valutazione dei pazienti con sospetta sepsi soprattutto nelle fasi iniziali del soccorso (ad esempio al triage) durante le quali non si dispone ancora dei dati di laboratorio. Il q-SOFA non è uno strumento diagnostico ma è utile indicatore per l'iniziale identificazione di pazienti ad alto rischio di morte. La mortalità attesa per i pazienti con punteggio 0 è pari all'1 %, quella per i pazienti con punteggio 3 si approssima al 20 %. Il q-SOFA è positivo quando 2 dei 3 criteri sono presenti.

Tabella 5: SOFA score

SOFA SCORE	Punteggio				
Sistema	0	1	2	3	4
<u>Respirazione</u>					
PaO ₂ /Fio ₂ (mmHg)	≥ 400	< 400	< 300	< 200 con supporto respiratorio	< 100 con supporto respiratorio
<u>Coagulazione</u>					
Piastrine	≥ 150.000	< 150.000	< 100.000	< 50.000	< 20.000
<u>Epatico</u>					
Bilirubina (mg/dl)	< 1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 5,9	6,0 – 11,9	≥ 12,0
<u>Cardiovascolare</u>					
MAP [(2xPAD)+PAS] /3	MAP ≥ 70 mmHg	MAP < 70 mmHg	Dopamina < 5 mcg/Kg/min o dobutamina	Dopamina 5,1–15 mcg/Kg/min o noradrenalina ≤ 0,1 mcg/Kg/min	Dopamina > 15 mcg/Kg/min o noradrenalina > 0,1 mcg/Kg/min
<u>Sistema nervoso centrale</u>					
GCS	15	13 – 14	10 - 12	6 - 9	< 6
<u>Renale</u>					
Creatinina (mg/dl)	< 1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 3,4	3,5 – 4,9	> 5,0
Diuresi				< 500	< 200

Tabella 6: qSOFA

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

Di fronte al sospetto clinico di infezione, anche nel caso in cui il q-SOFA ≥ 2 non sia stato raggiunto, l'approfondimento diagnostico ed il trattamento di un quadro infettivo deve essere sempre eseguito.

Una valida e recentissima alternativa al q-SOFA è il NEWS SCORE (National Early Warning System) adottato dalla Royal College of Physician. L'utilità di questo nuovo score è stata sottolineata anche nelle linee guida della SSC del 2017.

Tale score permette di:

1. poter valutare l'andamento clinico nella sua evolutività;
2. poter attivare il sistema di "allarme";
3. poter operare una selezione di malati che potrebbero giovare di un controllo più stretto e/o di un trasferimento in una area ospedaliera a maggiore intensità di cura.

È rapidamente calcolabile, al momento del triage, dal personale infermieristico; ad ogni singolo parametro dovrà essere attribuito il punteggio corrispondente. Il NEWS SCORE (tabella 7) è dato dalla somma di tutti i punteggi.

Tabella 7: NEWS SCORE

NEWS SCORE	3	2	1	0	1	2	3
Parametri fisiologici	3	2	1	0	1	2	3
Frequenza respiratoria (FR)	≤ 8		9 - 11	12 - 20		21 - 24	≥ 25
Saturazione di ossigeno (SpO ₂)	≤ 91	92 - 93	94 - 95	≥ 96			
Ossigeno supplementare		SI		NO			
Temperatura corporea (TC)	$\leq 35,0$		35,1 - 36,0	36,1 - 38,0	38,1 - 39,0	$\geq 39,1$	
Pressione sistolica	≤ 90	91 - 100	101 - 110	111 - 219			≥ 220
Frequenza cardiaca (FC)	≤ 40		41 - 50	51 - 90	91 - 110	111 - 130	≥ 131
Stato di coscienza				Vigile			Richiamo verbale, dolore provocato, coma

Al punteggio ottenuto si correla un livello di rischio clinico (tabella 8).

Tabella 8: rischio clinico e NEWS score

PUNTEGGIO NEWS SCORE	RISCHIO CLINICO
0	BASSO
1 - 4 di somma	BASSO
ALLARME ROSSO (quando un solo parametro raggiunge 3)	MEDIO
5 - 6 di somma	MEDIO
≥ 7	ALTO

Gli infermieri dell'ASL BT al momento del triage, in fase di accettazione del paziente, dovranno compilare il NEWS score, che apparirà sulla apposita schermata di triage. Successivamente all'acquisizione degli esami di laboratorio il medico di turno compilerà il modulo del SOFA SCORE di cui una copia sarà allegata al referto finale di pronto soccorso e seguirà il paziente nelle successive fasi del ricovero mentre l'altra rimarrà agli atti delle UU.OO. MeCAU.

Se il paziente raggiunge un punteggio del NEWS SCORE ≥ 5 o raggiunge il punteggio 3 con un singolo parametro deve:

- essere sottoposto ad un monitoraggio intensificato,
- essere valutato urgentemente dal medico dell'U.O. MeCAU.

Se viene confermato il sospetto settico il medico prescriverà il protocollo “**SEPSIS SIX**”.

Se il paziente raggiunge un punteggio del NEWS SCORE ≥ 7 deve:

- essere urgentemente valutato dal medico dell'U.O. MeCAU, il quale dovrà valutare la necessità dell'intervento del medico rianimatore,
- essere sottoposto a stretto monitoraggio e deve essere avviato il protocollo “**SEPSIS SIX**”.

5.3 “SEPSIS SIX”

In caso di sospetto di sepsi e di shock settico è necessario agire immediatamente portando avanti le azioni previste nei “Sepsis six” a cui si aggiunge il controllo della fonte di infezione. L'approccio “SEPSIS SIX”, coniato da R. Daniels nel 2011, si basa su due punti cardine: **A)** il tempestivo riconoscimento dei pazienti con sospetta sepsi **B)** l'immediata attuazione, entro la prima ora dal riconoscimento, di sei manovre, di cui tre terapeutiche (somministrazione di ossigeno, di fluidi e antibioticoterapia) e tre diagnostiche (prelievo per emocoltura, per misura dei lattati ed esami ematochimici, monitoraggio della diuresi). I risultati clinici confermano l'efficacia di questo approccio, in termini di significativa riduzione della morbilità e della mortalità.

È uno schema semplice, breve e facile da memorizzare.

SEPSIS SIX

- 1. Valuta se somministrare ossigeno.**
- 2. Esegui emocolture ed altre colture, ricerca la sorgente infettiva.**
- 3. Somministra antibiotici empiricamente.**
- 4. Misura i lattati ed altri parametri biochimici.**
- 5. Inizia somministrazione di fluidi se ipotensione.**
- 6. Comincia il monitoraggio della diuresi.**

Il protocollo prevede che siano eseguite delle azioni entro la 1^a ora ed entro la 3^a ora se il paziente è ancora in PS (tabella 9).

Tabella 9: azioni da eseguire entro la 1^a e la 3^a ora

ENTRO LA PRIMA ORA	ENTRO LA TERZA ORA (se il paziente è ancora in U.O. MeCAU)
<ul style="list-style-type: none">• Misurare i lattati• Infondere liquidi• Eseguire emocolture più eventuali altre colture in base al quadro clinico (prima di iniziare la terapia antibiotica)• Somministrare antibiotico ad ampio spettro• Monitorare la diuresi• Avviare le indagini per la ricerca del focus infettivo	<ul style="list-style-type: none">• Ricontrollare il lattato• Monitorare l'infusione di liquidi• Considerare la gestione avanzata con amine• Proseguire la ricerca del focus infettivo

Qualora all'esito del protocollo "Sepsis Six" il paziente non sia ancora stabilizzato bisogna disporre una consulenza rianimatoria urgente, all'esito della quale il paziente dovrà essere trasferito nel reparto di competenza qualora sia identificato il sito di infezione.

5.4 Pannello degli esami di laboratorio in caso di sospetta sepsi. Il significato diagnostico dei lattati

In caso di sospetta sepsi il medico dell'U.O. MeCAU che ha in gestione il paziente provvederà a compilare la richiesta degli esami di laboratorio, presenti sul sistema "DNWEB" come **profilo sepsi**. Tale pannello prevede i seguenti esami di laboratorio: emocromo, glicemia, azotemia, creatinina, sodio, potassio, AST, ALT, γ GT, bilirubina totale e frazionata, lipasi pancreatiche, PT INR, aPTT, fibrinogeno, proteina C reattiva (PCR), procalcitonina⁴ (PCT). Quest'ultima è uno strumento diagnostico in grado di migliorare la diagnosi, il trattamento e la stratificazione del rischio del paziente settico; è utile per la conferma e il follow-up del quadro clinico settico, fornendo informazioni sulle successive scelte terapeutiche.

Fondamentale è la contestuale esecuzione di un **emogas arterioso** (EGA) in grado di fornire indicazioni sull'equilibrio acido-base e sul valore dei lattati, il cui significato fornisce un'informazione molto preziosa circa lo stato del microcircolo. I valori di lattati > 2 mmol/l, se accompagnati da ipotensione e dalla necessità di infondere catecolamine (al fine di raggiungere una

PAM \geq 65 mmHg), sono segno di **SHOCK SETTICO**. Il valore dei lattati deve essere disponibile nel corso di tutto il percorso assistenziale e terapeutico per valutare l'evoluzione clinica della sepsi attraverso la loro progressiva riduzione.

5.5 Emocolture ed altri esami colturali

Gli esami colturali rappresentano una componente essenziale della corretta diagnosi di sepsi/shock settico, in quanto consentono, sebbene a posteriori, di riconoscere agenti eziologici peculiari, che possono risultare sempre più resistenti agli antimicrobici comuni. Una diagnosi eziologica corretta è determinante ai fini della prognosi del paziente.

Entro la prima ora dal riconoscimento del paziente settico bisogna eseguire le emocolture⁵ (seguendo le modalità indicata nell'**ALLEGATO 1**), prima della somministrazione di antibiotici, i quali possono negativizzarne il risultato. Il numero di emocolture da eseguire in questa fase è preferibilmente rappresentato da due sets di flaconi, ciascuno per aerobi+anaerobi (e +miceti se fattori di rischio per Candidosi esofagea), in rapida successione, se possibile raccolti da due differenti accessi venosi (es. piega cubitale destra e sinistra). L'esecuzione dell'esame colturale è fondamentale ma non deve ritardare la somministrazione dell'antibiotico. Pertanto l'intervallo tra i differenti prelievi dell'emocoltura deve essere subordinato al momento stabilito di inizio della terapia antibiotica (ad es. se la terapia deve essere iniziata entro 20 m' dalla decisione medica, le emocolture devono essere eseguite subito, e dopo 20 m', subito prima della prima dose di antibiotico).

Gli altri campioni per esame colturale sono indicati dal quadro clinico (es. liquido c-r nel sospetto clinico di meningite, urine nei casi di urosepsi, escreato nelle infezioni delle alte vie respiratorie, ecc.).

I laboratori di analisi, in caso di sospetta sepsi, forniranno i risultati nei più brevi tempi possibili, garantendo l'accettazione del campione h.24.

5.6 Antibiotico terapia empirica di prima linea

Nella sepsi e nello shock settico una terapia antibiotica appropriata è correlata in modo significativo ad un decorso favorevole e rappresenta, insieme al reintegro volemico, un passaggio fondamentale del trattamento da attuare entro la prima ora^{6,7}. Il trattamento deve iniziare per via endovenosa dopo la raccolta di campioni biologici per gli esami microbiologici ed entro 60 minuti dalla iniziale valutazione del paziente. Ogni ritardo si associa ad un significativo incremento della mortalità. La terapia empirica dovrebbe includere l'impiego di una o più molecole con attività nei confronti dei più probabili patogeni implicati (tabella 10), considerando anche la resistenza batterica al farmaco.

Tabella 10 – Patogeni peculiari responsabili di sepsi/shock settico e rispettivi fattori di rischio

Patogeno	Fattori di rischio
MRSA (Methicillin Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>)	<ol style="list-style-type: none"> 1. pregressa colonizzazione e/o infezione da MRSA (negli ultimi 12 mesi); 2. emodialisi e dialisi peritoneale; 3. CVC in sede da >48h e cateteri vascolari a permanenza; 4. multipli cicli di terapia antibiotica; 5. residenza in lungodegenza o carcere o ricovero negli ultimi 12 mesi; 6. contatto stretto con persona colonizzate da MRSA; 7. immunodepressione (*);
ESBL (Extended Spectrum Beta- Lactamase)	<ol style="list-style-type: none"> 1. pregressa colonizzazione e/o infezione da ESBL (negli ultimi 12 mesi); 2. prolungata ospedalizzazione (mediana di 10 giorni, in particolare UTI, RSA, Hospice ed in reparti ad alta endemia); 3. multipli cicli di terapia antibiotica; 4. portatori di catetere vescicale a permanenza; 5. portatori di PEG.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. pregressa colonizzazione e/o infezione da <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (negli ultimi 12 mesi); 2. multipli cicli di terapia antibiotica (almeno 5 giorni negli ultimi 30 giorni); 3. alterazioni polmonari strutturali con infezioni ricorrenti (es.: bronchiectasie, BPCO grave, fibrosi cistica, ostruzione bronchiale); 4. fibrosi cistica; 5. prolungata terapia steroidea (> 6 settimane); 6. diabete mellito in scompenso, piede diabetico; 7. catetere vescicale a permanenza; 8. età avanzata (> 80 anni); 9. etilismo; 10. immunocompromissione (*).
Candidemia	<ol style="list-style-type: none"> 1. immunodepressione (*) e patologie croniche debilitanti (diabete mellito, insufficienza epatica cronica, insufficienza renale cronica); 2. portatori di devices vascolari invasivi (catetere per emodialisi; catetere venoso centrale); 3. nutrizione parenterale; 4. pancreatite necrotizzante;

5. recente intervento di chirurgia maggiore, soprattutto addominale;
6. prolungata somministrazione di antibiotici ad ampio spettro;
7. prolungato ricovero in ospedale (in particolare in terapia intensiva);
8. recente infezione fungina e colonizzazione multi-sito;

(*) Definizione di immunodepresso

1. Pazienti con infezione da HIV (in particolare se $CD4 + < 200/mmc$);
2. Pazienti sottoposti a trapianto di midollo e/o organo solido;
3. Pazienti sottoposti a trattamento chemioterapico nei precedenti 60 giorni;
4. Pazienti sottoposti a terapia steroidea (prednisone 20 mg/die ed equivalenti) da almeno 6 settimane;
5. Pazienti con neutropenia persistente (neutrofili periferici $< 500/mmc$).

Negli ultimi anni si è assistito alla diffusione di Enterobatteri produttori di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL), resistenti a penicilline e cefalosporine di terza generazione; in questi ceppi vi è anche frequentemente resistenza ai chinolonici e ad altre classi di antimicrobici. Il trattamento di ceppi ESBL con carbapenemi ha portato anche alla selezione ed emergenza di Enterobatteri resistenti ai carbapenemi (ERC). Tale problematica è di rilevante importanza poiché questi germi sono in rapida diffusione e sono responsabili di gravi infezioni nosocomiali con elevata mortalità (30-50 %).

Gli schemi terapeutici riportati nell'**ALLEGATO A** sono impostati sulle risultanze dei dati epidemiologici relativi alla popolazione della nostra ASL. La disponibilità degli antibiotici suggeriti per la terapia antibiotica empirica è garantita tutti i giorni della settimana h.24. Nella scelta delle molecole antibiotiche vi è l'intenzione di limitare l'uso di molecole quali, cefalosporine di terza generazione o superiore, chinoloni, carbapenemi, il cui impiego deve essere ristretto a particolari situazioni al fine di contenere la selezione della farmacoresistenza.

Una volta pervenuto l'esito dell'esame microbiologico si provvederà, ove possibile, a:

- 1) passare ad una terapia mirata, a spettro ristretto;
- 2) sostituire il carbapenemico (ad es. con piperacillina/tazobactam);
- 3) sostituire il glicopeptide/daptomicina con cefazolina o oxacillina, qualora venga isolato uno stafilococco meticillino sensibile;
- 4) sospendere la terapia antistafilococcica qualora venga isolato un germe gram-negativo;
- 5) sospendere la copertura antibiotica anti gram-negativi qualora venga isolato un gram-positivo;
- 6) sospendere la terapia antibiotica qualora il quadro clinico non sia correlato ad infezione;
- 7) sostituire l'echinocandina con fluconazolo se il ceppo di candida isolato è sensibile agli azolici.

Nel caso di pazienti neutropenici e/o ematologici febbrili, è utile – dopo l’avvio delle indagini microbiologiche – instaurare una antibioticotераpia in urgenza, ma a breve termine è necessario procedere con una valutazione ematologica e/o infettivologica.

5.7 Schemi di terapia antibiotica empirica

Si rimanda all’**ALLEGATO 2** per i principali schemi di terapia antibiotica empirica e all’**ALLEGATO 3** per i dosaggi terapeutici dei singoli farmaci, l’adattamento posologico in caso di insufficienza renale, e note sul monitoraggio della terapia.

5.8 Diagnostica per immagini ed ecografia bedside (PoCUS)

La diagnostica per immagini deve essere avviata prontamente allo scopo di confermare la sorgente potenziale dell’infezione. Tale momento diagnostico può essere di difficile esecuzione nei pazienti instabili e di conseguenza in questo caso è utile l’esecuzione dell’ecografia a letto del paziente. Negli ultimi decenni l’ecografia bedside è diventata uno strumento diagnostico ampiamente utilizzato nei Dipartimenti d’Emergenza Urgenza ed è considerata un’estensione dell’esame obiettivo. L’ecografia bedside consente di procedere a: **1)** valutazione della vena cava inferiore e della sua collassabilità; **2)** valutazione qualitativa della funzione sistolica ventricolare sinistra; **3)** valutazione qualitativa e quantitativa del “wet lung” come indice di Extra Vascular Lung Water (EVLW); **4)** valutazione del parenchima polmonare per la ricerca di processi flogistici; **5)** ricerca di versamento addominale; **6)** diagnosi di colecistite litiasica e non e/o colangite con dilatazione delle vie biliari; **7)** diagnosi di idronefrosi in sospetta sepsi delle vie urinarie su base ostruttiva; **8)** diagnosi di appendicite acuta; **9)** diagnosi di raccolte purulente nei tessuti molli e nelle articolazioni; **10)** valutazione della funzione sistolica ventricolare destra (TAPSE); **11)** diagnosi di enteriti e/o diverticoliti. L’uso dell’ecografia è inoltre raccomandato per l’esecuzione di toracentesi, paracentesi, artrocentesi o inserimento di drenaggi, inserimento di cateteri venosi centrali (CVC). Da alcuni anni lo studio ecografico della vena cava inferiore e l’ecografia toracica sono utilizzati per le valutazioni sui liquidi da infondere. Infatti l’uso incontrollato di liquidi allo scopo di aumentare macroparametri emodinamici, quali pressione venosa centrale o pressione arteriosa, comporta un elevato rischio di complicanze e peggioramento della prognosi⁸ dei pazienti settici.

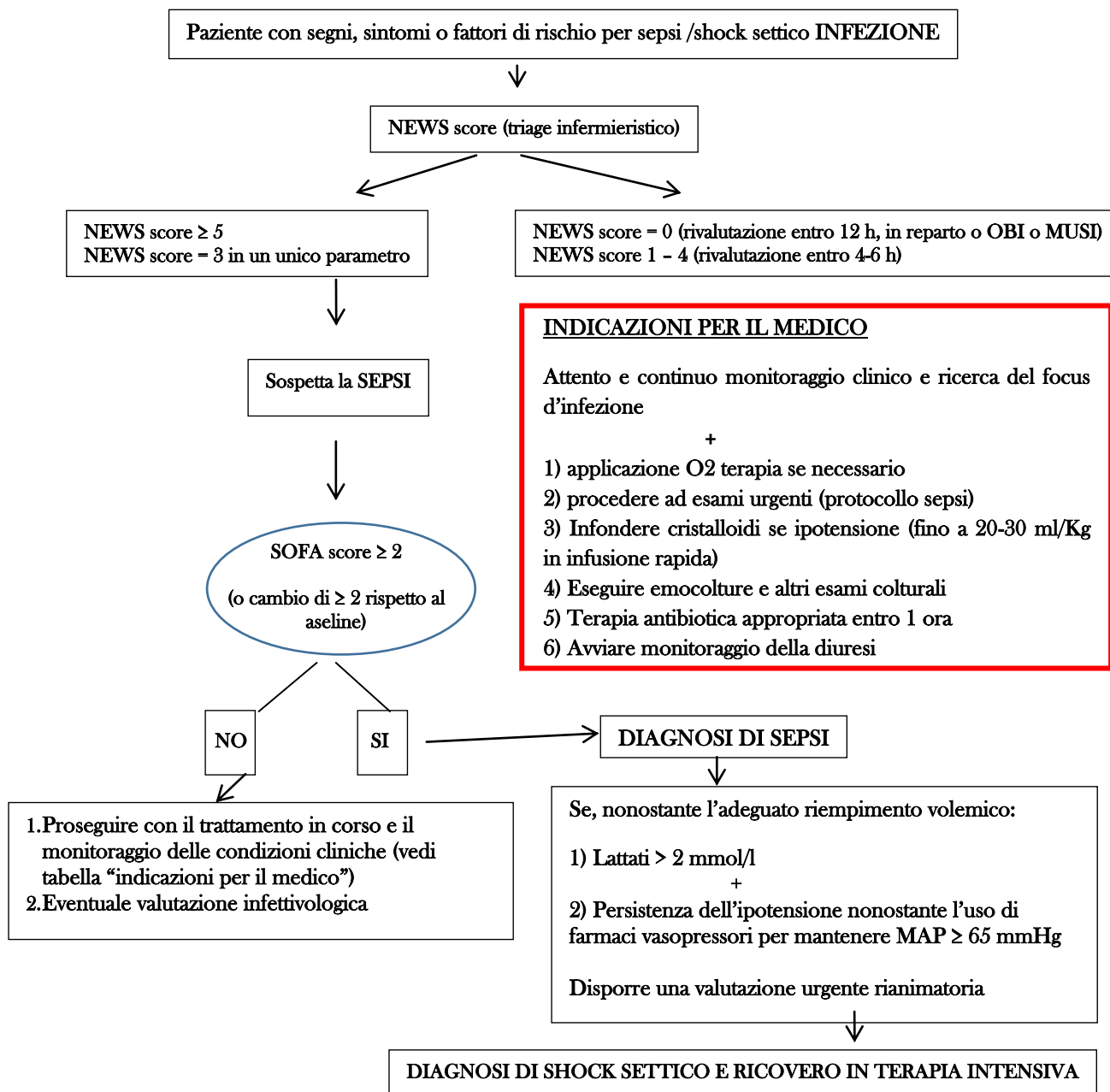
5.9 Reintegro volémico

Una efficace gestione emodinamica⁹⁻¹¹ è cruciale per la sopravvivenza del paziente settico¹². Per molti anni è stata condotta una terapia aggressiva che consisteva nell'infusione di liquidi, per riempire il sistema circolatorio, e nella somministrazione di elevate dosi di catecolamine per aumentare la gittata cardiaca e la pressione arteriosa¹³. In quest'ottica i colloidi erano concepiti come rispondenti al liquido ideale da infondere poiché, in base alla legge di Starling, avevano la proprietà di rimanere in circolo senza diffondere nell'interstizio. Oggi l'obiettivo non è il miglioramento dei parametri emodinamici ma la rianimazione del microcircolo^{14,15}. È una acquisizione recente che il sovraccarico peggiori la prognosi quanto l'ipovolemia¹⁶⁻¹⁹. L'atteggiamento migliore è quello di somministrare liquidi con cautela, in particolare è utile la somministrazione di **soluzioni di cristalloidi** (ad esempio Ringer lattato) evitando la somministrazione di soluzioni glucosate e di soluzioni macromolecolari, queste ultime responsabili di un maggiore rischio di insufficienza renale, di emorragie e di incremento della mortalità.

5.10 Somministrazione di Noradrenalina, Dopamina e Dobutamina

L'uso precoce della **noradrenalina** migliora la prognosi del paziente settico²⁰ sfruttando l'effetto vasocostrittore della noradrenalina, che si traduce nell'aumento dello stressed volume²¹. La noradrenalina rappresenta l'agente vasopressore di scelta in quanto migliora la prognosi rispetto alla dopamina²². La noradrenalina può causare danni in caso di stravasi fuori dalla vena e di conseguenza bisogna evitare quelle situazioni che possano comportare stasi venosa (ad esempio: bracciale dello sfigmomanometro, l'incannulamento di vene superficiali degli arti inferiori). La dobutamina¹⁴ deve essere utilizzata solo in pazienti ben selezionati ed in una fase successiva del trattamento e va riservata a casi in cui sia sospettabile e/o accertata una bassa portata cardiaca. Nel corso della somministrazione di dobutamina bisogna monitorare la funzione cardiaca e gli indici di perfusione tissutale.

5.11 Diagramma di flusso operativo



6. Scelta del reparto di gestione del paziente e chiusura della relazione di Pronto Soccorso

Il paziente con infezione non complicata potrà essere gestito fuori dalla Terapia Intensiva, mentre il paziente con shock settico dovrà essere gestito in Terapia Intensiva. L'allocazione del paziente con sepsi sarà valutata caso per caso (in relazione alle caratteristiche del paziente ed alla complessità del quadro clinico).

Alle dimissioni del paziente dal Pronto Soccorso, nella sezione “**diagnosi**”, riportare il codice **ICD 9 995.92** nei casi di **sepsi** e il codice **ICD 9 785.52** nei casi di **shock settico** specificando nella sezione “**descrizione aggiuntiva**” l'eziopatogenesi della sepsi ed eventuali comorbilità ricorrenti nel paziente.

7. Indicatori dell'attività

È prevista la raccolta dei seguenti dati, su base semestrale a livello aziendale:

1. Numero di pazienti accolti con sospetto di sepsi e/o shock settico al triage / numero di pazienti ricoverati dalle UU.OO. MeCAU con diagnosi di sepsi e/o shock settico.
2. Numero di pazienti ricoverati con diagnosi di sepsi e/o shock settico dalle UU.OO. MeCAU / numero totali di accesso nelle UU.OO. MeCAU.
3. Numero di pazienti ricoverati con diagnosi **SDO** di sepsi (**ICD9 995.92**) e/o shock settico (**ICD9 785.52**) / numero totale pazienti ricoverati.
4. Numero pazienti con diagnosi **SDO** di **sepsi (ICD9 995.92)** e/o **shock settico (ICD9 785.52)** deceduti durante il ricovero / numero pazienti con diagnosi **SDO** di sepsi – shock settico; (mortalità intra-ospedaliera).
5. Numero di pazienti con emocolture avviate prima dell'inizio di terapie antibiotiche (*) / numero di pazienti con diagnosi **SDO** di sepsi – shock settico.
(*) Per i pazienti che pervengono al MeCAU già in terapia antibiotica, includere nel numeratore quelli con emocolture avviate entro le prime tre ore dalla diagnosi di sepsi/shock settico.
6. Numero di pazienti con determinazione di procalcitonina, lattati, somministrazione di antibiotici e infusione fluidi entro 1h ed entro 3h dalla presentazione / numero di pazienti con diagnosi **SDO** di sepsi – shock settico.
7. Numero di pazienti con calcolo di NEWS score/numero di pazienti con diagnosi di sepsi – shock settico.

8. Bibliografia

- 1) Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock 2012, *Critical Care Med* 2013, Vol 41:580-637.
- 2) Geoffrey E. Hayden et al. Triage sepsis alert and sepsis protocol lower times to fluids and antibiotics in the ED. *American Journal of Emergency Medicine* 34 (2016) 1-9.
- 3) Singer M, Deutschman CS, et al. The sepsis definition task force members, The Third International Consensus Definition for Sepsis and Septic Shock. *Jama*, February 2016, 801-810.
- 4) Sager et al. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. *BMC Medicine* (2017) 15:15 DOI 10.1186/s12916-017-0795-7.
- 5) Zadroga R, Williams DN, Gottschall R et al. Comparison of 2 blood culture media shows significant differences in bacterial recovery for patients on antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 2008 56(6):790-797.
- 6) Kumar A, Ellis P, Arabi Y, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*. 2009;136:1237-1248.
- 7) Ferrer R, Martn L, Phillips G, 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 Aug;42(8):1749-55.
- 8) Polderman KH, Varon J. Do not drown the patient: appropriate fluid management in critical illness. *Am J Med* 2015; 448-450.
- 9) Sirvent J-M, et al. Fluid balance in sepsis and septic shock as a determining factor of mortality. *Am J Med* 2015;186-189.
- 10) Marik P, Bellomo R. A rational approach to fluid therapy in sepsis. *BJA* 2016;116(3):339-49.
- 11) Marik PE. Fluid responsiveness and the six guiding principles of fluid resuscitation. *Crit Care Med* 2016;44(10):1920-22.

- 12) Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med* 2017;45:486-552.
- 13) Tuchschildt J, Fried J, Astiz M, Rachow E. Elevation of cardiac output and oxygen delivery improves outcome in septic shock. *Chest* 1992;102:216-20.
- 14) Chappell D, Bruegger D, Potzel J, et al. Hypervolemia increases release of atrial natriuretic peptide and shedding of the endothelial glycocalyx. *Critical Care* 2014;18:538-45.
- 15) Trzeciak S, Cinel I, Dellinger P, et al. Resuscitating the microcirculation in sepsis: the central role of nitric oxide, emerging concepts for novel therapies, and challenges for clinical trials. *Acad Emerg Med* 2008;1-28.
- 16) MacDonald N, Pearse RM. Are we close to the ideal intravenous fluid? *Br J Anaesth* 2017;119(S1):i63-i71.
- 17) Ince C. The rationale for microcirculatory guided fluid therapy. *Curr Opin Crit Care* 2014, 20:301-308.
- 18) Ince C, Boerma EC, Cecconi M, et al. Second Consensus on the assessment of sublingual microcirculation in critically ill patients: results from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2018;44:281-299.
- 19) Martin L, et al. The endothelial glycocalyx: new diagnostic and therapeutic approaches in sepsis. *Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International Volume 2016, Article ID 3758278*.
- 20) Marik PE. The demise of early goal-directed therapy for severe sepsis and septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015;561-67.
- 21) Spiegel R. Stressed vs unstressed volume and its relevance to critical care practitioners. *Clin Exp Emerg Med* 2016;3(1)52-54.
- 22) Boulain T, Runge I, Bercault N, et al. Dopamine therapy in septic shock: detrimental effect on survival ? *J Crit Care* 2009;24:575-82.

ALLEGATO 1 - MODALITA' CORRETTA ESECUZIONE DELLE EMOCOLTURE

- Effettuare 2-3 set di emocolture (vedi in seguito) prima dell'inizio della terapia antibiotica, a prescindere dalla presenza o meno di brividi o febbre, a distanza di 5-15 m' l'una dall'altra (30-60 m' nel sospetto di endocardite, se possibile dilazionare l'inizio della terapia antibiotica al termine dei tre prelievi);
- Igiene delle mani (frizionamento con soluzione alcol $\geq 70\%$ ovvero lavaggio antisettico);
- Raccogliere tutto il materiale necessario e disporlo su un vassoio pulito (controllare la data di scadenza di tutti gli articoli da utilizzare);
- Segnare sui flaconi il volume di riempimento ottimale (10ml/flacone);
- Indossare i guanti;
- Applicare il laccio emostatico;
- Eseguire l'antisepsi del sito prescelto per il prelievo con clorexidina 2% in alcool isopropilico 70% (applicatore sterile monouso) frizionando per almeno 30" con tecnica "avanti-indietro e destra-sinistra";
- Lasciare asciugare per evaporazione spontanea per almeno 30";
- Non ripalpare la vena (se la manovra è necessaria, indossare guanti sterili);
- Rimuovere il tappo dal flacone per emocoltura e disinfettare (clorexidina 2% in alcool isopropilico 70% o in alternativa solo alcool isopropilico $\geq 70\%$);
- Lasciare asciugare per evaporazione spontanea per almeno 30";
- Eseguire il prelievo utilizzando un ago a farfalla di sicurezza con adattatore per la raccolta del sangue direttamente nei flaconi;
- Il prelievo emoculturale completo si compone di almeno 2-3 set effettuati, in rapida successione, da siti differenti (es. piega cubitale destra e sinistra). Ogni set è composto da 1 flacone per aerobi + 1 flacone per anaerobi. Per i pazienti pediatrici utilizzare il flacone specifico;
- Utilizzare possibilmente anche il flacone specifico per miceti nei pazienti con fattori di rischio per Candidosi invasiva (*);
- **In caso di prelievo contemporaneo per altre indagini, riempire per primi i flaconi da emocoltura;**
- **Se il paziente è portatore di CVC:** prelevare contemporaneamente (emocolture comparative) 1 set da CVC dopo aver disinfettato il raccordo con soluzione alcolica, senza scartare la prima

quantità di sangue prelevato (se CVC multilume, prelevare 1 set da ciascun accesso) e 1 set da vena periferica. Il prelievo da vena periferica, quando possibile, dovrebbe essere effettuato scegliendo un accesso venoso posto dal lato opposto rispetto alla sede di posizionamento del CVC;

- Riempire, per ogni prelievo, **prima il flacone per aerobi dopo quello per anaerobi**;
- Mantenere il flacone verticale al di sotto del braccio del paziente per visualizzare la quantità di sangue raccolta;
- **Per il paziente adulto riempire ogni flacone con 10 ml di sangue**; per il paziente pediatrico raccogliere, per ogni flacone, 1-4 ml di sangue;
- Rimuovere il laccio emostatico appena il sangue incomincia a fluire o entro 2 minuti dall'applicazione;
- Rimuovere i flaconi via via che vengono riempiti e agitarli delicatamente;
- Attivare il sistema di sicurezza dell'ago utilizzato alla rimozione dalla vena e smaltire l'ago nell'apposito contenitore rigido per rifiuti taglienti;
- Praticare l'emostasi con tampone asciutto;
- Rimuovere i guanti ed effettuare l'igiene delle mani;
- Segnalare sui flaconi tutte le informazioni necessarie (numero del campione, sito del prelievo, ora e data). In caso di prelievo da CVC multilume, annotare lume del prelievo;
- Indicare l'avvenuta esecuzione dell'emocoltura sul paziente nella sezione diario clinico della cartella EDOTTO riportando il numero del campione, il sito del prelievo, l'ora e la data;
- Inviare i flaconi in laboratorio, immediatamente, entro 1-2 ore dall'esecuzione del prelievo. Prima dell'invio non devono essere refrigerati ma trattenuti a temperatura ambiente (massimo 16-18 h);
- Se disponibili, inserire immediatamente i flaconi negli incubatori delocalizzati:
(* Fattori di rischio per Candidosi invasiva (*) terapia antibiotica ad ampio spettro in corso da almeno 5 giorni, recente intervento di chirurgia maggiore (specie addominale), presenza di CVC da ≥ 48 h, nutrizione parenterale, emodialisi, protratto ricovero ospedaliero (specie in UTI), pregressa Candidemia, colonizzazione nota di Candida in almeno 2 siti, recente infezione da Candida, immunodepressione e patologie croniche debilitanti (diabete mellito, insufficienza epatica cronica, insufficienza renale cronica).

ALLEGATO 2 - SCHEMI DI TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA

Note generali:

- I seguenti schemi di terapia antibiotica sono riferiti al trattamento empirico iniziale nel paziente con Sepsi (come sopra definita) e Shock Settico presso un servizio MeCAU. Gli stessi schemi non devono essere intesi per quadri clinici meno gravi nei quali possano essere utilizzati farmaci di classe “inferiore” e – in particolare – evitati i carbapenemi per l’elevato rischio conseguente al loro utilizzo di selezione di gram-negativi resistenti a questa preziosa classe di antimicrobici. Peraltro, nelle patologie infettive diverse da Sepsi, Shock settico e Meningite l’inizio della terapia antibiotica generalmente può e dovrebbe essere dilazionato, al fine di consentire un adeguato approccio diagnostico (anche microbiologico) e – ove opportuno – un consulto infettivologico.
- La presente Procedura Operativa, limita al massimo l’utilizzo di fluorochinoloni, coerentemente con le più recenti linee guida di gestione della Sepsi (es. regione Toscana 2019) e raccomandazioni delle Agenzie di salute nazionali e internazionali che indicano di ricorrere ai fluorochinoloni solo in assenza di alternative valide, in ragione dell’elevato rischio di molteplici eventi avversi potenzialmente gravi e irreversibili, dell’elevato rischio di selezione di resistenza estesa anche ad altre classi di antibiotici, e dell’alto tasso di farmacoresistenza già attuale nel nostro Paese.
- Accertarsi che lo schema terapeutico di seguito consigliato per il sito di infezione in questione sia attivo presumibilmente anche nei confronti di patogeni specifici da sospettarsi in base ai fattori di rischio illustrati in Tab. 10.
- Si raccomanda di rivalutare la terapia antibiotica iniziale entro 72h, e comunque appena pervenuti esiti degli esami colturali al fine – ove opportuno – di uno switch ad una terapia mirata e della sostituzione di carbapenemi se in corso. Si consiglia che tale rivalutazione avvenga con il consulto di infettivologo.
- In caso di problematiche specifiche non contemplate dai seguenti schemi si raccomanda consulto infettivologico.
- Le posologie riportate negli schemi seguenti sono riferite a una funzione renale nella norma. In caso di ridotto filtrato si consultino le tabelle di adattamento posologico in Allegato C.
- Se il paziente è portatore di un CVC da >48h è raccomandata sempre la rimozione o sostituzione dello stesso in tempi rapidi, previa emocoltura contemporanea da ciascun lume del CVC e da vena periferica. Ove necessario un accesso venoso profondo, ma non sia indispensabile un CVC, è preferibile ricorrere a cateteri “short-term” tipo “Midline”, per il minor rischio di endocardite in caso di infezione del catetere stesso.

Sepsi / Shock settico (S.S.) – <u>Sito di infezione non noto</u>	
<p>Sepsi ad origine comunitaria, ovvero insorta in ospedale o in altre strutture assistenziali ≤48 h dopo il ricovero</p> <p>Assenza di tutti i seguenti: Shock settico, insufficienza renale, fattori rischio per farmacoresistenza (vedi dopo), allergia a betalattamici</p>	<p>Piperacillina/Tazobactam: dose carico 4,5 g in 30 m'; poi – da 4 ore dopo - proseguire con 4,5 g x 4 vv/die (infusione di 4 ore)</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Amikacina 15-20 mg/Kg/die (*). Preferibile dose unica giornaliera tranne nelle circostanze in nota (^). Proseguire sino a stabilizzazione clinica (max 3-5 gg). Infusione 1h.</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Vancomicina: dose carico 15-20 mg/Kg (25-30 mg/Kg nello shock settico), infusione di 2 ore; a seguire: 30-40 mg/Kg/die, IC o in 4 dosi frazionate giornaliere con infusione di 2h (massimo 2 g per ciascuna dose)</p> <p>Note:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In corso di Vancomicina: raccomandato monitoraggio terapeutico del farmaco (TDM), in terza/quarta giornata se terapia proseguita nei gg. successivi. Prelievo subito prima di iniziare la dose del mattino. Se dosi frazionate: target concentrazione sierica di valle (Cmin): 15-20 mg/L. In caso di infusione continua: target concentrazione allo steady state (Css) = 20-25 mg/L • (*) Amikacina: per pz. con peso corporeo >20% del loro peso ideale, considerare il peso corporeo corretto • (^) Amikacina: preferire la dose frazionata in 2-3 somministrazioni/die alla dose singola/giornaliera in caso di: ascite, ustioni >20% superficie corporea, fibrosi cistica, endocardite, gravidanza, insufficienza renale grave (in caso di insufficienza renale grave è preferibile utilizzare lo schema successivo che non prevede aminoglicosidi) • In corso di Amikacina: raccomandato TDM (Cmin e Cmax) se terapia proseguita oltre la terza dose: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Target Cmin (prelievo prima della 3^a dose): per singola dose/die <1 mg/L; per dose frazionata/die 5-10 mg/L ✓ Target Cmax (prelievo 30 m' dopo la fine infusione della 3^a dose): per singola dose/die 56-64 mg/L; per dose frazionata/die 15-30 mg/L
<p>Sepsi a sito di origine sconosciuta, con ≥1 dei seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Shock settico • Insufficienza renale • Allergia a beta-lattamici • Infezione correlata all'assistenza o altri fattori di rischio per farmacoresistenza <p>(pazienti ricoverati in ospedale, lungodegenze o altre strutture assistenziali da >48 h o negli ultimi 6 mesi; terapie antibiotiche sistemiche,</p>	<p style="text-align: center;">Meropenem 2 gr x 3/die (infusione 4h)</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p style="text-align: center;">[Linezolid 600 mg x2/die in IC;</p> <p>ovvero: Vancomicina: dose carico 15-20 mg/Kg (25-30 mg/Kg nello shock settico), infusione di 2 ore; a seguire: 30-40 mg/Kg/die, IC o in 4 dosi frazionate giornaliere con infusione di 2h (massimo 2 g per ciascuna dose)]</p> <p>Note:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In corso di Vancomicina: raccomandato monitoraggio terapeutico del farmaco (TDM), in terza/quarta giornata se terapia proseguita nei gg. successivi. Prelievo subito prima di iniziare la dose del mattino. Se dosi frazionate: target concentrazione sierica di valle (Cmin): 15-20 mg/L. In caso di infusione continua: target concentrazione allo steady state (Css) = 20-25 mg/L

<p>interventi chirurgici o altre procedure invasive negli ultimi 3 mesi; ≥ 3 accessi al P.S. nell'ultimo anno; emodializzati; immunodepressi, inclusi pz. sottoposti a chemioterapie; colonizzazione recente nota da batteri MDR; catetere urinario o CVC nell'ultimo mese)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • In corso di Linezolid monitorare anche reticolociti e QTc • In caso di insufficienza renale preferire linezolid a vancomicina • Se allergia dimostrata a meropenem, possibile sostituire lo stesso con Colistina: Dose carico 9 milioni U.I. (infusione 1h); da 12 h dopo: 4,5 milioni U.I x 2/die (infusione 1h; prima di ogni infusione di Colistina infondere Vit.C 1 fl. in SF 100 mL) • <u>Se presenza di CVC</u>: preferire vancomicina a linezolid • <u>Se fattori di rischio per Candidosi invasiva (*)</u>: aggiungere una Echinocandina: Anidulafungina: 200 mg il primo giorno, quindi 100 mg/die; Caspofungina: 70 mg il primo giorno, quindi 50 mg/die (proseguire 70 mg/die se peso >80 Kg); Micafungina: 100 mg/die <p>(*) Fattori di rischio per Candidosi invasiva: terapia antibiotica ad ampio spettro in corso da almeno 5 giorni, recente intervento di chirurgia maggiore (specie addominale), presenza di CVC da ≥ 48h, nutrizione parenterale, emodialisi, protratto ricovero ospedaliero (specie in UTI), pregressa Candidemia, colonizzazione nota di Candida in almeno 2 siti, recente infezione da Candida, immunodepressione e patologie croniche debilitanti (diabete mellito, insufficienza epatica cronica, insufficienza renale cronica)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Se colonizzazione nota da Klebsiella pneumoniae KPC+</u> (o altre forme di resistenza ai carbapenemi): <p style="text-align: center;">Colistina: Dose carico 9 milioni U.I. (infusione 1h); da 12 h dopo: 4,5 milioni U.I x 2/die (infusione 1h; prima di ogni infusione di Colistina infondere Vit.C 1 fl. in SF 100 mL)</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p style="text-align: center;">Tigeciclina: I dose 200 mg/die; da 12 h dopo: 100 mg x 2/die</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p style="text-align: center;">Gentamicina 5 mg/Kg/ die</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p style="text-align: center;">Linezolid 600 mg x2/die (I.C.)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Se colonizzazione nota da Acinetobacter baumannii MDR</u> : <p style="text-align: center;">Colistina: Dose carico 9 milioni U.I. (infusione 1h); da 12 h dopo: 4,5 milioni U.I x 2/die (infusione 1h; prima di ogni infusione di Colistina infondere Vit.C 1 fl. in SF 100 mL)</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p style="text-align: center;">Meropenem 2 gr x 3/die (infusione 4h)</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p style="text-align: center;">Ampicillina-SBCT 3g x4/die (infusione 4h)</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p style="text-align: center;">Linezolid 600 mg x2/die (I.C.)</p>
--	---

Sepsi / Shock settico (S.S.) – Infezioni di cute e tessuti molli	
<p>Sepsi ad origine comunitaria o insorta in ospedale o altre strutture assistenziali ≤48 h dopo il ricovero Assenza di tutti i seguenti: Shock settico, fattori rischio per farmacoresistenza (vedi dopo), allergia a betalattamici</p>	<p>[Linezolid 600 mg x2/die in IC; ovvero: Vancomicina: dose carico 15-20 mg/Kg (25-30 mg/Kg nello shock settico), infusione di 2 ore; a seguire: 30-40 mg/Kg/die, IC o in 4 dosi frazionate giornaliere con infusione di 2h (massimo 2 g per ciascuna dose)] + Piperacillina/Tazobactam: dose carico 4,5 g in 30 m'; poi – da 4 ore dopo - proseguire con 4,5 g x 4 vv/die (infusione di 4 ore)</p>
<p>Sepsi, con ≥1 dei seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Shock settico • Allergia a beta-lattamici • Infezione correlata all'assistenza o altri fattori di rischio per farmacoresistenza (pazienti ricoverati in ospedale, lungodegenze o altre strutture assistenziali da >48 h o negli ultimi 6 mesi; terapie antibiotiche sistemiche, interventi chirurgici o altre procedure invasive negli ultimi 3 mesi; ≥3 accessi al P.S. nell'ultimo anno; infezione sospetta o accertata di devices/protesi impiantate negli ultimi 12 mesi; emodializzati; immunodepressi, incluse recenti chemioterapie; colonizzazione recente nota da batteri MDR; catetere urinario o CVC nell'ultimo mese). 	<p style="text-align: center;">[Daptomicina 6 mg/Kg/die (unica dose/die) ovvero: Linezolid 600 mg x2/die in IC; ovvero: Vancomicina: dose carico 15-20 mg/Kg (25-30 mg/Kg nello shock settico), infusione di 2 ore; a seguire: 30-40 mg/Kg/die, IC o in 4 dosi frazionate giornaliere con infusione di 2h (massimo 2 g per ciascuna dose)] + Meropenem 2 gr x 3/die (infusione 4h)</p> <p style="text-align: center;">+ (se quadro di Shock tossico): Clindamicina 600 mg x4vv/die</p> <p>Note:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se allergia dimostrata a meropenem, è possibile sostituire lo stesso con Colistina: Dose carico 9 milioni U.I. (infusione 1h); da 12 h dopo: 4,5 milioni U.I x 2/die (infusione 1h; prima di ogni infusione di Colistina infondere Vit.C 1 fl. in SF 100 mL) • <u>Se paziente con colonizzazione nota da Klebsiella pneumoniae KPC+</u> (o altre forme di resistenza ai carbapenemi): sostituire Meropenem con la seguente combinazione: <p style="text-align: center;">Colistina: Dose carico 9 milioni U.I. (infusione 1h); da 12 h dopo: 4,5 milioni U.I x 2/die (infusione 1h; prima di ogni infusione di Colistina infondere Vit.C 1 fl. in SF 100 mL) + Tigeciclina: I dose 200 mg/die; da 12 h dopo: 100 mg x 2/die + Gentamicina 5 mg/Kg/ die</p>
<p>Note comuni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Se concomitante polmonite o infezione del sistema nervoso centrale:</u> non utilizzare daptomicina (bassa diffusione in tali sedi). • In caso di ascessi/raccolte purulente, è raccomandato il prelievo di campioni per esame microscopico e colturale, prima dell'inizio di antibiotici. Evitare ove possibile prelievi di campioni non sterili (es. tamponi di ferite/ulcere). • <u>Se fascite necrotizzante o raccolte purulente:</u> raccomandato pronto intervento chirurgico di incisione, drenaggio e debridement ("Source control"), con raccolta di campioni per es. microscopico e colturale. • <u>Se fascite necrotizzante</u> preferire Daptomicina o Linezolid a Vancomicina. • <u>Se presenza di CVC:</u> preferire daptomicina o vancomicina a linezolid. • In caso di insufficienza renale preferire daptomicina o linezolid a vancomicina. • In corso di Vancomicina: raccomandato monitoraggio terapeutico del farmaco (TDM), in terza/quarta giornata se terapia proseguita nei gg. successivi. Prelievo subito prima di iniziare la dose del mattino. Se dosi frazionate: target concentrazione sierica di valle (Cmin): 15-20 mg/L. In caso di infusione continua: target concentrazione allo steady state (Css) = 20-25 mg/L. • In corso di Linezolid monitorare anche reticolociti e QTc. • In corso di Daptomicina dosare al basale e monitorare anche CPK. 	

Sepsi / Shock settico (S.S.) – Infezioni dell'apparato respiratorio	
<p>Polmonite comunitaria Sepsi ad esordio in comunità o in ospedale o altre strutture assistenziali ≤48 h dopo il ricovero</p> <p>Assenza di tutti i seguenti: Shock settico o comunque esigenza di ricovero in UTI, fattori rischio per farmacoresistenza e per anaerobi (vedi dopo), allergia a betalattamici</p>	<p style="text-align: center;">Ceftriaxone 2 g e.v. /die + [Clarithromicina 500 mg x 2vv/die, ovvero: Azitromicina 500 mg/die per os/e.v. per 5 gg]</p> <p>Note:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se allergia a Beta-lattamici: Levofloxacina e.v 750 mg/die o 500 mg x2/die • Se fattori di rischio per P. aeruginosa: vedi in calce (“Note comuni”)
<p>Polmonite comunitaria ovvero correlata all’assistenza con ≥1 dei seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Shock settico • Fattori di rischio per anaerobi (Ab-ingestis: etilismo, perdita di coscienza, mal. Neurologiche, disfagia) • Fattori di rischio per farmacoresistenza <p>(pazienti ricoverati in ospedale, lungodegenze o altre strutture assistenziali da >48h o negli ultimi 6 mesi; terapie antibiotiche sistemiche, interventi chirurgici o altre procedure invasive negli ultimi 3 mesi; ≥3 accessi al P.S. nell’ultimo anno; emodializzati, immunodepressi, incluse recenti chemioterapie; tossicodipendenza; catetere urinario o CVC nell’ultimo mese)</p>	<p>Piperacillina/Tazobactam: dose carico 4,5 g in 30 m’; poi – da 4 ore dopo - proseguire con 4,5 g x 4 vv/die (infusione di 4 ore) ovvero, se allergia a Beta-lattamici o se Shock settico: Meropenem 2 g x 3 vv/die (infusione 4h)]</p> <p style="text-align: center;">+ [Linezolid 600 mg x2/die (I.C.);</p> <p>ovvero: Vancomicina: dose carico 15-20 mg/Kg (25-30 mg/Kg nello shock settico), infusione di 2 ore; a seguire: 30-40 mg/Kg/die, IC o in 4 dosi frazionate giornaliere con infusione di 2h (massimo 2 g per ciascuna dose)]</p> <p style="text-align: center;">+ (se coinvolgimento interstizio polmonare o Shock Settico o comunque esigenza di ricovero in UTI): Clarithromicina ev 500 mg x2/die</p> <p style="text-align: center;">+ (se sospetta influenza, nella stagione influenzale): Oseltamivir cp. 75 mg x2/die</p> <p>Note:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In corso di Vancomicina: raccomandato monitoraggio terapeutico del farmaco (TDM), in terza/quarta giornata se terapia proseguita nei gg. successivi. Prelievo subito prima di iniziare la dose del mattino. Se dosi frazionate: target concentrazione sierica di valle (Cmin): 15-20 mg/L. In caso di infusione continua: target concentrazione allo steady state (Css) = 20-25 mg/L • In corso di Linezolid monitorare anche reticolociti e intervallo QTc • In caso di insufficienza renale preferire linezolid a vancomicina, e meropenem a imipenem-cilastatina • <u>Se presenza di CVC:</u> preferire vancomicina a linezolid • <u>Se paziente con colonizzazione nota da Klebsiella pneumoniae KPC+</u> (o altre forme di resistenza ai carbapenemi): Colistina: Dose carico 9 milioni U.I. (infusione 1h); da 12 h dopo: 4,5 milioni U.I x 2/die (infusione 1h; prima di ogni infusione di Colistina infondere Vit.C 1 fl. in SF 100 mL) <p style="text-align: center;">+ Tigeciclina: I dose 200 mg/die; da 12 h dopo: 100 mg x 2/die + Fosfomicina 6 gr x 4 vv/die</p> <p style="text-align: center;">+ (se shock settico o alta incidenza locale di MRSA in pz. con HAP): Linezolid 600 mg x2/die (I.C.)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Se paziente con colonizzazione nota da Acinetobacter baumannii MDR</u> : Colistina: Dose carico 9 milioni U.I. (infusione 1h); da 12 h dopo: 4,5 milioni

	U.I x 2/die (infusione 1h; prima di ogni infusione di Colistina infondere Vit.C 1 fl. in SF 100 mL) + Meropenem 2 gr x 3/die (infusione 4h) + Ampicillina-SBCT 3g x4/die (infusione 4h) + (se Shock settico o alta incidenza locale di MRSA in pz. con HAP): Linezolid 600 mg x2/die (I.C.)
--	---

Note comuni:

• Diagnostica raccomandata nelle polmoniti:

- Campioni da raccogliersi possibilmente prima dell'inizio della terapia antibiotica: emocolture (2, preferibilmente 3); Escreato o Broncoaspirato o BAL (se pz. Intubato) per esame microscopico e colturale.
- Campioni che è possibile raccogliere anche nei primi giorni di terapia antibiotica: Urine per ricerca di Antigeni di Legionella spp. e S.pneumoniae. Secreti respiratori per Test NAAT (biologia molecolare) per batteri (inclusi intracellulari) e virus (inclusi quelli influenzali nella stagione autunno-invernale).
- Se quadri clinici o fattori di rischio che pongano il sospetto di Micobatteriosi: Escreato o Broncoaspirato o BAL (se pz. Intubato) per es. microscopico e colturale per micobatteri (campioni da avviarsi prima dell'avvio di farmaci ad attività antitubercolare) e per PCR per M. tuberculosis.

- Non somministrare farmaci ad attività antitubercolare (es. Fluorochinoloni, Rifampicina, Linezolid; evitare possibilmente anche carbapenemi e aminoglicosidi) in presenza di fattori di rischio per Tubercolosi! (es. immigrati da <2anni da aree ad alta endemia tubercolare, lesioni polmonari apicali, pregressa tubercolosi)

- In corso di macrolidi, fluorochinoloni, linezolid: monitorare anche l'intervallo QTc.

- Se fattori di rischio per P. aeruginosa (vedi Tab. 10):

[Piperacillina/Tazobactam: dose carico 4,5 g in 30 m'; poi – da 4 ore dopo - proseguire con 4,5 g x 4 vv/die (infusione di 4 ore) oppure 18 g/die in IC

Ovvero: Cefepime 2 gr x 3 vv./die (infusione 4h)

Ovvero (se allergia a beta-lattamici, o Shock settico o comunque esigenza di ricovero in UTI): Meropenem 2 gr x 3/die (infusione 4h)]

+

Levofloxacina e.v. 750 mg/die o 500 mg x 2/die

+ (se sospetto di coesistente Gram+ MDR o Shock settico o comunque esigenza di ricovero in UTI):

[Linezolid 600 mg x2/die (I.C.);

ovvero: Vancomicina 15-20 mg/Kg in 2 ore (dose carico), a seguire: 30-40 mg/Kg/die IC o frazionata x 4 vv/die con infusione di 2h (massimo 2 g per ciascuna dose)]

Sepsi / Shock settico (S.S.) – <u>Infezioni delle vie urinarie</u>	
<p>Sepsi ad origine comunitaria o insorta in ospedale o altre strutture assistenziali ≤48 h dopo il ricovero</p> <p>Assenza di tutti i seguenti: Shock settico, presenza di Catetere vescicale, fattori rischio per farmacoresistenza (vedi dopo), allergia a betalattamici</p>	<p>Piperacillina/Tazobactam: dose carico 4,5 g in 30 m'; poi – da 4 ore dopo - proseguire con 4,5 g x 4 vv/die (infusione di 4 ore)</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Amikacina 15-20 mg/Kg/die(*). Preferibile dose unica giornaliera tranne nelle circostanze in nota (^). Proseguire sino a stabilizzazione clinica (max 3-5 gg). Infusione 1h.</p> <p>Note:</p> <ul style="list-style-type: none"> • (*) Amikacina: per pz. con peso corporeo >20% del loro peso ideale, considerare il peso corporeo corretto • (^) Amikacina: preferire alla dose singola/die la dose frazionata in 2-3 somministrazioni/die in caso di: ascite, ustioni >20% superficie corporea, fibrosi cistica, endocardite, gravidanza, insufficienza renale grave (in tal caso preferibile utilizzare lo schema successivo senza amikacina) • In corso di Amikacina: raccomandato TDM (Cmin e Cmax) se terapia proseguita oltre la terza dose: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Target Cmin (prelievo prima della 3^a dose): per singola dose/die <1 mg/L; per dose frazionata/die 5-10 mg/L ✓ Target C max (prelievo 30 m' dopo la fine infusione della 3^a dose): per singola dose/die 56-64 mg/L; per dose frazionata/die 15-30 mg/L
<p>Sepsi, con ≥1 dei seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Shock settico, • Allergia a beta-lattamici • Infezione correlata all'assistenza o altri fattori di rischio per farmacoresistenza <p>(pazienti ricoverati in ospedale, lungodegenze o altre strutture assistenziali da >48 h o negli ultimi 6 mesi; terapie antibiotiche sistemiche, interventi chirurgici o altre procedure invasive negli ultimi 3 mesi; ≥3 accessi al P.S. nell'ultimo anno emodializzati; immunodepressi, inclusi pz. sottoposti a chemioterapie; colonizzazione recente nota da batteri MDR; catetere urinario o CVC nell'ultimo mese)</p>	<p style="text-align: center;">Meropenem 2 gr x 3/die (infusione 4h)</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Amikacina 15-20 mg/Kg/die (*). Nel pz. critico prima dose (L.D.) 25 mg/Kg. Preferibile dose unica giornaliera tranne nelle circostanze in nota (^). Proseguire sino in dose unica giornaliera(^), sino a stabilizzazione clinica (max 3-5 gg). Infusione 1h.</p> <p style="text-align: center;">+ (se Shock settico): [Linezolid 600 mg x2/die in IC; ovvero: Vancomicina: dose carico 15-20 mg/Kg (25-30 mg/Kg nello shock settico), infusione di 2 ore; a seguire: 30-40 mg/Kg/die, IC o in 4 dosi frazionate giornaliere con infusione di 2h (massimo 2 g per ciascuna dose)]</p> <p>Note:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In corso di Vancomicina: raccomandato monitoraggio terapeutico del farmaco (TDM), in terza/quarta giornata se terapia proseguita nei gg. successivi. Prelievo subito prima di iniziare la dose del mattino. Se dosi frazionate: target concentrazione sierica di valle (Cmin): 15-20 mg/L. In caso di infusione continua: target concentrazione allo steady state (Css): 20-25 mg/L • In corso di <u>Linezolid</u> monitorare anche reticolociti e QTc • <u>In caso di insufficienza renale:</u> preferire linezolid a vancomicina; associare Amikacina solo se quadro di Shock Settico • <u>Se allergia dimostrata a meropenem</u>, è possibile sostituire lo stesso con Colistina: dose carico 9 milioni U.I. (infusione 1h); da 12 h dopo: 4,5 milioni U.I x 2/die (infusione 1h; prima di ogni infusione di Colistina infondere Vit.C 1 fl. in SF 100 mL) • <u>Se presenza di CVC:</u> preferire vancomicina a linezolid

- Se paziente con colonizzazione nota da *Klebsiella pneumoniae* KPC+ (o altre forme di resistenza ai carbapenemi):

Colistina: I dose 9 milioni U.I. (infusione 3h); da 12 h dopo: 4,5 milioni U.I x 2/die (infusione 3h; prima di ogni infusione di Colistina Vit.C 1 fl. in SF 100 mL)

+

Meropenem 2 gr x 3/die (infusione 4h)

+

Fosfomicina 6 g x4/die

- Se paziente con colonizzazione nota da *Acinetobacter baumannii* MDR :

Colistina: I dose 9 milioni U.I. (infusione 3h); da 12 h dopo: 4,5 milioni U.I x 2/die (infusione 3h; prima di ogni infusione di Colistina Vit.C 1 fl. in SF 100 mL)

+

Meropenem 2 gr x 3/die (infusione 4h)

+

Ampicillina-SBCT 3g x4/die (infusione 4h)

+

Linezolid 600 mg x2/die (I.C.)

Sepsi / Shock settico (S.S.) – <i>Infezioni intra addominali</i>	
<p>Sepsi ad origine comunitaria o insorta in ospedale o altre strutture assistenziali ≤48 h dopo il ricovero</p> <p>Assenza di tutti i seguenti: Shock settico, fattori rischio per farmacoresistenza (vedi dopo), allergia a betalattamici (vedi appresso), allergia a betalattamici</p>	<p>Piperacillina/Tazobactam: dose carico 4,5 g in 30 m'; poi – da 4 ore dopo - proseguire con 4,5 g x 4 vv/die (infusione di 4 ore)</p> <p><u>ovvero:</u></p> <p>[Cefepime 2 gr x 3 vv./die (infusione 4h) + Metronidazolo 500 mg x 4 vv/die]</p>
<p>Sepsi con ≥1 dei seguenti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Shock settico, • Allergia a beta-lattamici • Infezione correlata all'assistenza o altri fattori di rischio per farmacoresistenza <p>(pazienti ricoverati in ospedale, lungodegenze o altre strutture assistenziali da >48 h o negli ultimi 6 mesi; terapie antibiotiche sistemiche, interventi chirurgici o altre procedure invasive negli ultimi 3 mesi; ≥3 accessi al P.S. nell'ultimo anno; emodializzati; immunodepressi, inclusi pz. sottoposti a chemioterapie; colonizzazione recente nota da batteri MDR; catetere urinario o CVC nell'ultimo mese)</p>	<p>[Imipenem-cilastatina 1g x 3vv/die (infusione 4h) <u>ovvero</u> Meropenem 2 gr x 3/die (infusione 4h)]</p> <p>+ (se Shock Settico)</p> <p>[Linezolid 600 mg x2/die in IC; <u>ovvero:</u></p> <p>Vancomicina: dose carico 15-20 mg/Kg (25-30 mg/Kg nello shock settico), infusione di 2 ore; a seguire: 30-40 mg/Kg/die, IC o in 4 dosi frazionate giornaliere con infusione di 2h (massimo 2 g per ciascuna dose)]</p> <p>+ (se Shock settico):</p> <p>Echinocandina (vedi “note in basso”)</p> <p>Note:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In corso di Vancomicina: raccomandato monitoraggio terapeutico del farmaco (TDM), in terza/quarta giornata se terapia proseguita nei gg. successivi. Prelievo subito prima di iniziare la dose del mattino. Se dosi frazionate: target concentrazione sierica di valle (Cmin): 15-20 mg/L. In caso di infusione continua: target concentrazione allo steady state (Css) = 20-25 mg/L • In corso di <u>Linezolid</u> monitorare anche reticulociti e intervallo QTc • <u>In caso di insufficienza renale</u> preferire linezolid a vancomicina e meropenem a imipenem-cilastatina • <u>Se allergia dimostrata a meropenem,</u> possibile sostituire lo stesso con colistina (I dose 9 milioni U.I. (infusione 3h); da 12 h dopo: 4,5 milioni U.I x 2/die (infusione 3h; prima di ogni infusione di Colistina Vit.C 1 fl. in SF 100 mL) • <u>Se presenza di CVC:</u> preferire vancomicina a linezolid • <u>Se fattori di rischio per Candidosi invasiva (*):</u> aggiungere una Echinocandina: Anidulafungina: 200 mg il primo giorno, quindi 100 mg/die; Caspofungina: 70 mg il primo giorno, quindi 50 mg/die (proseguire 70 mg/die se peso >80 Kg); Micafungina: 100 mg/die <p>(*): Fattori di rischio per Candidosi invasiva: terapia antibiotica ad ampio spettro in corso da almeno 5 giorni, recente intervento di chirurgia maggiore (specie addominale), presenza di CVC da ≥48h, nutrizione parenterale, emodialisi, protratto ricovero ospedaliero (specie in UTI), pregressa Candidemia, colonizzazione nota di Candida in almeno 2 siti, recente infezione da Candida, immunodepressione e patologie croniche debilitanti (diabete mellito, insufficienza epatica cronica, insufficienza renale cronica)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se paziente con colonizzazione nota da <i>Klebsiella pneumoniae</i> KPC+ (o

	<p>altre forme di resistenza ai carbapenemi):</p> <p>Colistina: Dose carico 9 milioni U.I. (infusione 1h); da 12 h dopo: 4,5 milioni U.I x 2/die (infusione 1h); prima di ogni infusione di Colistina infondere Vit.C 1 fl. in SF 100 mL</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Tigeciclina: I dose 200 mg/die; da 12 h dopo: 100 mg x 2/die</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p style="text-align: center;">Gentamicina 5 mg/Kg/ die</p> <p>+ (se shock settico o alta incidenza locale di MRSA in PZ con HAP)</p> <p style="text-align: center;">Linezolid 600 mg x2/die (I.C.)</p> <p>• <u>Se paziente con colonizzazione nota da <i>Acinetobacter baumannii</i> MDR :</u></p> <p>Colistina: Dose carico 9 milioni U.I. (infusione 1h); da 12 h dopo: 4,5 milioni U.I x 2/die (infusione 1h); prima di ogni infusione di Colistina infondere Vit.C 1 fl. in SF 100 mL</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p style="text-align: center;">Meropenem 2 gr x 3/die (infusione 4h)</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p style="text-align: center;">Ampicillina-SBCT 3g x4/die (infusione 4h)</p> <p style="text-align: center;">+ (se Shock settico)</p> <p style="text-align: center;">Linezolid 600 mg x2/die (I.C.)</p>
--	---

Sepsi / Shock settico (S.S.) – Infezione del SNC	
Meningite a liquor torbido (comunitaria)	<p style="text-align: center;">Ceftriaxone 2 g x 2 vv/die +</p> <p>Vancomicina: dose carico 15-20 mg/Kg (25-30 mg/Kg nello shock settico), infusione di 2 ore; a seguire: 30-40 mg/Kg/die, IC o in 4 dosi frazionate giornaliere con infusione di 2h (massimo 2 g per ciascuna dose)] +</p> <p>Ampicillina 3-4 g x 4 vv/die (infusione 4h), se fattori di rischio per Listeria (^)</p> <p>Note:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Indicata la somministrazione di steroide (Desametasone 8 mg x 3-4 vv/die) per 2-4 giorni, da iniziare contemporaneamente all'inizio della terapia antibiotica. Efficacia dimostrata solo per N. meningitidis e S. pneumoniae.</i> • <u>Se allergia a penicilline</u>: sostituire Ceftriaxone o Ampicillina con Meropenem 2 g x 3 vv/die (infusione 4h) • <u>Se meningite post-chirurgica (NCH, ORL), da trauma, associata a Shunt ventricolo-peritoneale</u>: Meropenem 2 gr x 3/die (infusione 4h) + [Linezolid 600 mg x2/die (I.C.); ovvero: Vancomicina: dose carico 15-20 mg/Kg (25-30 mg/Kg nello shock settico), infusione di 2 ore; a seguire: 30-40 mg/Kg/die, IC o in 4 dosi frazionate giornaliere con infusione di 2h (massimo 2 g per ciascuna dose)] <p>(^) <u>Fattori di rischio per Listeria</u>: Età>50 aa, ovvero tra 15-50 aa ma con storia di abuso alcolico, gravidanza, diabete mellito, farmaci immunosoppressori malattia oncologica, malattia oncologica o altre gravi cause di immunocompromissione acquisita</p>
Meningite a liquor limpido (comunitaria)	<p style="text-align: center;">Ceftriaxone 2 gr x 2/die +</p> <p style="text-align: center;">Aciclovir i.v. 10 mg/Kg x 3/die +</p> <p>Ampicillina 3-4 g x 4 vv/die (infusione 4h), se fattori di rischio per Listeria (^)</p> <p>Note:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se allergia a penicilline: sostituire Ceftriaxone e Ampicillina con Meropenem 2 g x 3 vv/die (infusione 4h) • (^) Fattori di rischio per Listeria: Età>50 aa, ovvero tra 15-50 aa ma con storia di abuso alcolico, gravidanza, diabete mellito, farmaci immunosoppressori malattia oncologica, malattia oncologica o altre cause di immunocompromissione acquisita
<p>Note comuni: Di fronte a quadro clinico di Meningite è raccomandata, in assenza di controindicazioni specifiche, l'effettuazione urgente di rachicentesi con la raccolta di campioni di liquor cefalo-rachidiano per es. chimico-fisico (effettuare prelievo contemporaneo di siero), ricerca di batteri (esame microscopico, colturale e tests di biologia molecolare) e virus (tests di biologia molecolare). La procedura va eseguita preferibilmente dopo una TC cranio urgente (con mdc ogni volta che sia possibile) e prima dell'inizio della terapia antibiotica. Tuttavia tali accertamenti non devono ritardare l'inizio della stessa. Nel PZ. critico (GCS < 8): Steroide + antibiotico; quindi TAC e Rachicentesi</p>	

ALLEGATO 3 - Posologia antimicrobici, adeguamento in base alla funzionalità renale, note di diluizione, infusione e di monitoraggio della tossicità

Abbreviazioni: CRRT: Continuous Renal Replacement Therapy (terapia sostitutiva renale continua); D5W: soluzione acquosa destrosio (glucosio) 5%; HD: Emodialisi; IRC: insufficienza renale cronica; LD: loading dose (dose carico); MUI = milioni di UI; PD: Dialisi peritoneale; PT: tempo di protrombina; SSRI: inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina

Farmaco	Dose per funzione renale normale	Adeguamento per IRC in base a CrCl* (ml/m ²)				Note
		>50-90	10-50	< 10	Dialisi	
Aminoglicosidi						
Amikacina	<u>dosi multiple giornaliere:</u> 7,5 mg/kg/12h Nel pz. critico primo giorno (L.D.): 25 mg/Kg	Dose normale	Vedi sotto (dose singola giornaliera)			Diluizione minima: sino a 1g in 100 mL S.F. o D5W Durata infusione: 30-60' Dopo la 3 ^a dose, se proseguita, adeguare posologia sulla base del TDM (vedi Allegato B) Alto rischio di nefrotossicità specie in co-somministrazione con altri farmaci nefrotossici (vancomicina, teicoplanina, amfotericina B, ciclosporina, furosemide) e con mezzo di contrasto; rischio di ototossicità (cocleare/vestibolare). Monitorare strettamente.
	<u>dose singola giornaliera:</u> 15-20 mg/Kg/24h Se iperfiltrazione raccomandati 20 mg/Kg/24h Nel pz. critico prima dose (L.D.): 25 mg/Kg	1 ^a dose (L.D.): come per funz. renale normale, seguita da: per CrCl: >80ml/m ² : 15mg/kg/24h 60-80 ml/m ² : 12 mg/kg/24h 40-60 mL/m ² : 7.5 mg/Kg/24h 30-40 mL/m ² : 4 mg/Kg/24h 20-30 mL/m ² : 7,5 mg/Kg/48h 10-20 mL/m ² : 4 mg/Kg/48h 0-10 mL/m ² : 3 mg/Kg ogni 72h e dopo ogni seduta di HD CrCl <60 ml/m ² ed HD: usare schema sopra per dosi multiple giornaliera. HD: 7,5 mg/kg/48h, più - dopo ogni seduta di HD - dose suppletiva di 3.75 mg/Kg. CRRT: 7.5 mg/Kg/24h				

Farmaco	Dose per funzione renale normale	Adeguatezza per IRC in base a CrCl* (ml/m')				Note
		>50-90	10-50	< 10	Dialisi	
Cefalosporine						
Cefepime	1-2 g/8h	1-2 g/8-12h	2 g/12-24 h	1 g/24h	HD: 1 g/24h + 1g dopo dialisi PD: 1-2 g/48h CRRT: 2 g/24h	Diluizione minima: sino a 2 g in 50 mL S.F. o D5W. Infusione estesa (4h) ovvero continua. Durata infusione 4h Rischio aumentato di colite da C. difficile
Penicilline						
Ampicillina	2 g/4-6h	Dose normale	50-30: 1-2 g/6-8h 30-10: 1-2 g/8-12h	1-2 g/12h	HD: 1-2 g/12 h dopo dialisi PD: 500 mg-1 g/12 h CRRT: 1-2 g/8-12h	Diluizione minima: sino a 1 g: 50 mL, >1 g: 100 mL, S.F. Durata infusione 4h.
Piperacillina + Tazobactam	Dose carico 4,5 g in 30 m'; poi - da 4 ore dopo - proseguire con 4,5 g x 4 vv/die (infusione di 4 ore)	Dose normale	Dopo prima dose (carico) come per funzione renale normale: 4,5 g/8h	Dopo prima dose (carico) come per funzione renale normale: 2,25 g/6h	Dopo prima dose (carico) come per funzione renale normale: HD: 2,25 g/8h + 750 mg dopo dialisi PD: 2,25 g/8h CRRT: da 2,25 g/6h a 4,5 g/8h (in base al flusso dialitico e a MIC del germe)	Diluizione minima: 4.5g in 100 mL, S.F. o D5W Durata infusione 4h. Rischio mielotossicità e piastrinopenia: monitoraggio emocromo

Farmaco	Dose per funzione renale normale	Adeguatezza per IRC in base a CrCl* (ml/m')				Note
		>50-90	10-50	< 10	Dialisi	
Carbapenemi						
Imipenem-Cilastatina	1g/8h ovvero: 500 mg/6h	500 mg/6-8h	Dopo prima dose (carico) 1g: 250 mg/8-12h	Dopo prima dose (carico) 1g: 250 mg/12h	Dopo prima dose (carico) 1g: HD: 250 mg/12h dopo dialisi PD: 250 mg/12h CRRT: 500-1000 mg/12h	Diluizione minima: sino a 0,5 g in 100 mL, sino a 1 g in 250 mL, S.F Durata infusione: 4h Rischio neurotossicità (crisi epilettiche) maggiore di altri carbapenemi, aumentato se eGFR <20 Da preferire a cefalosporine e piperacillina-tazobactam se elevata prevalenza di ceppi ESBL Monitoraggio tossicità tubulare (proteinuria, glicosuria, fosforemia)
Meropenem	3-6g/die in 3-4 dosi frazionate	1 g/8h	Dopo prima dose (carico) 1-2g: 50-25: 1 g/12h 25-10: 500 mg/12h	Dopo prima dose (carico) 1-2g: 500 mg/24h	Dopo prima dose (carico) 1-2g: HD: 500 mg/24h (dopo dialisi) PD: 500 mg/24h CRRT: 1 g/12h	Diluizione minima: 500 mg in 10mL; 1g in 20 mL; 2g in 50mL di S.F. Durata infusione: 4h Da preferire a cefalosporine e piperacillina-tazobactam se elevata prevalenza di ceppi ESBL Monitoraggio tossicità tubulare (proteinuria, glicosuria, fosforemia).

Farmaco	Dose per funzione renale normale	Adeguatezza per IRC in base a CrCl* (ml/m')				Note
		>50-90	10-50	< 10	Dialisi	
Chinoloni						
Ciprofloxacina	400 mg/8h	Dose normale	400 mg/24h	400 mg/24h	HD: 400 mg/24h dopo dialisi PD: 400 mg/24h	Durata infusione: 1h Rischio aumentato di colite da C. difficile Monitoraggio: ECG per intervallo QTc, emocromo (possibile piastrinopenia)
Levofloxacina	750 mg/24h – 500 mg/12h (raccomandata nel pz. critico o in caso di iperfiltrazione)	Dose normale	20-50: 750 mg/48h <20: LD (750 mg), poi 500 mg/48h	LD (750 mg), poi 500 mg/48h	HD, PD, CRRT: LD (750 mg), poi 500 mg/48h	Durata infusione: 500 mg: 1h; 750 mg: 90' Rischio aumentato di colite da C. difficile Monitoraggio ECG per intervallo QTc

Farmaco	Dose per funzione renale normale	Adeguamento per IRC in base a CrCl* (ml/m')				Note
		>50-90	10-50	< 10	Dialisi	
Glicilciline						
Tigeciclina	LD 100 mg, poi (da 12h dopo) 50 mg/12h. Nelle infezioni gravi (come la sepsi e shock settico): dose carico 200 mg; da 12 h dopo 100 mg/12h	Dose normale	Dose normale	Dose normale	Dose normale	Diluizione minima: 100 mg in 100 mL S.F. o D5W Durata infusione: 1h Limitare uso a pazienti con dimostrata o sospetta farmacoresistenza. Non utilizzare mai come monoterapia. Alto rischio di intolleranza gastrointestinale (nausea, vomito, diarrea), pancreatite
Antibatterici – Miscellanea						
Daptomicina	6-8-10 mg/kg/24h	Dose normale	50-30: dose normale <30: 6-8 mg/kg/48h	6-8 mg/kg/48h	HD: 6-8 mg/kg dopo dialisi. Se la seduta dialitica è seguita da 2 gg. liberi, aumentare dose del 50% PD: 6-8 mg/48h	Diluizione minima della dose: in 100 mL S.F. Durata infusione minima: 30' Monitoraggio CPK; considerare sospensione di eventuale tp con statine Possibile falso allungamento PT (interferenza con alcuni reagenti)
Linezolid	600 mg/12h	Dose normale	Dose normale	Dose normale	HD: dose normale dopo dialisi PD: dose normale	Durata infusione: preferibile infusione continua (attività battericida); per dosi frazionate 60-120' Monitoraggio emocromo e reticolociti per mielotossicità da accumulo Rischio crisi ipertensive e serotoninergica se cosomministrazione con antidepressivi SSRI


Farmaco	Dose per funzione renale normale	Adeguamento per IRC in base a CrCl* (ml/m')				Note
		>50-90	10-50	< 10	Dialisi	
Metronidazolo	500 mg/6 h	Dose normale	Dose normale	500 mg/12h	HD: 500 mg/12h dopo dialisi PD: 500 mg/12h	* Verificare periodicamente che la CrCl misurata su raccolta urine 24h corrisponda a quella stimata (e-GFR), specie in pazienti con allettamento protratto, defedati, gravide Flaconi pronti Durata infusione: 1h Rischio tossicità neurologica (neuropatia periferica/autonomica/ottica, meningite asettica, crisi epilettiche, atassia): eventuale RM encefalo se sintomi
Colistina (Colisti-metato)	LD: 9 MUI, seguita 12 ore dopo da 4,5 MUI/12h	Dose normale	LD: 9 MUI. Dal II giorno: <50-30 ml/m: ml/Kg: 5,5-7,5 MUI/24h <30-10 ml/m': 4,5-5,5 MUI/24h	LD: 9 MUI. Dal II giorno: 3,5 MUI/24h	LD: 9 MUI. Dal II giorno: HD: 2,25 MUI/24h (giorni senza dialisi); 3 MUI/24h dopo dialisi CRRT: come per funzione renale normale	Diluizione minima: 4,5 MUI in 100 mL S.F. o D5W Durata infusione: 1- 1,5h Associare Vitamina C 1 g /12 h in S.F. 100 mL, 30 min prima della somministrazione di colistina Per CR-K.pneumoniae possibile mono-somministrazione giornaliera dell'intera dose se somministrata in associazione a rifampicina (600 mg/die). Rischio nefrotossicità, specie se alte dosi e/o durata prolungata o insufficienza renale al baseline. Rischio neurotossicità (parestesie, atassia). Entrambi i fenomeni accentuati da uso concomitante di aminoglicosidi, vancomicina, amfotericina B, mezzo di contrasto.

Farmaco	Dose per funzione renale normale	Adeguatezza per IRC in base a CrCl* (ml/m')				Note
		>50-90	10-50	< 10	Dialisi	
Fosfomicina disodica	12-24gr/24h suddivisa in 3-4 somministrazioni giornaliere	Dose normale	40: 70% dose normale (suddivisa in 2-3 dosi) 30: 60% dose normale (suddivisa in 2-3 dosi) 20: 40% dose normale (suddivisa in 2-3 dosi) 10: 20% dose normale (suddivisa in 1-2 dosi)	2 gr /48h	HD: 2 gr /48h dopo dialisi	<p>* Verificare periodicamente che la CrCl misurata su raccolta urine 24h corrisponda a quella stimata (e-GFR), specie in pazienti con allattamento protratto, defedati, gravide</p> <p>Diluizione minima: 2gr/ 50 mL D5W</p> <p>Durata minima infusione: -almeno 15 min per 2gr ev -almeno 30 min per 4gr ev -almeno 45 min per 6gr ev (la singola infusione può essere protratta anche sino a 4 ore).</p> <p>Non somministrare dosi singole maggiori di 8 gr.</p> <p>Durante trattamento si raccomanda monitoraggio giornaliero di elettroliti (principalmente Na e K) e dieta a basso contenuto di sodio.</p>

Farmaco	Dose per funzione renale normale	Adeguatezza per IRC in base a CrCl* (ml/m')				Note
		>50-90	10-50	< 10	Dialisi	
Glicopeptidi						
Vancomicina	<p>dose carico 15-20 mg/Kg (25-30 mg/Kg nello shock settico), infusione di 2 ore; poi – dal termine della L.D. - 30-40 mg/Kg/die, IC o in 4 dosi frazionate giornaliere con infusione di 2h (massimo 2 g per ciascuna dose)</p> <p>Per tutti gli schemi: correggere le dosi di mantenimento sul TDM (vedi note).</p>	Dose normale	500 mg/24-96h	500 mg/48-96h	<p>HD: dose come per eGFR<10</p> <p>PD: dose come per eGFR<10</p> <p>30 mg/kg/die</p>	<p>Diluizione minima: 500 mg/100 mL S.F. o D5W</p> <p>Durata minima infusione: 500 mg/30'. "red men syndrome" da infusione troppo rapida. Preferire infusione di 2h per dosi sino a 2g.</p> <p>Non somministrare singole dosi maggiori di 2 g.</p> <p>S.aureus: sconsigliati glicopeptidi per MIC >1 mg/l.</p> <p>Monitoraggio funz. renale (compreso P ed es. urine standard), emocromo (neutro-/piastrinopenia)</p> <p>In corso di Vancomicina: raccomandato monitoraggio terapeutico del farmaco (TDM), in terza/quarta giornata se terapia</p> <p>proseguita nei gg. successivi. Prelievo subito prima di iniziare la dose del mattino. Se dosi frazionate: target concentrazione sierica di valle (Cmin): 15-20 mg/L. In caso di infusione continua: target concentrazione allo steady state (Css) = 20-25 mg/L</p>

Farmaco	Dose per funzione renale normale	Adeguatezza per IRC in base a CrCl* (ml/m')				Note
		>50-90	10-50	< 10	Dialisi	
Antimicotici						
Anidulafungina	LD: 200 mg, quindi 100 mg/24h	Dose normale	Dose normale	Dose normale	Dose normale	Monitoraggio elettroliti (K, Mg)
Caspofungina	LD: 70 mg, quindi: 50 mg/24h (70 mg/die se pz. >80 Kg; 35 mg/die se insufficienza epatica moderata, cioè Child-Pugh score 7-9).	Dose normale	Dose normale	Dose normale	Dose normale	Monitoraggio funzionalità epatica; No dati per insufficienza epatica grave.
Micafungina	100 mg/24h	Dose normale	Dose normale	Dose normale	Dose normale	Monitoraggio funzionalità epatica e renale
Fluconazolo	Induzione (primi 2-4gg): 800 mg/24h Mantenimento 400 mg/24h	Dose normale	100-200 mg/24h	100-200 mg/24h	HD: dose normale dopo dialisi PD: dose come per eGFR<10	Monitoraggio funzionalità epatica Verificare interazioni farmacologiche Monitoraggio ECG per QTc

ALLEGATO 4 – SOFA SCORE

		SOFA SCORE				
		0	1	2	3	4
Respirazione						
PaO ₂ /Fio ₂ (mmHg)	≥ 400	< 400	< 300	< 200 con supporto respiratorio	< 100 con supporto respiratorio	
Coagulazione						
Piastrine	≥ 150.000	< 150.000	< 100.000	< 50.000	< 20.000	
Funz.tà epatica						
Bilirubina (mg/dl)	< 1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 5,9	6,0 – 11,9	≥ 12,0	
Cardiovascolare						
MAP [(2xPAD)+PAS]/3	MAP ≥ 70 mmHg	MAP < 70 mmHg	Dopamina < 5 mcg/Kg/min o dobutamina	Dopamina 5,1–15 mcg/Kg/min o noradrenalina ≤ 0,1 mcg/Kg/min	Dopamina > 15 mcg/Kg/min o noradrenalina > 0,1 mcg/Kg/min	
Sistema nervoso centrale						
GCS	15	13 – 14	10 - 12	6 - 9	< 6	
Funz.tà renale						
Creatinina (mg/dl)	< 1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 3,4	3,5 – 4,9	> 5,0	
Diuresi (ml/die)				< 500	< 200	

NOME _____ COGNOME _____

DATA DI NASCITA _____ LUOGO _____

N. REFERTO DI PRONTO SOCCORSO _____

PUNTEGGIO COMPLESSIVO SOFA SCORE _____

DATA _____ FIRMA MEDICO _____

Compilare tutti i campi in stampatello in modo chiaro e leggibile