

CONGRESSO NAZIONALE

# AGGIORNAMENTI INFETTIVOLOGICI: HIV, EPATITI &...

**Firenze, 15-17 Gennaio 2024**

## La sepsi: inquadramento diagnostico terapeutico

Alberto Farese  
Malattie Infettive e Tropicali  
AOU Careggi - Firenze



- Speaker per conto di
  - Gilead
  - Pfizer



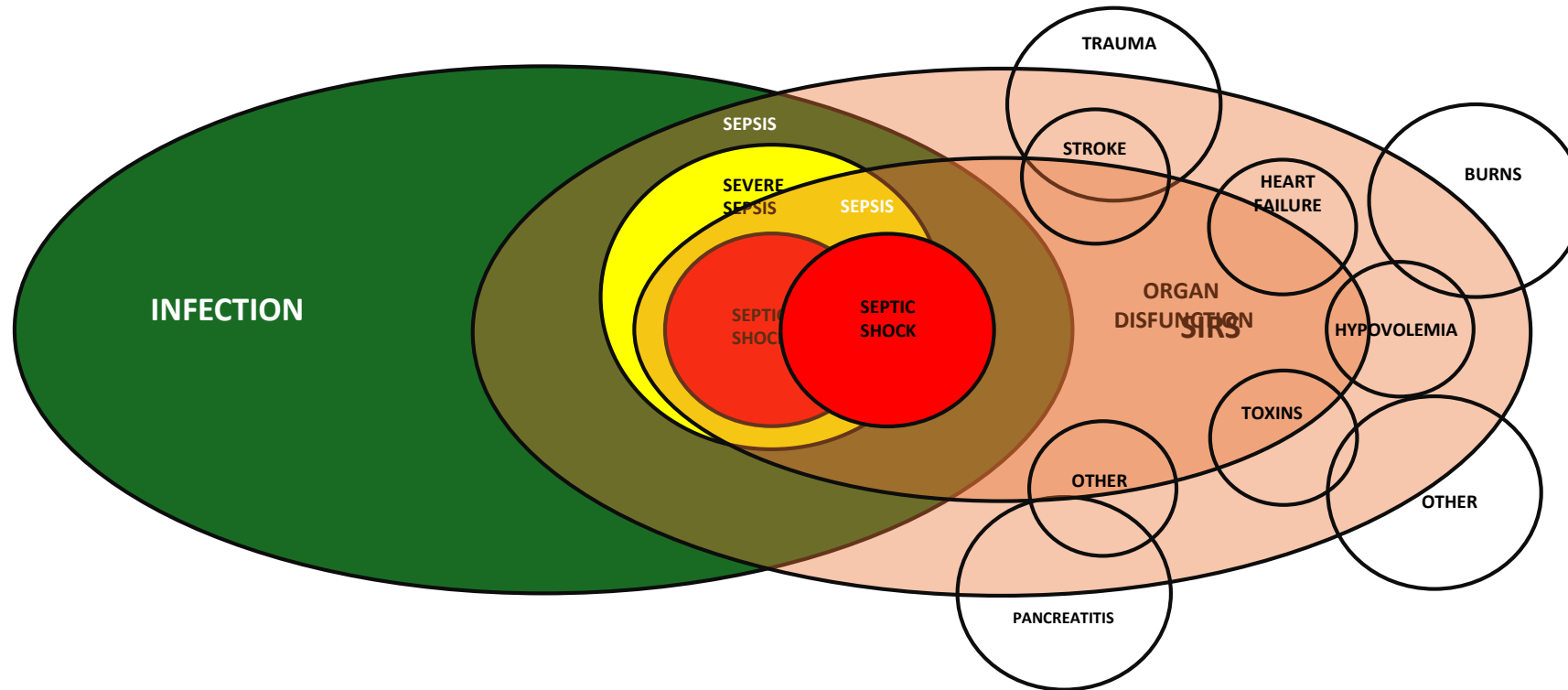
# Sepsi: nuove definizioni

- Sepsis is defined as life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection
- Organ dysfunction can be identified as an acute change in total SOFA score  $>2$  points consequent to the infection
- Patients with suspected infection who are likely to have a prolonged ICU stay or to die in the hospital can be promptly identified at the bedside with qSOFA

# Sepsi: nuove definizioni

- Septic shock is a subset of sepsis in which underlying circulatory and cellular/metabolic abnormalities are profound enough to substantially increase mortality
- Patients with septic shock can be identified with a clinical construct of sepsis with persisting hypotension requiring vasopressors to maintain MAP 65 mmHg and having a serum lactate level  $>2$  mmol/L (18 mg/dL) despite adequate volume resuscitation
- With these criteria, hospital mortality is in excess of 40%

# Sepsis 2 vs sepsis 3

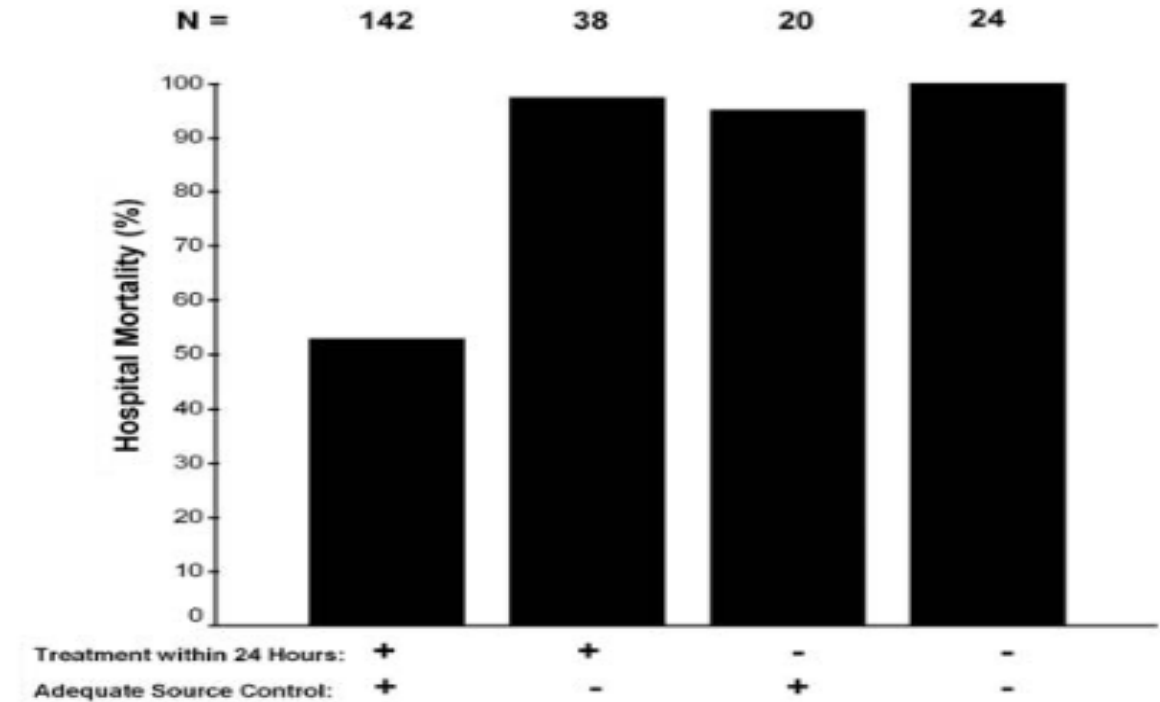
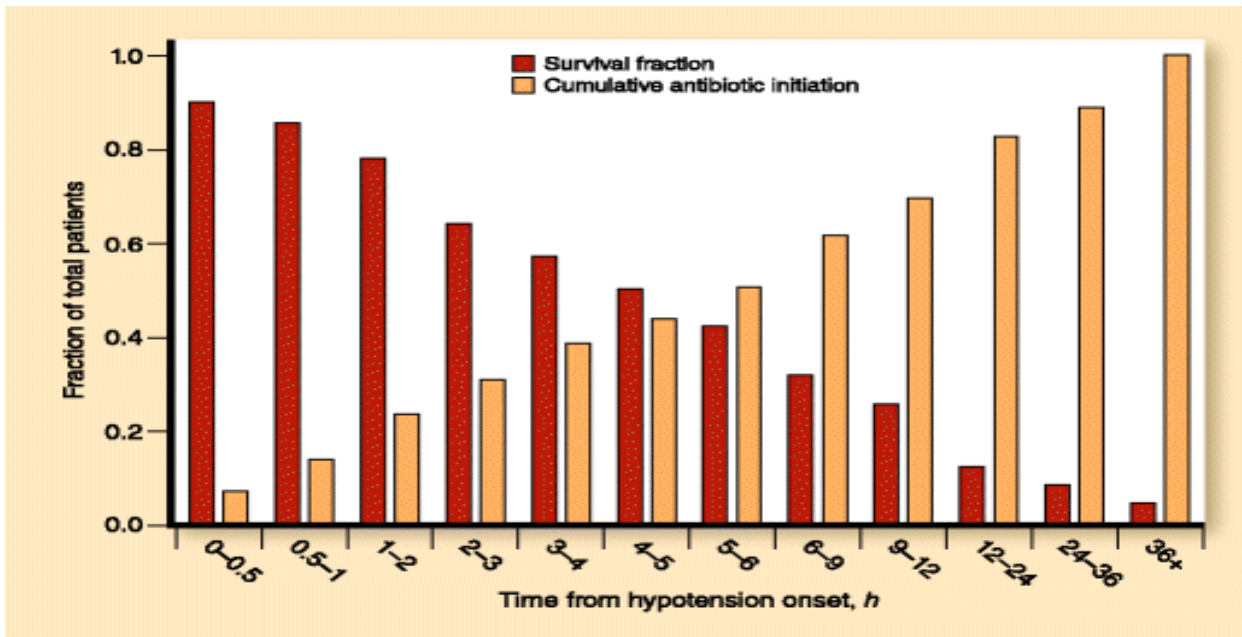


Modificata da Rhee C., Infect Clin Dis North Am, 2017

# Epidemiologia Toscana

- Casi attesi 300-400 per 100.000 abitanti (circa 15.000/anno)
- Nel 2017 9.168 casi (261/100.000 abitanti), in aumento del 33% rispetto al 2012, pari all'1,8% dei ricoverati
- Nel nostro ospedale nel 2020 1088 casi, pari all'1,8% dei ricoverati, con il 18,8% di deceduti
- Accessi al Pronto Soccorso per sepsi o shock settico nel 2017: 6.116
- Il 5% deceduti al Pronto Soccorso; il 20% necessita di nuovo ricovero entro 30 giorni

# Sepsi: tempo-dipendente



Kumar A, Curr Inf Dis Rep, 2010; 12: 336-344

Morrell M et al, Antimicrob Agents Chemother 2005 Sep; 49(9): 3640-5

# Diagnosi: clinica

Sintomatologia atipica/aspecifica soprattutto in popolazioni particolari:

- Confusione mentale
- Malessere generale
- Cadute
- Sincope
- Scarsa alimentazione



Febbre?

# Gli score: qSofa e SIRS



Sensibilità 48% in ICU, 56% ICU + non ICU

Maitra S et al, Clin Microbiol Infect. 2018; 24(11): 1123-1129

## Recommendation

2. We **recommend against** using qSOFA compared to SIRS, NEWS, or MEWS as a single screening tool for sepsis or septic shock

*Strong recommendation, moderate-quality evidence*

Evans L et al, Intensive Care Med (2021) 47:1181–1247

## SIRS criteria (two or more)

$36 > \text{Temperature} > 38$

Respiratory rate  $> 22/\text{min}$

Heart rate  $> 90 \text{ bpm}$

$4000 > \text{White cell count} > 12,000$

# Gli score: SOFA

- Introdotto come predittore di mortalità intraospedaliera in ICU.
- Un incremento di 2 punti dal baseline indica disfunzione d'organo acuta con diagnosi presuntiva di sepsi e incremento della mortalità del 20%.

| SOFA score                                                                                  | 0                 | 1               | 2                                          | 3                                         | 4                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------|
| Respiration<br>Pa O <sub>2</sub> /Fi O <sub>2</sub><br>Sa O <sub>2</sub> /Fi O <sub>2</sub> | >400              | <400<br>221-301 | <300<br>142-220                            | <200<br>67-141                            | <100<br><67                              |
| Coagulation<br>Platelets<br>(10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )                             | >150              | 100-150         | 50-100                                     | 20-50                                     | <20                                      |
| Liver<br>Bilirubin<br>(mg/dl)                                                               | <1.2              | 1.2-1.9         | 2.0-5.9                                    | 6.0-11.9                                  | ≥12                                      |
| CVS<br>Hypotension                                                                          | NO<br>hypotension | MAP<70          | Dopamine<br>≤5ug or<br>dobutamine<br>(any) | Dopamine >5ug<br>or Noradrenaline≤<br>0.1 | Dopamine 5ug or<br>Noradrenaline><br>0.1 |
| CNS<br>GCS                                                                                  | 15                | 13-14           | 10-12                                      | 6-9                                       | <6                                       |
| Renal<br>Creatinine<br>(mg/dl)                                                              | <1.2              | 1.2-1.9         | 2.0-3.4                                    | 3.5-4.9                                   | >5                                       |

# Gli score: NEWS2

| NEWS score                                          | Clinical risk | Response                           |
|-----------------------------------------------------|---------------|------------------------------------|
| Aggregate score 0–4                                 | Low           | Ward-based response                |
| Red score<br>Score of 3 in any individual parameter | Low–medium    | Urgent ward-based response*        |
| Aggregate score 5–6                                 | Medium        | Key threshold for urgent response* |
| Aggregate score 7 or more                           | High          | Urgent or emergency response**     |

- Non sempre correla con la gravità
- Attenzione alle decisioni che si adottano

| Physiological parameter        | 3     | 2      | 1         | Score 0             | 1               | 2               | 3             |
|--------------------------------|-------|--------|-----------|---------------------|-----------------|-----------------|---------------|
| Respiration rate (per minute)  | ≤8    |        | 9–11      | 12–20               |                 | 21–24           | ≥25           |
| SpO <sub>2</sub> Scale 1 (%)   | ≤91   | 92–93  | 94–95     | ≥96                 |                 |                 |               |
| SpO <sub>2</sub> Scale 2 (%)   | ≤83   | 84–85  | 86–87     | 88–92<br>≥93 on air | 93–94 on oxygen | 95–96 on oxygen | ≥97 on oxygen |
| Air or oxygen?                 |       | Oxygen |           | Air                 |                 |                 |               |
| Systolic blood pressure (mmHg) | ≤90   | 91–100 | 101–110   | 111–219             |                 |                 | ≥220          |
| Pulse (per minute)             | ≤40   |        | 41–50     | 51–90               | 91–110          | 111–130         | ≥131          |
| Consciousness                  |       |        |           | Alert               |                 |                 | CVPU          |
| Temperature (°C)               | ≤35.0 |        | 35.1–36.0 | 36.1–38.0           | 38.1–39.0       | ≥39.1           |               |

# Test di laboratorio

L'aumento dei livelli di **acido lattico** si associa ad un aumento del rischio di mortalità per sepsi. Attenzione nel paziente anziano i livelli di acido lattico possono essere aumentati a causa di disidratazione e anemia.

## Leucocitosi

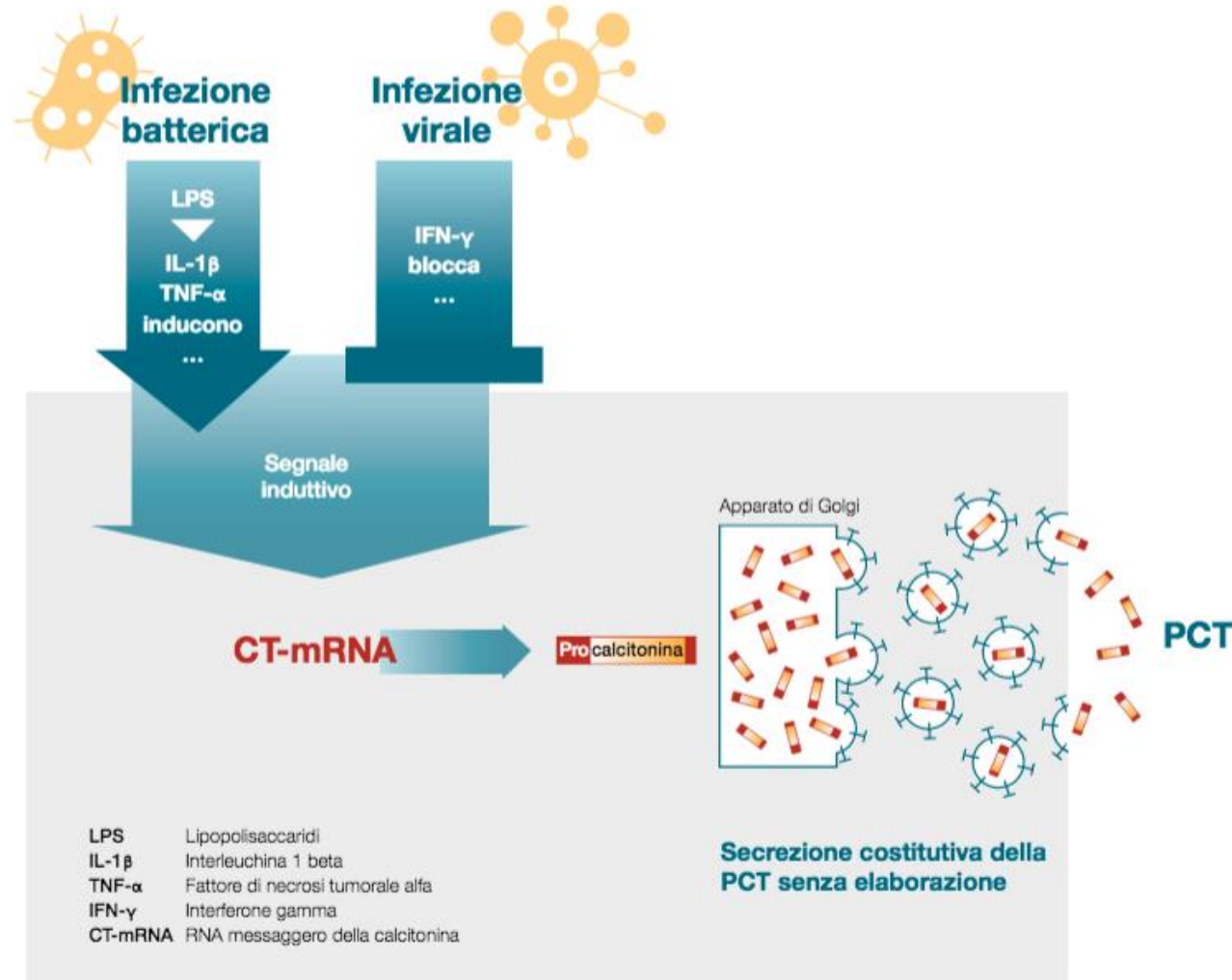
- Bassa sensibilità ed elevata specificità nella diagnosi di infezione
- Scarso valore nella distinzione tra infezione e sepsi

## Proteina C reattiva

- Elevata sensibilità ma bassa specificità
- Scarso valore nella distinzione tra infezione e sepsi

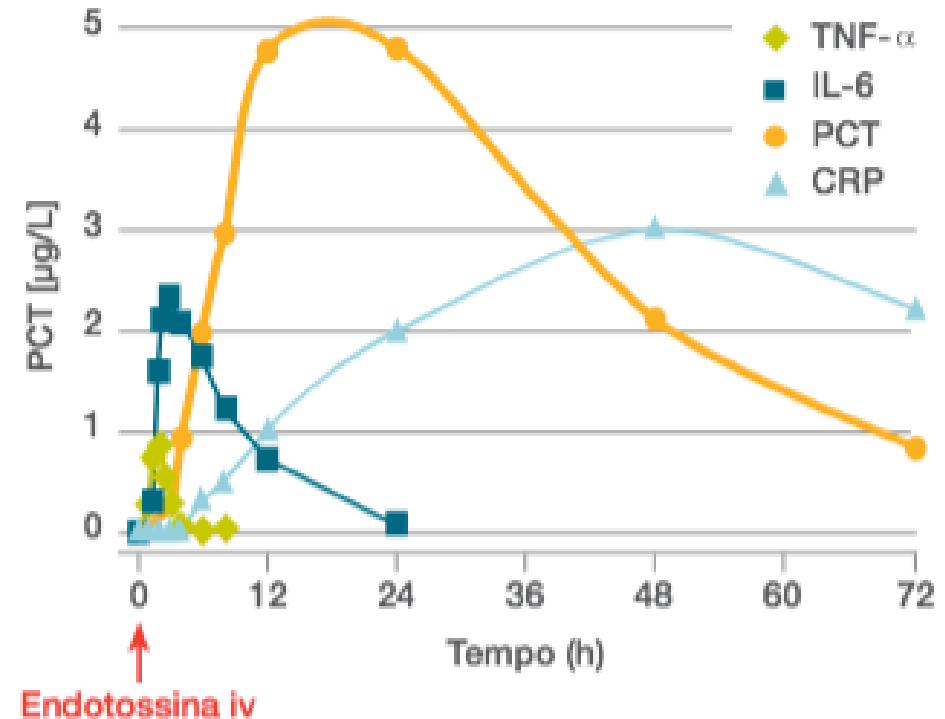
Zincircioğlu Ç et al, Turk J Med Sci. 2021 Oct;51(5):2649-2656  
Lee WJ et al, Aging Clin Exp Res. 2016 Oct;28(5):917-24  
Rowe TA, et al, Infect Dis Clin North Am. 2017 Dec;31(4):731-742

# Procalcitonina



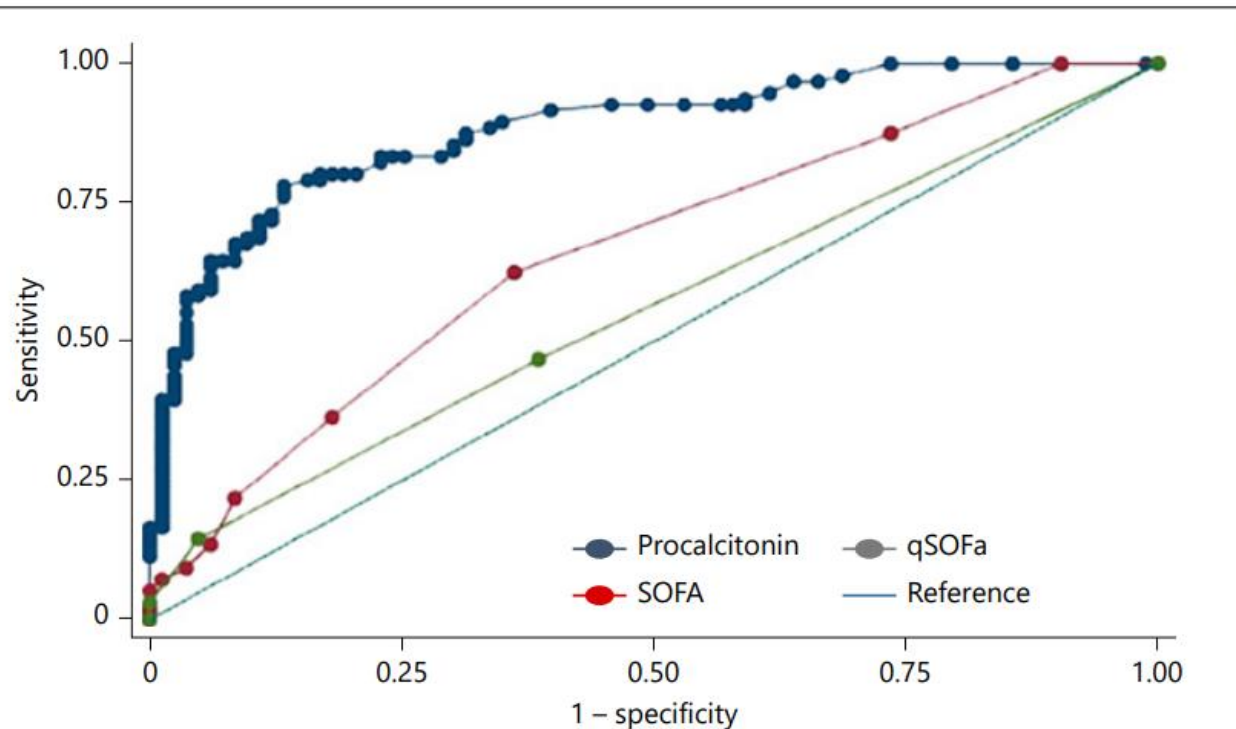
# Procalcitonina

- Rapido aumento dopo l'infezione batterica
- Emivita di ~24 ore
- Livelli correlati alle condizioni cliniche del paziente
- Facile da misurare
- Elevata stabilità in vitro



Harbarth S et al., Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 396-402  
Brunkhorst FM et al., Int Care Med 1998; 24: 888-9  
Dandona P, J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 1605-8

# Procalcitonina



| Variable      | N   | AUC    | SE     | 95% CI      |
|---------------|-----|--------|--------|-------------|
| Procalcitonin | 179 | 0.8835 | 0.0247 | 0.835–0.931 |
| qSOFA         | 179 | 0.5592 | 0.0377 | 0.485–0.633 |
| SOFA          | 179 | 0.6620 | 0.0395 | 0.584–0.739 |

- Utile come strumento di *antimicrobial stewardship*
- Interruzione della terapia antibiotica

## Recommendation

16. For adults with suspected sepsis or septic shock, we **suggest against** using procalcitonin plus clinical evaluation to decide when to start antimicrobials, as compared to clinical evaluation alone

*Weak recommendation, very low quality of evidence*

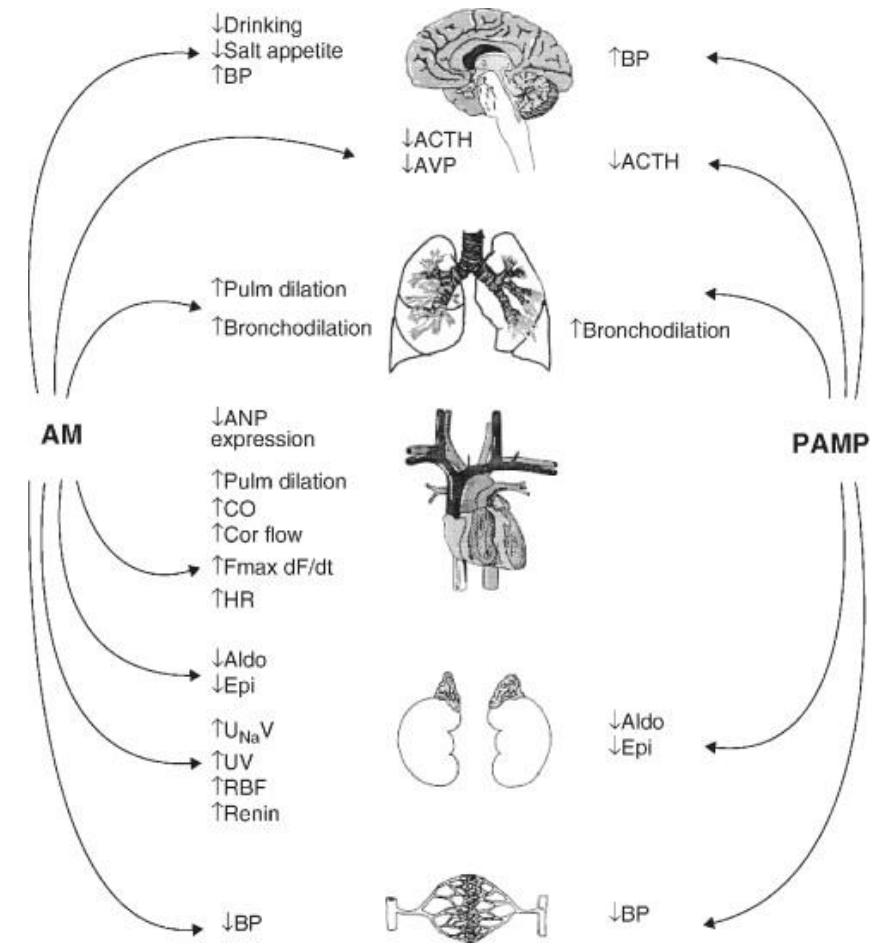
## Recommendation

31. For adults with an initial diagnosis of sepsis or septic shock and adequate source control where optimal duration of therapy is unclear, we **suggest** using procalcitonin AND clinical evaluation to decide when to discontinue antimicrobials over clinical evaluation alone

*Weak recommendation, low quality of evidence*

# Proadrenomedullina

- L'adrenomedullina (ADM) è un peptide di 52 aminoacidi,
- L'aumento di ADM determina ipotensione, ipossia, leakage vascolare, infiammazione con danno miocardico, immunotrombosi, con insufficienza d'organo (rene, fegato, ARDS, embolia polmonare, stroke, infarto intestinale).
- Il suo precursore (mid-regional pro-adrenomedullina (MR-proADM), è rilasciato con un rapporto 1/1 ed è più stabile.
- Ha un alto valore predittivo riguardo la prognosi nella sepsi, nello scompenso cardiaco, nel COVID-19

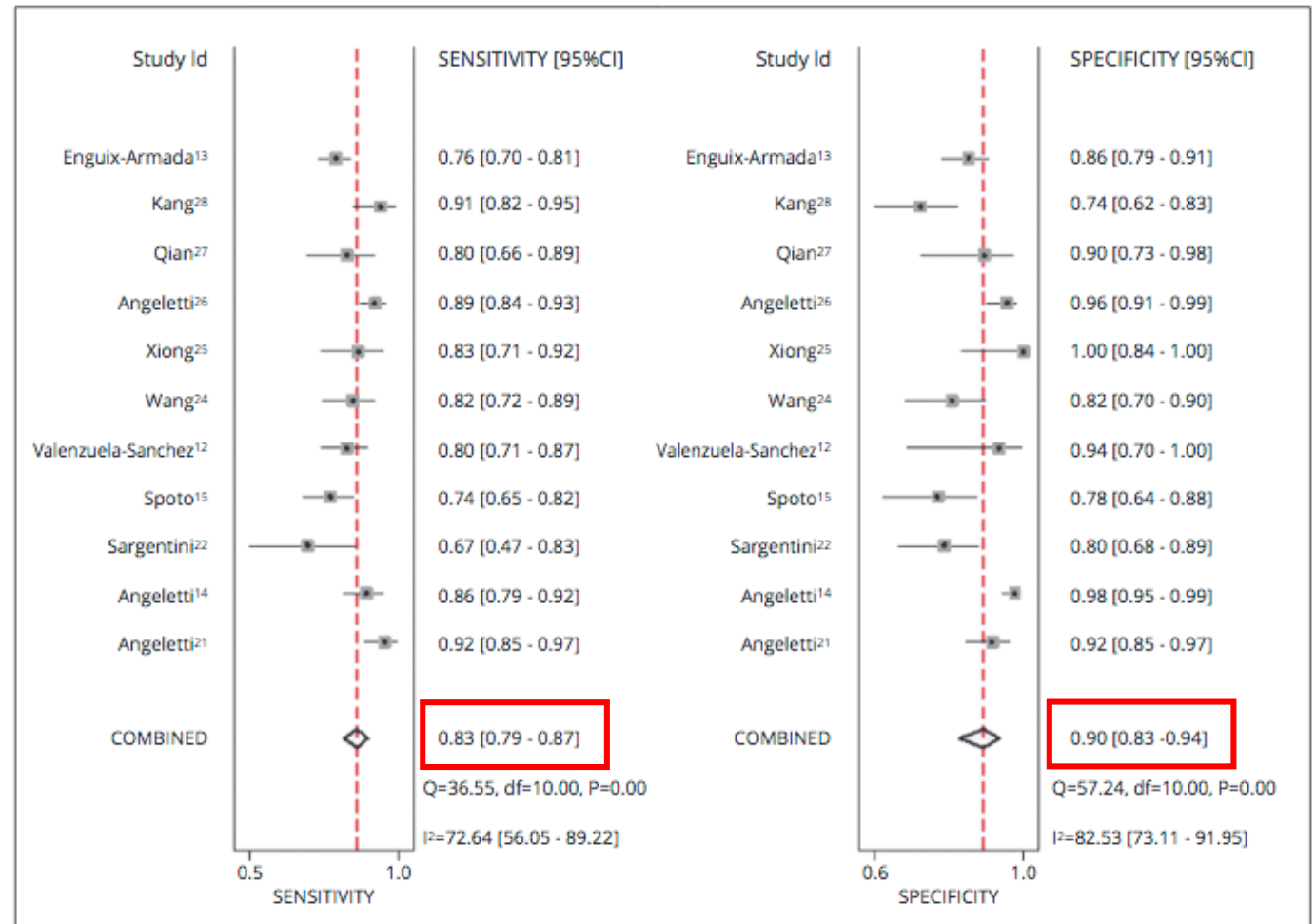


# Proadrenomedullina

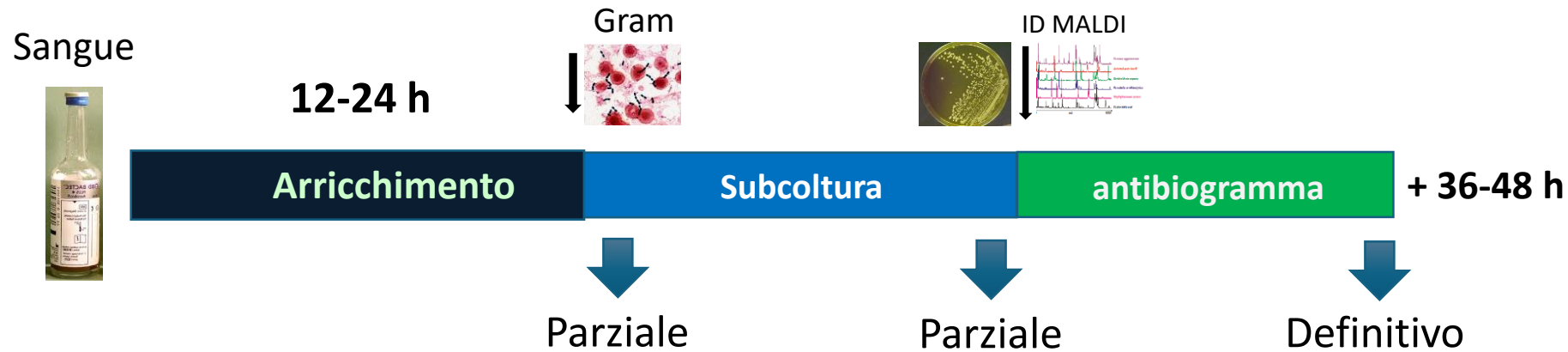
- Proposto come biomarker precoce per le infezioni severe in pazienti critici
- La sua concentrazione corrisponde al danno endoteliale in stadi precoci della disfunzione d'organo, quindi anche in pazienti con basso SOFA score
- Sarebbe quindi capace di identificare più precocemente rispetto alla procalcitonina i pazienti con sepsi o shock settico

# Proadrenomedullina

- *Cut-off* proposto 1-1,5 ng/mL per la diagnosi precoce di sepsi
- *Cut-off* superiori sarebbero in grado di predire gravità e mortalità



# La diagnostica microbiologica colturale



- Tempi di risposta lunghi

# Le nuove tecnologie in diagnostica batteriologica: genotipiche rapide

**Biologia molecolare  
multiplexed-NAATs / microarrays**



**NAATs**

**Analisi genotipica**

○ **Identificazione molecolare di specie**

**+**

○ **Rilevazione geni di resistenza**

**=**

○ **Pannelli sindromici**

○ **Utilizzo diretto da campione clinico  
(<TTR)**

# Le nuove tecnologie in diagnostica batteriologica : genotipiche rapide

## Biologia molecolare multiplexed-NAATs / microarrays



**NAATs**

**Analisi genotipica**

- Infezioni torrente ematico
  - Infezioni respiratorie
  - Infezioni del S.N.C.
- Infezioni osteo-articolari
- Infezioni gastrointestinali

# Esempio di pannello sindromico per emocoltura positiva

## Antibiogramma Genotipico

Rilevazione di meccanismi di resistenza a livello molecolare



Uso dell'informazione per dedurre il profilo di sensibilità agli antibiotici



- *Antimicrobial stewardship*  
- IPC

| Gram+ Bacteria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Gram- Bacteria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Enterococcus faecalis</i><br><i>Enterococcus faecium</i><br><i>Listeria monocytogenes</i><br><i>Staphylococcus</i><br><i>Staphylococcus aureus</i><br><i>Staphylococcus epidermidis</i><br><i>Staphylococcus lugdunensis</i><br><i>Streptococcus</i><br><i>Streptococcus agalactiae</i><br><i>Streptococcus pyogenes</i><br><i>Streptococcus pneumoniae</i> | <i>Acinetobacter calcoaceticus- baumannii complex</i><br><i>Bacteroides fragilis</i><br><i>Enterobacterales</i><br><i>Enterobacter cloacae complex</i><br><i>Escherichia coli</i><br><i>Klebsiella aerogenes</i><br><i>Klebsiella oxytoca</i><br><i>Klebsiella pneumoniae group</i><br><i>Proteus</i><br><i>Salmonella</i><br><i>Serratia marcescens</i><br><i>Haemophilus influenzae</i><br><i>Neisseria meningitidis</i><br><i>Pseudomonas aeruginosa</i><br><i>Stenotrophomonas maltophilia</i> |
| Yeast                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Antibiotic Resistance                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <i>Candida albicans</i><br><i>Candida auris</i><br><i>Candida glabrata</i><br><i>Candida krusei</i><br><i>Candida parapsilosis</i><br><i>Candida tropicalis</i><br><i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>                                                                                                                                                       | <b>Carbapenemases</b><br>IMP<br>KPC<br>OXA-48-like<br>NDM<br>VIM<br><br><b>Colistin Resistance</b><br><i>mcr-1</i><br><br><b>ESBL</b><br>CTX-M<br><br><b>Methicillin Resistance</b><br><i>mecA/C</i><br><i>mecA/C and MREJ (MRSA)</i><br><br><b>Vancomycin Resistance</b><br><i>vanA/B</i>                                                                                                                                                                                                         |

Risultati in 70 minuti da sangue emocoltura positiva

Principali batteri e lieviti causa di BSI

INFORMAZIONE DIVERSA rispetto ad antibiogramma fenotipico

Inferenza di probabile profilo di R o S  
No MIC

# Esempio di emocoltura positiva



# Diagnostica molecolare rapida con pannelli sindromici: criticità

- Necessità di interpretazione (competenza specifica)
- Patogeni / geni di resistenza *off-panel* (falsi negativi)

# Antibiogramma fenotipico rapido



## ANTIBIOGRAMMA FENOTIPICO RAPIDO

- *Imaging* avanzato
- Metabolomica

Tempi di risposta: 4 - 6 h

### Vantaggi:

Rapidità

Informazione convenzionale  
(MIC, S/I/R)

Può sostituire percorso  
tradizionale

### Limiti:

*Solo colture  
monomicrobiche*

*Costo elevato*

*Composizione dei pannelli limitata*

## Esempi di pannelli per antibiogramma fenotipico rapido (Gram-negativi)



Amikacin  
Gentamicin  
Amoxi-Clavul  
Piperacillin-Tazob  
Ceftriaxone  
Ceftazidime  
Cefepime  
Ertapenem  
Meropenem  
**Ceftazidime-Avib**  
**Ceftoloz-Tazob**  
Aztreonam  
Ciprofloxacin  
Co-trimoxazole  
Colistin

Accelerate Pheno  
6-6.5h



Amikacin  
Gentamicin  
Tobramycin  
Ertapenem  
Imipenem  
Meropenem  
Cefazolin  
Cefepime  
Cefotaxime  
Cefoxitin  
Ceftazidime  
**ASTar**  
6-6.5h

**Ceftaz-avib**  
**Ceftol-tazob**  
Ceftriaxone  
Cefuroxime  
Ciprofloxacin  
Levofloxacin  
Trim-sulph  
Aztreonam  
Amoxi-clav  
Pip-tazo  
Colistin  
Tigecycline



Amikacin  
Amoxi-Clavul  
Ampicillin  
Cefepime  
Cefotaxime  
Ceftazidime  
**Ceftazidime-Avib**  
Ciprofloxacin  
Colistin  
Gentamicin  
Imipenem  
Levofloxacin  
Meropenem  
Piperacillin-Tazob  
Co-trimoxazole

dRast  
6-6.5h



Amikacin  
Cefepime  
Ciprofloxacin  
Colistin  
Cefotaxime  
Ceftazidime  
**Ceftazidime-Avib**  
Gentamicina  
Meropenem  
Piperacillin-Tazob  
Tigecycline  
Tobramycin

QuickMIC  
3.5-4h



Ampicillin  
Amoxi-Clavul  
Piperacillin  
Piperacillin-Tazob  
Cefoxitin  
Cefotaxime  
Ceftazidime  
Cefepime  
Aztreonam  
Ertapenem  
Imipenem  
Meropenem  
Ceftazidime  
**Ceftazidime-Avib**  
**Ceftoloz-Tazob**  
**Merop-Vabor**  
Ciprofloxacin  
Levofloxacin  
Amikacin  
Tobramycin  
Gentamicin  
Tigecycline  
Co-trimoxazole

Reveal  
6-6.5h

# Trattamento: *sepsis six*

- Valuta la necessità di ossigeno o di assistenza ventilatoria
- Effettua emocolture e altre colture prima della somministrazione dell'antibiotico, ricerca la sorgente dell'infezione
- Somministra una terapia antibiotica empirica in accordo con i protocolli locali
- Inizia la somministrazione di fluidi (cristalloidi!)
- Monitorizza i lattati
- Inizia il monitoraggio della diuresi

**Source control!**

# Terapia antibiotica: raccomandazioni

## Recommendations

12. For adults with possible septic shock or a high likelihood for sepsis, we **recommend** administering antimicrobials immediately, ideally within 1 h of recognition

*Strong recommendation, low quality of evidence (Septic shock)*

*Strong recommendation, very low quality of evidence (Sepsis without shock)*

## Recommendations

17. For adults with sepsis or septic shock at high risk of methicillin resistant staph aureus (MRSA), we **recommend** using empiric antimicrobials with MRSA coverage over using antimicrobials without MRSA coverage

*Best Practice statement*

18. For adults with sepsis or septic shock at low risk of methicillin resistant staph aureus (MRSA), we **suggest against** using empiric antimicrobials with MRSA coverage, as compared with using antimicrobials without MRSA coverage

*Weak recommendation, low quality of evidence*

## Recommendations

19. For adults with sepsis or septic shock and high risk for multidrug resistant (MDR) organisms, we **suggest** using two antimicrobials with gram-negative coverage for empiric treatment over one gram-negative agent

*Weak recommendation, very low quality of evidence*

20. For adults with sepsis or septic shock and low risk for MDR organisms, we **suggest against** using two Gram-negative agents for empiric treatment, as compared to one Gram-negative agent

*Weak recommendation, very low quality of evidence*

21. For adults with sepsis or septic shock, we **suggest against** using double gram-negative coverage once the causative pathogen and the susceptibilities are known

*Weak recommendation, very low quality of evidence*

## Recommendations

22. For adults with sepsis or septic shock at high risk of fungal infection, we **suggest** using empiric antifungal therapy over no antifungal therapy

*Weak recommendation, low quality of evidence*

23. For adults with sepsis or septic shock at low risk of fungal infection, we **suggest against** empiric use of antifungal therapy

*Weak recommendation, low quality of evidence*

# Terapia antibiotica: raccomandazioni

## Recommendation

25. For adults with sepsis or septic shock, we **suggest** using prolonged infusion of beta-lactams for maintenance (after an initial bolus) over conventional bolus infusion

*Weak recommendation, moderate quality of evidence*

## Recommendation

26. For adults with sepsis or septic shock, we **recommend** optimising dosing strategies of antimicrobials based on accepted pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) principles and specific drug properties

*Best Practice Statement*

## Recommendation

27. For adults with sepsis or septic shock, we **recommend** rapidly identifying or excluding a specific anatomical diagnosis of infection that requires emergent source control and implementing any required source control intervention as soon as medically and logistically practical

*Best Practice Statement*

## Recommendation

28. For adults with sepsis or septic shock, we **recommend** prompt removal of intravascular access devices that are a possible source of sepsis or septic shock after other vascular access has been established

*Best Practice Statement*

## Recommendation

29. For adults with sepsis or septic shock, we **suggest** daily assessment for de-escalation of antimicrobials over using fixed durations of therapy without daily reassessment for de-escalation

*Weak recommendation, very low quality of evidence*

## Recommendation

30. For adults with an initial diagnosis of sepsis or septic shock and adequate source control, we **suggest** using shorter over longer duration of antimicrobial therapy

*Weak recommendation, very low quality of evidence*

# Shorter is better

| Diagnosis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Short (d)  | Long (d)     | Result    | #RCT |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------|-----------|------|
| CAP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 3-5        | 5-14         | Equal     | 14   |
| Atypical CAP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1          | 3            | Equal     | 1    |
| Possible PNA in ICU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 3          | 14-21        | Equal     | 1*   |
| VAP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 8          | 15           | Equal     | 2    |
| cUTI/Pyelonephritis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 5 or 7     | 10 or 14     | Equal     | 9**  |
| Intra-abd Infection                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 4          | 8-10         | Equal     | 3    |
| Complex Appendicitis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 1-2        | 5-6          | Equal     | 2    |
| GNB Bacteremia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 7          | 14           | Equal     | 3†   |
| Cellulitis/Wound/Abscess                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 5-6        | 10           | Equal     | 4‡   |
| Osteomyelitis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 42         | 84           | Equal     | 2    |
| Osteo Removed Implant                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 28         | 42           | Equal     | 1    |
| Debrided Diabetic Osteo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 10-21      | 42-90        | Equal     | 2¶   |
| Septic Arthritis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 14         | 28           | Equal     | 1    |
| Bacterial Meningitis (peds)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 4-7        | 7-14         | Equal     | 6    |
| AECS & Sinusitis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | ≤5         | ≥7           | Equal     | >25  |
| Variceal Bleeding                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 3          | 7            | Equal     | 1    |
| Neutropenic Fever                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | AFx72h/3 d | +ANC>500/9 d | Equal     | 2    |
| Post Op Prophylaxis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 0-1        | 1-5          | Equal     | 55‡  |
| Erythema Migrans (Lyme)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 7          | 14           | Equal     | 1    |
| <i>P. vivax</i> Malaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 7          | 14           | Equal     | 1    |
| Total: 20 Conditions                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |            |              | >130 RCTs |      |
| *Infiltrate on CXR but low CPIS score (≤6), both ventilated and non ventilated, likely CAP, HAP, and VAP combined;<br>**2 RCT included males, the smaller one found lower 10-18 d f/up cure in males with 7 days of therapy but no difference at longer follow-up, larger exclusive male study found no diff in cure; †GNB bacteremia also in UTI/cIAI RCTs; ‡3 RCTs equal, 1 (low dose oral flucox) ↑relapses 2° endpoint; ¶all patients debrided, in 1 study total bone resection (clean margins); †Includes meta-analysis of 52 RCTs; refs at <a href="https://www.bradspellberg.com/shorter-is-better">https://www.bradspellberg.com/shorter-is-better</a> |            |              |           |      |

# Terapie aggiuntive: raccomandazioni

- Suggeriti corticosteroidi nello shock settico: idrocortisone 200 mg/die
- Sconsigliata emoperfusione con polinixina B (insufficienti prove)
- Sconsigliate immunoglobuline
- Profilassi dell'ulcera da stress e dell'embolismo venoso con EBPM
- Terapia sostitutiva renale nell'IRA (continua o intermittente)
- Terapia insulinica se glicemia >180 mg/dL

# Terapie aggiuntive: raccomandazioni

- Sconsigliata vitamina C ev
- Sodio bicarbonato nell'acidosi con pH <7.2 ma non per migliorare l'emodinamica
- Nutrizione enterale precoce (entro 72h)
- Cure palliative quando indicate

# Conclusioni

- Nonostante i progressi scientifici, il numero di diagnosi di sepsi è in aumento e la mortalità rimane elevata
- Gli score e i biomarcatori costituiscono importanti strumenti per una diagnosi precoce
- Il bundle della sepsi è composto di poche azioni, semplici, ma da intraprendere velocemente
- La terapia antibiotica ne costituisce un pilastro fondamentale
- La diagnostica microbiologica rapida è determinante per instaurare precocemente una terapia antibiotica mirata

# Grazie dell'attenzione

