



Procedura di Sistema di Gestione per la Qualità

SEPSI

PROTOCOLLI DI TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA RAGIONATA

Redazione	Redazione a cura del GdL "Antimicrobial Stewardship"					Verifica/ Approvazione*
Dr. Cristina Giraldi <i>Cristina Giraldi</i> Dr. Francesca Greco <i>Francesca Greco</i> Microbiologia e Virologia	Dr. Carlo Bova <i>Carlo Bova</i> Medicina Interna "A.Valentini"	Dr. Carmela Oriolo <i>Carmela Oriolo</i> Dr. Filippo Urso <i>Filippo Urso</i> Farmacia	Dr. Michele Mitaritunno <i>Michele Mitaritunno</i> Pronto Soccorso	Dr. Filippo Fimognari <i>Filippo Fimognari</i> Dr. Massimo Rizzo <i>Massimo Rizzo</i> Geriatria	Dr. S. Vaccarella <i>S. Vaccarella</i> Lab. Analisi	Data <i>06.10.17</i> Dr. Salvatore De Paola <i>Salvatore De Paola</i> Direzione Sanitaria - PU
Workinggroup*						Verifica/ Approvazione*
Dr. Pietro Leo – Gastroenterologia Dr. Renzo Bonofiglio – Nefrologia Dr. Francesco De Rosa – Cardiologia Dr. Alfredo Petrone – Neurologia Dr. Francesco Intriери – Ch. Vascolare Dr. Francesco Crocco – Medicina d.Urgenza Dr. Demetrio Bonofiglio – Rianimazione Dr. M. Gentile – Ematologia Dr. Francesco Amato – Terapia del dolore	Dr. Salvatore Palazzo – Oncologia Dr. Gualtiero Cipparrone – Ortopedia Dr. Francesco Ventura – Urologia Dr. Michele Morelli - Ostetricia e Ginecologia Dr. Antonio Perri – Chirurgia Generale Dr. S.Vaccarisi – Ch.Epatobiliare Dr. Salvatore Aiello – Neurochirurgia Dr. Francesco Romano – Pneumologia Dr. Eugenio Corcioni – Medicina Interna Rogliano					Data <i>6.10.2017</i> Dr. Monica Loizzo <i>Monica Loizzo</i> Qualità e Accreditamento

(*) il protocollo è stato validato mediante email per ciascuna Unità Operativa

SCOPO DEL DOCUMENTO

BACKGROUND

Il consumo inappropriato ed eccessivo di antibiotici ha due gravi conseguenze:

1. Lo sviluppo di batteri multiresistenti responsabili di gravi infezioni nosocomiali e conseguente aumento delle percentuali di morbilità e mortalità legate all'assistenza sanitaria
2. L'aumento dei tempi di degenza con dispendio delle risorse pubbliche legate ai consumi e alla spesa farmaceutica e del personale sanitario.

Tra i principali obiettivi dell'Azienda Ospedaliera di Cosenza vi è la valutazione attenta del consumo ospedaliero dei farmaci ed in particolare degli antibiotici insieme alla promozione di programmi di appropriatezza prescrittiva, da cui consegue un indubbio guadagno in termini di salute e di risparmio in risorse umane ed economiche.

Il percorso necessario per ottenere gli obiettivi sovraesposti consiste nel monitorare con sistema informatico l'intera filiera che presidia l'utilizzo degli antibiotici nell'area ospedaliera e nell'adozione di protocolli terapeutici validati, tali da consentire la raccolta puntuale delle informazioni necessarie alla verifica dell'appropriatezza prescrittiva.

Per tali ragioni l'Azienda Ospedaliera di Cosenza ha deliberato un progetto di *antimicrobial stewardship* i cui elementi chiave sono:

- promozione dell'appropriatezza prescrittiva, elaborando protocolli terapeutici validati o PDTA per la diagnosi e cura delle patologie infettive
- processi di verifica dei protocolli terapeutici validati o PDTA
- sistemi informatici integrati tra UO Cliniche e Farmacia per la prescrizione personalizzata e restrittiva
- controllo dell'utilizzo degli antibiotici nelle UU.OO cliniche
- potenziamento dei sistemi di monitoraggio delle resistenze (epidemiologia, alert organism, sorveglianza microbiologica)

DEFINIZIONI

1. SEPSI

La sepsi è una disfunzione d'organo, pericolosa per la vita, causata da un'abnorme risposta dell'ospite ad una infezione. Nella gestione della sepsi, la diagnosi tempestiva è fondamentale insieme all'inizio di una corretta terapia al fine di ridurre l'elevato tasso di mortalità. Con queste premesse è indispensabile cercare una eziologia precisa e quindi, prima di iniziare qualsiasi terapia antibiotica empirica, devono essere effettuati prelievi microbiologici, in particolare le emocolture e le colture del sito di infezione originario.

2. SHOCK SETTICO

Subset di pazienti settici caratterizzati da insufficienza circolatoria secondaria alle anomalie del metabolismo cellulare indotte dalla sepsi e che richiede una terapia vasopressoria per mantenere una pressione arteriosa media (PAM) di almeno 65 mm Hg dopo adeguata terapia infusione, più livelli di lattati ematici >18 mg/dl.

RACCOMANDAZIONI

qSOFA

In ogni paziente, con sospetta o accertata infezione, deve essere eseguita la valutazione del **Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA)**:

- Compromissione dello stato di coscienza di nuova insorgenza o peggioramento dello Status Quo
- Ritmo respiratorio $\geq 22/\text{min}$
- Pressione arteriosa Sistolica $\leq 100 \text{ mm Hg}$

1. **qSOFA ≥ 2** : alto rischio di prognosi sfavorevole. In questo caso è necessario valutare formalmente la disfunzione dell'organo (tab 1), inclusi i livelli ematici di lattati. I pazienti devono ricevere interventi standard per la cura della sepsi, inclusa una adeguata somministrazione di fluidi (fino a 30 ml/kg nelle prime 2 ore, se necessario), antibiotici e controllo del focolaio infettivo.

2. **qSOFA < 2** : non indica necessariamente che un paziente non abbia una prognosi sfavorevole. In questi casi il qSOFA dovrebbe essere ripetuto più volte

SOFA (tabella n.1)

- La disfunzione d'organo può essere identificata come una variazione acuta nel totale del SOFA score di almeno 2 punti a causa dell'infezione
- Il punteggio SOFA di base può essere considerato pari a zero quando non c'è una disfunzione d'organo preesistente conosciuta
- Il punteggio SOFA di almeno 2 riflette un rischio complessivo di mortalità di circa il 10% in una popolazione ospedaliera generale con sospetta infezione.

Sequential [Sepsis-Related] OrganFailureAssessment Score (SOFA SCORE)					
SCALA PUNTEGGIOVALORI DEL PUNTEGGIO	0	1	2	3	4
APPARATO RESPIRATORIO PaO ₂ /FIO ₂ , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) con supporto respiratorio	<100 (13.3) con supporto respiratorio
CONTA PIASTRINICA Piastrine, x10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
SISTEMA EPATICO Bilirubina, mg/dl (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
APPARATO CARDIOVASCOLARE calcolo	MAP≥70 mm Hg	MAP<70 mm Hg	Dopamina<5 o dobutamina (qualsiasi dose) ^b	Dopamina 5-15 o epinefrina≤0.1 o norepinefrina≤0.1 ^b	Dopamina>15 o epinefrina>0.1 o norepinefrina>0.1 ^b
SISTEMA NERVOSO CENTRALE Glasgow coma scale score	15	13-14	10-12	6-9	<6
APPARATO RENALE Creatinina, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Diuresi, mL/d				<500	<200
TOTALE PUNTEGGIO					
Legenda: FIO ₂ , frazione di ossigeno inspirato; MAP, pressione arteriosa media; PaO ₂ , pressione parziale di ossigeno. ^b Le dosi di catecolamine sono date come μg/kg/min per almeno un'ora. ^c Intervallo di punteggio della Scala di Coma Glasgow da 3 a 15; punteggi più alti indicano funzioni neurologiche migliori					
Tabella n.1					

Diagnosi

1. Indagini colturali (almeno 2 set di emocolture per aerobi ed anaerobi e/o miceti o emocolture da catetere intravascolare (secondo le procedure aziendali e colture della fonte di infezione) entro un'ora dalla diagnosi e prima dell'inizio della terapia antibiotica empirica.
2. Studi di imaging eseguiti tempestivamente per confermare una potenziale fonte di infezione.

Terapia antimicrobica

1. Somministrazione di una terapia antibiotica per via endovenosa entro la prima ora dalla diagnosi di sepsi o shock settico.
2. Terapia anti-infettiva empirica ragionata di uno o più farmaci che hanno attività contro tutti i patogeni probabili (batteri e/o funghi o virus) con capacità di diffusione tissutale nella sede di presunta infezione.
3. La terapia antimicrobica deve essere valutata entro 48 ore per una possibile *de-escalation*
4. Utilizzo della procalcitonina (PCT) per monitorare l'andamento della infezione, da ripetere non prima di 24 ore (**marker utile per eventuale *de-escalation* therapy**).
5. La durata della terapia in genere è di 8-10 giorni; tempi più lunghi di terapia possono essere indicati in pazienti con una lenta risposta clinica insieme alla presenza di focolai non drenabili di infezione, o con batteriemia da *S.aureuso* da Gram negativi difficili come enterobatteri produttori di carbapenemasi *Acinetobacter* MDR, o con alcune infezioni fungine e virali o con carenze immunologiche, tra cui neutropenia.

INDICAZIONI PER LA TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA RAGIONATA DELLA SEPSI /SHOCK SETTICO

TERAPIA	INDICAZIONI
Copertura Gram negativi (aerobi)	<ul style="list-style-type: none"> • Infezione nosocomiale (> 5 giorni dal ricovero) • Paziente neutropenico o immunosoppresso • Paziente immunocompromesso per insufficienza cronica d'organo (fegato, rene, polmone, cuore)
Copertura Gram positivi (vancomicina o altro)	<ul style="list-style-type: none"> • Elevata circolazione ospedaliera di <i>S.aureus</i> meticillino resistente (MRSA) • Paziente neutropenico • Infezione da catetere intravascolare • Polmonite nosocomiale
Copertura Funghi	<ul style="list-style-type: none"> • Febbre in paziente neutropenico o paziente immunosoppresso, non responsivo alla terapia antibiotica standard • Prolungata terapia antibiotica ad ampio spettro • Colture per miceti positive • Considerare terapia empirica se il paziente è ad alto rischio e in shock settico

BIBLIOGRAFIA

- Kumar A., Optimizing antimicrobial therapy in sepsis and septic shock, Crit Care Nurs Clin North Am. 2011 Mar;23(1):79-97.
- Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM Consensus Conference on sepsis and organ failure. Chest 1992;101: 1481-3.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003;31:1250-6
- Derek C. Angus, M.D.-The New England Journal of Medicine- november 21, 2013
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. CritCare Med 2013;41:580-637
- Assessment of Clinical Criteria for Sepsis For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3); JAMA 2016;315(8):762-774
- The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3); JAMA. 2016 February 23; 315(8): 801–810.
- Surviving Sepsis Campaign: International, Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2016; March 2017 • Volume 45 • Number 3

PROTOCOLLI DI TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA RAGIONATA

1. SEPSI/SHOCK SETTICO DI ORIGINE NON DEFINITA, PAZIENTE NON NEUTROPENICO SENZA FATTORI DI RISCHIO (FR) PER INFEZIONI DA GERMI MDR		
PATOLOGIA	ATB	ATB IN CASO DI ALLERGIA A PENICILLINA
SEPSI	Piperacillina/Tazobactam <i>oppure</i> Cefalosporine di terza generazione o successiva	Fluorochinoloni +/- Metronidazolo (in caso di sospetta infezione da anaerobi)
SHOCK SETTICO	Piperacillina-Tazobactam + Amino glicoside/fluorochinoloni + Vancomicina* /Linezolid**	Fluorchinoloni +/- Metronidazolo (in caso di sospetta infezione da anaerobi) + Aminoglicoside oppure Imipenem/Meropenem + Aminoglicoside ± Vancomicina* /Linezolid**

PROTOCOLLI DI TERAPIA ANTIBIOTICA EMPIRICA RAGIONATA

2. SEPSI/SHOCK SETTICO DI ORIGINE NON DEFINITA, PAZIENTE NON NEUTROPENICO CON FATTORI DI RISCHIO (FR) PER INFEZIONI DA GERMI MDR (tabella n.2)

PATOLOGIA	ATB	ATB in caso di allergia a penicillina	ANTIMICOTICO in presenza di FR
SEPSI/ SHOCK SETTICO	Piperacillina- Tazobactam/Carbapenemico + Amino glicoside/fluorochinolonic + Vancomicina* /Linezolid**	Fluorochinolonic +/- Metronidazolo (in caso di sospetta infezione da anaerobi) + Aminoglicoside (AMIKACINA) oppure Imipenem/Meropenem + Aminoglicoside ± Vancomicina* /Linezolid**	Caspofungina <i>oppure</i> Micafungina <i>oppure</i> Anidulafungina <i>oppure</i> Amfotericina B liposomiale(in caso di intolleranza alle echinocandine)

Legenda

*	Vancomicina in caso di forte sospetto di MRSA
**	Linezolid in caso di insufficienza renale
/	oppure
ATB	Antibiotici
FR	Fattori di rischio

Tabella. 2

Fattori di rischio per micro-organismi MDR

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• ricovero ospedaliero per almeno 48 ore negli ultimi 90 giorni• residenza/ricovero in lungo-degenza, riabilitazione o in altre strutture residenziali (RSA, ricoveri per anziani)• trattamento antibiotico negli ultimi 90 giorni• immunocompromissione (terapia steroidea, patologie onco-ematologiche, etc)• gravità della malattia basata su CURB65 ed altre caratteristiche (vedi sotto)• uso di inibitori di pompa protonica | <ul style="list-style-type: none">• accessi abituali e frequenti (inclusa la dialisi) (≥ 2 /settimana) presso strutture sanitarie negli ultimi 30 giorni• disabilità• severe comorbidità (BPCO, scompenso cardiaco, insufficienza respiratoria cronica, diabete mellito, insufficienza renale, etc)• Nutrizione enterale/PEG• Pregressa infezione da MRSA |
|---|---|

I protocolli sopra descritti sono indicati solo ed esclusivamente nella terapia empirica ragionata in attesa dei risultati della Microbiologia, la cui organizzazione prevede la diagnosi rapida delle emocolture, in termini di identificazione e di antibiogramma.

Il suddetto Protocollo non è indicato nelle donne in gravidanza al primo trimestre.

POSOLOGIA

ANTIBIOTICI				
PRINCIPI ATTIVI	TERAPIA STANDARD PER ADULTI (da adattare alle condizioni del paziente)			
	Dose Standard Dose di Carico Dose di Mantenimento: dosaggio per un peso di kg 70	Frequenza e Durata	Via	Classe Terapeutica Note di Risk Management Via di eliminazione
AMIKACINA	15 mg/kg/die	Monodose o N.2 somministrazioni in caso di: - Endocardite - Pazienti neutropenici febbrili - Insufficienza Renale	IM/E V	AMINOGLICOSIDI Potenziale ototossicità e nefrotossicità. Via principale di eliminazione: RENALE
AMOXICILLINA / AC.CLAVULANICO	2,2 g	ogni 8 ore	EV	BETA-LATTAMICI Ipersensibilità a beta-lattamici. Via principale di eliminazione: RENALE
AMPICILLINA/ SULBACTAM	1,5 -3 g	ogni 6 - 8 ore	EV	BETA-LATTAMICI Ipersensibilità a beta-lattamici. Via principale di eliminazione: RENALE
CEFTAZIDIMA	1-2 g	Ogni 8-12 ore	EV	BETA-LATTAMICI Ipersensibilità a beta-lattamici. Via principale di eliminazione: RENALE- BILIARE
CEFOTAXIME	2 g	A seconda della gravità dell'infezione: la dose può essere portata a 3-4 g/die e, nei casi molto gravi (meningiti), fino a 12 g/die con somministazioni ogni 4-6-8 ore	IM/E V	BETA-LATTAMICI Ipersensibilità a beta-lattamici. Via principale di eliminazione: RENALE- BILIARE
CEFTRIAXONE	2 g	Ogni 24 ore (in caso di meningite ogni 12 ore) Possibile somministrare 1 g ogni 12 ore invece di 2g ogni 24 ore	EV	BETA-LATTAMICI Ipersensibilità a beta-lattamici. Via principale di eliminazione: RENALE- BILIARE

CEFEPIME	1-2 g	ogni 12 ore dose empirica e MIC fino a 4 mg/L	EV	BETA-LATTAMICI Ipersensibilità a beta-lattamici. Via principale di eliminazione: RENALE
	2 g	8 ore se paziente neutropenico		
CIPROFLOXACINA	400 mg	ogni 12 ore (ogni 8 ore in sepsi severe o shock settico)	EV	CHINOLONICI Vedi scheda tecnica Via principale di eliminazione: RENALE e metabolismo epatico
CLINDAMICINA	600 mg	Infezioni gravi da cocchi aerobi Grampositivi e anaerobi più sensibili (non sono inclusi il <i>Bacterioidesfragilis</i> , Peptococchi ed Clostridi diversi dal <i>Clostridiumperfringens</i>): 600-1200mg/die suddivisi in due, tre o quattro somministrazioni. Infezioni gravissime, particolarmente quelle dovute ad accertato o sospetto <i>Bacterioidesfragilis</i> , Peptococchi o Clostridi diversi dal <i>Clostridiumperfringens</i> : 1200-2700 mg/die suddivisi in due, tre o quattrosomministrazioni. Questi dosaggi, se il caso lo richiede, possono essere aumentati fino a 4800 mg/die da somministrare per flebo.	IM/E V	LINCOSAMIDI Vedi scheda tecnica Via principale di eliminazione: RENALE
GENTAMICINA	3-6 mg/kg/die	Monodose o N.2 somministrazioni in caso di: - Endocardite - Pazienti neutropenici febbrili - Insufficienza Renale grave - Ascite - Pazienti con ustioni estese (oltre 20%)	IM/E V	AMINOGLICOSIDI Potenziale ototossicità e nefrotossicità. Via principale di eliminazione: RENALE
IMIPENEM/ CILASTATINA	500 mg/500 mg	ogni 6 ore	EV	BETA-LATTAMICI Ipersensibilità a beta-lattamici. Via principale di eliminazione: RENALE
LEVOFLOXACINA	500 mg/die	Ogni 24 ore In caso di infezione grave ogni 12 ore	EV	CHINOLONICI Vedi scheda tecnica Via principale di eliminazione: RENALE

LINEZOLID	600 mg	Ogni 12 ore	EV	OSSAZOLIDINONI Vedi scheda tecnica Via principale di eliminazione: RENALE
MEROPENEM	1 g o 2 g (in caso di meningite, MIC 4 mg/L, obesi, sepsi grave)	ogni 8 ore	EV	BETA-LATTAMICI Ipersensibilità a beta-lattamici. Via principale di eliminazione: RENALE
METRONIDAZOLO	500 mg	Ogni 8 ore	EV	IMIDAZOLICI Vedi scheda tecnica Via principale di eliminazione URINARIA
PIPERACILLINA TAZOBACTAM	2,25 – 4,5 g	ogni 6 - 8 ore	EV	BETA-LATTAMICI Ipersensibilità a beta-lattamici. Via principale di eliminazione: RENALE
VANCOMICINA	- Dose di carico: 15 mg/kg/die (pz di kg.70 circa 1 g) - Dose di mantenimento: 30 mg/kg/die (pz di kg.70 circa 2 g) Adulti: la dose EV giornaliera è di 2 g, da suddividere in 500 mg ogni 6 ore	ogni 6 ore	EV	GLICOPEPTIDI Ototossicità (perdita dell'udito, raramente casi di vertigini e tinnito) e nefrotossicità (raramente insufficienza renale e/o nefrite interstiziale) Via principale di eliminazione RENALE

ANTIMICOTICI				
PRINCIPI ATTIVI	TERAPIA STANDARD PER ADULTI (da adattare alle condizioni del paziente)			
	Dose Standard Dose di Carico Dose di Mantenimento: dosaggio per un peso di kg 70	Frequenza e Durata	Via	Classe Terapeutica Note di Risk Management Via di eliminazione
FLUCONAZOLO	400-800 mg/die	Ogni 12-24 ore	EV	AZOLI
VORICONAZOLO	6 mg/kg ogni 12 ore (dose carico nelle prime 24 ore) 4 mg/kg due volte/die (dose di mantenimento)	Ogni 12 ore	EV	AZOLI
AMFOTERICINA B	1-3 mg/kg	Ogni 24 ore	EV	MACROLIDE POLIENICO
ANIDULAFUNGINA (Ecalta 100 mg.)	- Dose di carico mg.200 ev in almeno 3 ore (1° giorno) - Dose di mantenimento mg.100/die in almeno 1,5 ore		EV	ECHINOCANDINE
CASPOFUNGINA (Cancidas 50 o 70 mg)	- Dose di carico 70 mg/die (1° giorno) - Dose di mantenimento 50 mg/die, se il peso è maggiore di 80 Kg somministrare 70 mg/die		EV	ECHINOCANDINE
MICAFUNGINA (Mycamine mg.100)	100 mg/die	Ogni 24 ore	EV	ECHINOCANDINE