



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche

CORSO di LAUREA in MEDICINA e CHIRURGIA

Tesi di Laurea

**“Appropriatezza diagnostica e prescrittiva nelle
infezioni in Pronto Soccorso: analisi di periodi
sovrapponibili prima, durante e dopo l’applicazione
del Progetto A.M.I.C.O.”**

Relatore

Chiar.mo Prof. Roberto Pontremoli

Candidata

Anna Cazzaniga
5106653

Correlatrice

Dott.ssa Elisa Gesu

Anno Accademico 2025/2026

INDICE

INDICE.....	I
1 INTRODUZIONE	1
1.1 Impatto delle patologie infettive nel <i>setting</i> dell'emergenza-urgenza	1
1.2 La resistenza antimicrobica come emergenza globale e il ruolo della <i>Stewardship</i>	1
1.3 Strumenti per la misurazione dell'appropriatezza: linee guida e indicatori standardizzati	2
1.4 Razionale e obiettivi dello studio	2
2 ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP	3
2.1 Antibiotico-Resistenza	3
2.2 Uso degli antibiotici in Italia	4
2.3 Definizione e principi generali dell' <i>Antimicrobial Stewardship</i>	6
2.4 Peculiarità e criticità dei programmi di <i>Antimicrobial Stewardship</i> in regime d'urgenza.....	7
2.5 Strategie e strumenti di <i>Stewardship</i> applicabili nei Dipartimenti di Emergenza-Urgenza.....	8
3 LE INFEZIONI IN PRONTO SOCCORSO	11
3.1 Epidemiologia delle infezioni in Pronto Soccorso	11
3.2 Approccio al paziente con sospetta infezione in urgenza	13
3.2.1 Valutazione clinica iniziale.....	13
3.2.2 Biomarcatori e indagini di laboratorio	15
3.2.3 Diagnostica microbiologica e test rapidi	16
3.2.3.1 Emocolture.....	17
3.3 Principali infezioni osservate in Pronto Soccorso	18
3.3.1 Infezioni delle vie respiratorie.....	18
3.3.2 Infezioni delle vie urinarie	20
3.3.3 Infezioni della cute e dei tessuti molli	22
3.3.4 Diarrea di origine comunitaria	23
3.3.4.1 Infezione da <i>Clostridioides difficile</i>	24
3.3.5 Infezioni intraddominali	25
3.3.6 Infezioni del sistema nervoso centrale.....	26
3.3.6.1 Chemioprolifassi e ricerca dei contatti	27
3.3.7 Sepsì e shock settico	28
3.3.7.1 Rilevanza clinica in Pronto Soccorso	28
3.3.7.2 Evoluzione storica delle definizioni: da Sepsis-1 a Sepsis-3	29
3.3.7.3 Fisiopatologia della sepsi	31
3.3.7.4 Presentazione clinica in Pronto Soccorso	31
3.3.7.5 Diagnosi di sepsi	32

3.3.7.6	Il moderno standard di cura secondo le Linee Guida della Surviving Sepsis Campaign 2026	34
---------	---	----

4 IL PROGETTO A.M.I.C.O. NEL PRONTO SOCCORSO DELL'OSPEDALE POLICLINICO SAN MARTINO..... 37

4.1	Introduzione e rationale del Progetto A.M.I.C.O.	37
4.2	Fasi di sviluppo e criticità identificate nel contesto d'urgenza	38
4.3	Articolazione dei percorsi assistenziali	39
4.4	Matrice delle responsabilità e monitoraggio del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA)	41

5 STUDIO CLINICO 42

5.1	OBIETTIVI	42
5.2	MATERIALI E METODI	42
5.2.1	Disegno dello studio	42
5.2.2	Popolazione in studio	43
5.2.3	Raccolta dei dati	43
5.3	RISULTATI	45
5.3.1	Caratteristiche generali e cliniche della coorte di pazienti	45
5.3.2	Inquadramento sindromico	47
5.3.3	Indagini microbiologiche	49
5.3.3.1	Emocolture.....	50
5.3.3.2	Urinocolture	51
5.3.3.3	Tamponi respiratori	51
5.3.3.4	Antigeni urinari.....	51
5.3.4	Gestione terapeutica in regime d'urgenza	52
5.3.5	Indicatori di appropriatezza: INFOSCORE	52
5.3.6	Aderenza al Progetto A.M.I.C.O.	54
5.3.7	Consulenza specialistica infettivologica.....	55
5.3.8	<i>Outcome</i> clinici e <i>follow-up</i>	55
5.4	DISCUSSIONE	57
5.4.1	Considerazioni generali sulla coorte di pazienti e sul profilo di fragilità	57
5.4.2	Appropriatezza prescrittiva e diagnostica mediante INFOSCORE	57
5.4.3	Impatto della consulenza infettivologica in Pronto Soccorso	59
5.4.4	<i>Outcome</i> clinici e implicazioni epidemiologiche	60
5.4.5	Limiti dello studio	61
5.4.5.1	Natura retrospettiva dell'analisi	61
5.4.5.2	Monocentricità dello studio	61
5.4.5.3	Campione ridotto e limitata ampiezza delle finestre di osservazione	61
5.4.5.4	Variabilità inter-operatore	62
5.4.5.5	Evoluzione dell'assetto organizzativo e logistico del Pronto Soccorso	62
5.4.5.6	Effetti residui della pandemia da SARS-CoV-2	62
5.4.5.7	Pressione gestionale e differimento diagnostico ai reparti di degenza	63
5.4.5.8	Definizione rigida di appropriatezza	63

6 CONCLUSIONI 64

Efficacia immediata del Progetto A.M.I.C.O.	64
--	----

Standardizzazione duratura delle procedure diagnostiche	64
Fenomeno della Stewardship Fatigue nel medio termine	64
Sinergia interdisciplinare della consulenza specialistica	65
Sicurezza clinica e correlazione con gli outcome	65
6.1 Strategie future.....	65
6.2 Prospettive future e proposte operative	66
7 BIBLIOGRAFIA.....	68
RINGRAZIAMENTI	73

1 INTRODUZIONE

1.1 Impatto delle patologie infettive nel *setting* dell'emergenza-urgenza

Le patologie infettive sono una delle principali cause di accesso all'interno dei Dipartimenti di Emergenza e Accettazione (DEA) a livello globale. Il Pronto Soccorso (PS) si configura come una complessa interfaccia assistenziale, congiungendo la medicina del territorio e i reparti di degenza ordinaria o intensiva. Il medico d'urgenza è chiamato a gestire uno spettro sindromico eterogeneo, dalle infezioni localizzate e a basso rischio evolutivo fino a quadri clinici tempo-dipendenti e ad altissima letalità (sepsi e shock settico).

La gestione di un paziente con sospetto focolaio infettivo è gravata da molteplici variabili critiche, che impongono l'adozione quasi sistematica di approcci terapeutici di tipo empirico. Se da un lato l'inizio tempestivo della terapia antimicrobica è correlato ad una importante riduzione della mortalità nel paziente critico, dall'altro l'uso non ragionato di molecole ad ampio spettro mina la sicurezza del paziente e l'efficacia delle risorse terapeutiche future.

1.2 La resistenza antimicrobica come emergenza globale e il ruolo della *Stewardship*

La resistenza antimicrobica è riconosciuta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come una delle dieci minacce globali più urgenti per la salute pubblica del XXI secolo. La rapida diffusione di microrganismi *multi-drug resistant* (MDR) è una minaccia ai successi della medicina moderna, configurando uno scenario epidemiologico definito "era post-antibiotica".

L'Italia presenta un profilo epidemiologico particolarmente critico, con tassi di resistenza e mortalità associata a infezioni da germi multiresistenti costantemente superiori alla media dei paesi dell'Unione Europea.

Il Pronto Soccorso ha spesso il ruolo di incubatore e amplificatore del fenomeno: la pressione selettiva esercitata dal vasto, e talvolta inappropriato, impiego di antibiotici ad ampio spettro accelera i meccanismi di mutazione e trasferimento genico orizzontale tra i ceppi batterici.

Per contrastare questa deriva, la comunità scientifica internazionale promuove la capillare implementazione dei programmi di *Antimicrobial Stewardship* (AMS), un insieme di

interventi coordinati e multidisciplinari volti ad ottimizzare l'uso appropriato degli antimicrobici.

L'estensione della *stewardship* al Pronto Soccorso rappresenta l'anello mancante per intercettare l'inappropriatezza prescrittiva fin dal primo contatto con l'ospedale.

1.3 Strumenti per la misurazione dell'appropriatezza: linee guida e indicatori standardizzati

L'applicazione dell'*Antimicrobial Stewardship* in emergenza necessita di strumenti oggettivi in grado di guidare il clinico.

Il punto di riferimento internazionale per la gestione delle infezioni è rappresentato dalle raccomandazioni della *Surviving Sepsis Campaign 2026*, campagna promossa dalla *Society of Critical Care Medicine* e dall'*European Society of Intensive Care Medicine* con l'obiettivo di ridurre la mortalità e migliorare la gestione della sepsi e dello shock settico attraverso lo sviluppo e la diffusione di linee guida *evidence-based* per la diagnosi e il trattamento tempestivo di tali condizioni¹.

L'esigenza di declinare queste evidenze a livello locale ha portato alla nascita di protocolli interni e indicatori di *performance* dedicati. Tra questi vi è l'iniziativa di Approccio ragionato per la gestione Malattie Infettive in Collaborazione con il pronto soccorso (Progetto A.M.I.C.O.), che si propone di uniformare la condotta prescrittiva dei medici d'urgenza tramite la diffusione di algoritmi decisionali e la promozione della consulenza specialistica infettivologica precoce per i casi più complessi².

1.4 Razionale e obiettivi dello studio

In questo complesso scenario clinico ed epidemiologico si colloca il nostro studio osservazionale retrospettivo, che si propone di analizzare l'appropriatezza diagnostico-prescrittiva presso il Pronto Soccorso dell'Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico dell'Azienda Ospedaliera Metropolitana (IRCCS AOM) Policlinico San Martino di Genova.

Il disegno dello studio, strutturato su tre finestre temporali distribuite nell'arco di tre anni, permette di analizzare l'andamento storico delle abitudini prescrittive e di misurare l'impatto clinico derivante dalla progressiva introduzione e implementazione delle linee guida interne dettate dal Progetto A.M.I.C.O.

2 ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP

2.1 Antibiotico-Resistenza

L'antibiotico-resistenza è un processo biologico adattativo ed evolutivo; è definita come la capacità di un microrganismo di sopravvivere o replicarsi in presenza di concentrazioni di un agente antibatterico tipicamente sufficienti a inibire o eradicare i ceppi sensibili della medesima specie³.

L'acquisizione di un fenotipo resistente da parte di un ceppo originariamente suscettibile può realizzarsi attraverso due meccanismi:

- Resistenza cromosomica: mutazione spontanea e casuale nel genoma batterico, successivamente selezionata dalla pressione selettiva esercitata dall'antimicrobico;
- Resistenza extra-cromosomica o da plasmidi: acquisizione di materiale genetico esogeno (plasmidi) tramite trasferimento genico orizzontale.

Sotto il profilo fenotipico la resistenza, sia essa intrinseca o indotta dall'esposizione a farmaci, si manifesta attraverso quattro meccanismi molecolari e biochimici:

- Inattivazione enzimatica del farmaco: sintesi di enzimi batterici secreti nello spazio periplasmatico o extracellulare, che idrolizzano o modificano chimicamente la molecola antimicrobica neutralizzandone l'attività biologica (esempio: beta-lattamasi, carbapenemasi);
- Modificazione del sito bersaglio con riduzione dell'affinità di legame del farmaco;
- Riduzione della permeabilità cellulare ed estrusione attiva tramite alterazione delle porine o espressione di pompe di efflusso;
- Sviluppo di vie metaboliche alternative per aggirare il blocco enzimatico indotto dall'antibiotico.

L'uso eccessivo e/o inappropriato degli antibiotici in ambito umano, ma anche veterinario e zootecnico, ha amplificato questo processo, facendolo diventare una delle più importanti emergenze sanitarie globali: l'*European Centre for Disease Prevention and Control* calcola che in Europa tra il 2016 e il 2020 si è assistito a un marcato aumento dei casi di infezioni, il cui numero è salito da 685.433 a 865.767, con un *trend* in crescita anche dei decessi

correlabili ad antibiotico-resistenza (da 30.730 nel 2016 a 38.710 nel 2019)⁴. L'impatto di questa situazione non si limita alla mortalità, ma si estende anche all'aspetto economico, con un costo medio stimato per un'infezione da batteri multi-resistenti compreso tra 8.500 e 34.000 euro⁵.

È in questo scenario che è stato istituito il Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR) 2022-2025, con l'intento di fornire linee strategiche e indicazioni operative per la gestione di questo problema. Tra gli obiettivi del PNCAR per ridurre l'incidenza e l'impatto delle infezioni da batteri multi-resistenti ci sono la formazione sull'uso appropriato degli antibiotici, la promozione dell'innovazione e della ricerca nell'ambito della prevenzione, diagnosi e terapia delle infezioni e la riduzione della frequenza di infezioni da microrganismi resistenti³.

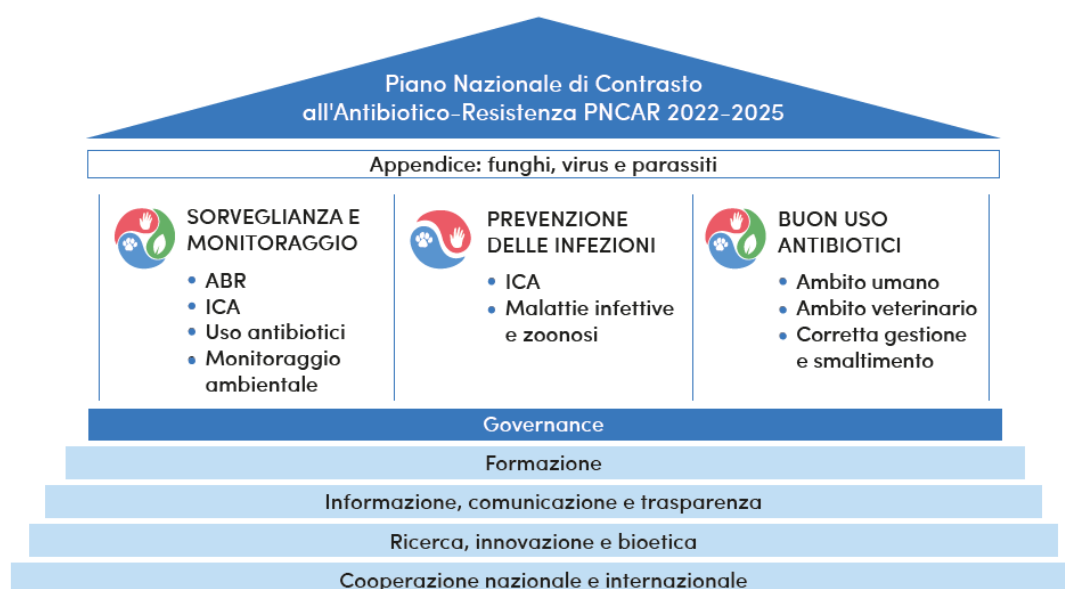


Figura 2.1. Struttura del PNCAR 2022-2025. Tratta dal Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza PNCAR 2022-2025, Ministero della Salute³.

2.2 Uso degli antibiotici in Italia

La principale causa di comparsa e diffusione di microrganismi resistenti è l'impiego di antibiotici, motivo per cui il loro consumo e la loro appropriatezza prescrittiva dovrebbero essere monitorati e ottimizzati in ambito sia umano sia veterinario.

I dati raccolti dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nel Rapporto Nazionale 2024 sull'uso degli antibiotici in Italia restituiscono il quadro di una nazione tra le peggiori nel panorama europeo⁶.

Dal Rapporto Nazionale 2024 sull'uso dei farmaci in Italia redatto da AIFA emerge che gli antimicrobici generali per uso sistemico costituiscono la quinta categoria più utilizzata nel 2024, con una spesa pubblica di 2.900,3 milioni di euro (10,4% del totale), in aumento del 4,8% rispetto al 2023⁷.

Analizzando più nel dettaglio l'utilizzo della classe dei soli antibiotici, emerge che circa quattro persone su dieci hanno ricevuto almeno una prescrizione, con picchi nei bambini fino a 4 anni (45-47%) e negli over 85 (54-58%); importante è anche la differenza di genere, con i soggetti di sesso femminile che mostrano una prevalenza maggiore rispetto a quelli di sesso maschile (40,3% contro 33,3%), divario che risulta essere maggiore tra i 35 e i 54 anni in relazione al trattamento delle infezioni delle vie urinarie⁷.

Per quanto riguarda, invece, gli antimicotici per uso sistemico, la spesa pubblica per l'acquisto di questa categoria è pari a 146,2 milioni di euro (+1,6% rispetto al 2023)⁷.

Nel 2024 il consumo complessivo di antibiotici per uso sistemico e non sistemico, sia a livello territoriale (Sistema Sanitario Nazionale e acquisto privato) sia in ambito ospedaliero, è stato di 49,1 dosi definite giornaliere (*Defined Daily Dose*, DDD)/1000 abitanti *die* per una spesa complessiva di 1.501,4 milioni di euro, che corrispondono a 25,47 euro *pro capite*⁷.

La quota di antibiotici acquistati dalle strutture sanitarie pubbliche è pari a 1,8 DDD/1000 abitanti *die*, pari all'8,0% dei consumi totali⁷.

Sempre dal Rapporto Nazionale 2024 emerge come in *setting* ospedaliero non sia ancora stato raggiunto nessuno degli obiettivi del PNCAR 2022-2025, con la sola eccezione della riduzione del consumo dei fluorochinoloni; inoltre, viene evidenziato un importante incremento del consumo di carbapenemi e un uso di antibiotici ad ampio spettro e/o di ultima linea, in proporzione al consumo ospedaliero, nettamente superiore rispetto alla media dell'Unione Europea/Spazio Economico Europeo (UE/SEE)⁷.

A ulteriore dimostrazione di quanto l'Italia sia ancora lontana dal raggiungere il *target* raccomandato, si evidenzia come i dati relativi al consumo di antibiotici nel 2024 siano sostanzialmente sovrapponibili a quelli del 2019, nonostante l'emissione nel 2023 da parte

dell'Unione Europea di una raccomandazione secondo la quale il nostro Paese dovrebbe, entro il 2030, ridurre del 18% il consumo totale di antibiotici rispetto al 2019⁸.

Dal Rapporto AIFA 2024 emergono anche i dati relativi ai principi attivi più utilizzati nel contesto ospedaliero italiano (farmaci utilizzati durante il ricovero ordinario e nell'erogazione di servizi come ambulatori, *day hospital* e *day surgery*): Amoxicillina/acido clavulanico e Ceftriaxone risultano i più utilizzati, seguiti da Piperacillina/Tazobactam, Cefazolina e Azitromicina⁶.

2.3 Definizione e principi generali dell'*Antimicrobial Stewardship*

Già nel 1997 gli Stati Uniti hanno riconosciuto l'urgenza di implementare nelle politiche sanitarie nazionali programmi per gestire l'emergenza delle infezioni da patogeni resistenti, con la pubblicazione delle "*Guidelines for the Prevention of Antimicrobial Resistance in Hospitals*" da parte di *Society of Healthcare Epidemiology of America* (SHEA) e *Infectious Diseases Society of America* (IDSA)⁹. Queste società nel 2007 hanno ulteriormente promosso il concetto di *Antimicrobial Stewardship* tramite la pubblicazione delle "*Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship*", nelle quali hanno sottolineato la necessità di costituire gruppi di lavoro multidisciplinari in *setting* ospedaliero per ottimizzare il consumo di antimicrobici e migliorare così l'intero processo di cura dei pazienti¹⁰.

Nel corso degli ultimi anni sono stati, dunque, sviluppati programmi di *Antimicrobial Stewardship* (AMS), termine che si riferisce agli interventi volti all'ottimizzazione della prescrizione degli antibiotici tramite la scelta del farmaco corretto sulla base dell'infezione o del sospetto clinico, scelta che comprende il dosaggio adeguato in relazione alle comorbidità del paziente, la via di somministrazione migliore e la durata ottimale della terapia, con un'attenzione particolare rivolta anche all'evitare prescrizioni non necessarie o inappropriate¹¹.

Le strategie di AMS includono azioni politiche, linee guida, monitoraggio della prescrizione e del consumo di antimicrobici, trasparenza dei dati, formazione del personale e educazione della popolazione e sono volte a migliorare gli esiti clinici dei pazienti, ridurre le reazioni avverse delle terapie antibiotiche, limitare l'insorgenza e la diffusione delle resistenze, diminuire l'incidenza di infezioni da *Clostridioides difficile* nei pazienti ricoverati¹² e contenere i costi sanitari legati alle prescrizioni non appropriate.

Il beneficio che ne deriva non è solo a carico del singolo paziente, ma anche della salute collettiva, poiché l'AMS, limitando la diffusione dei microrganismi resistenti, preserva l'efficacia futura degli antibiotici disponibili, motivo per cui la *stewardship* è considerata un elemento fondamentale delle politiche nazionali e internazionali.

L'applicazione dei programmi di *Antimicrobial Stewardship* coinvolge diverse figure professionali, tra cui medici di reparto, specialisti infettivologi, microbiologi clinici, farmacisti ospedalieri, infermieri, operatori sociosanitari (OSS); a questa rete professionale è richiesta una costante e strutturata collaborazione multidisciplinare.

Importanti sono anche la componente territoriale, rappresentata in primo luogo dai Medici di Medicina Generale e dai Pediatri di Libera Scelta, e il *setting* residenziale, che prevede strategie adattate alle situazioni cliniche delicate degli ospiti.

2.4 Peculiarità e criticità dei programmi di *Antimicrobial Stewardship* in regime d'urgenza

Il *setting* del Pronto Soccorso rappresenta una sfida particolarmente complessa per l'applicazione dei programmi di *Antimicrobial Stewardship*: è un ambiente cruciale per promuovere interventi che mirano alla riduzione della prescrizione inappropriata di antibiotici poiché vi accedono pazienti affetti da svariate tipologie di infezioni.

Il personale che lavora in Pronto Soccorso influisce significativamente sulla *stewardship* antimicrobica: la scelta dell'antibiotico operata dal medico di accettazione in PS è senza dubbio una delle più importanti e dovrebbe basarsi non solo sul sospetto clinico di infezione, ma anche sui fattori di rischio del paziente, con particolare attenzione alla pregressa esposizione a trattamenti antimicrobici¹.

La prescrizione terapeutica in regime d'urgenza ha anche un'importante influenza sulla terapia che il paziente farà una volta ricoverato in reparto, rappresentando così un'ulteriore occasione di collaborazione con i colleghi specialisti¹¹.

Inoltre, i clinici del Pronto Soccorso hanno il cruciale compito di ottenere prima della somministrazione dell'antibiotico le colture necessarie al passaggio alla terapia mirata durante l'ospedalizzazione.

Il Pronto Soccorso ha, rispetto ai reparti di degenza, delle peculiarità che rendono difficile l'implementazione dei programmi ospedalieri standardizzati di *Antimicrobial Stewardship*¹³:

- Elevati tassi di sovraffollamento¹⁴;
- Rapido *turnover* dei pazienti;
- Presenza di un organico ampio e variegato di professionisti sanitari che lavorano su turni;
- Necessità di prendere decisioni tempestive spesso in presenza di informazioni cliniche e laboratoristiche incomplete, senza la consulenza specialistica e in condizioni di elevata pressione assistenziale.

A queste situazioni, che purtroppo risultano essere inevitabili nei dipartimenti di Emergenza-Urgenza, si aggiungono anche ulteriori elementi critici legati alla responsabilità medico-legale, alla medicina difensiva, alla volontà di mantenere un alto livello di soddisfazione del paziente: è stato dimostrato che il desiderio del medico di gratificare il paziente influenza la pratica di prescrizione¹⁵ e che la somministrazione di un antibiotico in Pronto Soccorso è associata ad una maggiore soddisfazione del paziente con infezione acuta delle vie respiratorie¹⁶.

2.5 Strategie e strumenti di *Stewardship* applicabili nei Dipartimenti di Emergenza-Urgenza

La gestione delle infezioni in Pronto Soccorso richiede un delicato equilibrio tra la necessità di iniziare tempestivamente una terapia adeguata e l'esigenza di evitare prescrizioni inappropriate che comportano il rischio di favorire lo sviluppo di resistenze antibiotiche.

Le aree nelle quali si può maggiormente intervenire in Pronto Soccorso sono l'avvio della terapia antibiotica e la diagnostica microbiologica; altri aspetti dei programmi di *Antimicrobial Stewardship* non sono sotto il diretto controllo dei medici d'urgenza, ad esempio la definizione della durata della terapia antibiotica è modulata dai medici di reparto durante il ricovero, sulla base dell'evoluzione clinica e dei risultati degli esami microbiologici¹⁷.

Il medico d'urgenza ha l'importante compito di decidere quali pazienti sono destinati a ricevere una terapia antibiotica e quali, invece, non ne necessitano (esempio: la bronchite acuta e la sinusite in assenza di altri segni clinici di allarme¹⁸).

L'impostazione iniziale stabilita in Pronto Soccorso, indipendentemente dalla sua appropriatezza, influenza poi tutto l'*iter* terapeutico del paziente; per migliorare questo aspetto dell'*Antimicrobial Stewardship* risulta importante una collaborazione attiva con i colleghi dei reparti di degenza, che nel corso dei giorni rivalutano il quadro clinico e ricevono il quadro laboratoristico e microbiologico completo.

Altro aspetto su cui si può focalizzare il medico d'urgenza nella scelta della terapia è lo spettro d'azione dell'antibiotico: iniziare con un regime più ristretto e mirato ai patogeni più probabili consente di ottenere grande beneficio per il paziente senza selezionare resistenze¹³.

È, tuttavia, fondamentale sottolineare che, sebbene la riduzione quantitativa degli antibiotici rappresenti uno dei cardini della *stewardship*, il reale obiettivo risiede nell'appropriatezza prescrittiva: essa richiede un uso appropriato del farmaco, non semplicemente un uso più limitato.

Tutti devono evitare gli antibiotici quando non indicati e tutti devono prescrivere precocemente agenti, anche nuovi e potenti, in caso di sepsi o infezioni severe.

Un ruolo rilevante nei programmi di *stewardship* nei dipartimenti dell'urgenza è svolto dai test diagnostici, che permettono di orientare il sospetto eziologico, innanzitutto differenziando le infezioni batteriche da quelle virali (per le quali nel PNCAR 2022-2025 si raccomanda di evitare di prescrivere antibiotici³).

La diagnostica infettivologica è basata interamente sulla raccolta di campioni biologici precoci, che permette una successiva ottimizzazione del trattamento sulla base dei risultati colturali e dell'antibiogramma.

Tra le strategie applicabili in regime d'urgenza sono particolarmente importanti anche gli *audit* prescrittivi, la restituzione di *feedback* ai clinici e le attività di formazione continua per il personale sanitario. Tutti questi interventi consentono di aumentare la consapevolezza dei lavoratori sull'antibiotico-resistenza e di promuovere comportamenti diagnostici e prescrittivi più adeguati.

La collaborazione multidisciplinare tra medici d'urgenza, specialisti infettivologi, microbiologi e farmacisti ospedalieri può consentire una rivalutazione delle terapie impostate all'accettazione del paziente ed eventualmente, se clinicamente indicate, una *de-escalation* o una sospensione del trattamento.

Un ulteriore aiuto nella decisione della terapia migliore al momento della prima visita può venire dalla conoscenza dell'epidemiologia locale tramite lo studio degli antibiogrammi ospedalieri. Secondo le linee guida di SHEA e IDSA gli antibiogrammi locali con dati di sensibilità dei diversi patogeni dovrebbero essere aggiornati una volta all'anno e sarebbe utile integrare anche gli antibiogrammi basati sul Pronto Soccorso, in modo da aiutare i medici d'urgenza nella scelta dell'antibiotico migliore a seconda delle resistenze locali⁹.

Infine, il coordinamento con i Servizi Informatici permette la digitalizzazione dei percorsi clinici e delle prescrizioni; nella diagnostica il loro aiuto, invece, si riflette nella creazione di pacchetti predefiniti di richieste esami sul sistema informatico utilizzato dal Pronto Soccorso.

3 LE INFEZIONI IN PRONTO SOCCORSO

3.1 Epidemiologia delle infezioni in Pronto Soccorso

Le patologie infettive rappresentano una delle principali cause di accesso al Pronto Soccorso a livello globale: la loro diffusione, associata all'invecchiamento demografico della popolazione, all'aumento della complessità clinica dei pazienti e alla diffusione delle resistenze agli antibiotici, ha determinato un incremento significativo delle consultazioni in regime d'urgenza, nel contesto di un generale aumento degli accessi in PS e DEA di primo e secondo livello (nel 2023 18,27 milioni di accessi, con un +6% rispetto al 2022)¹⁹.

La gestione di questi pazienti nei dipartimenti di Emergenza-Urgenza presenta delle caratteristiche epidemiologiche uniche, con due categorie di infezioni ben distinte che convergono negli stessi ambienti:

- Infezioni acquisite in comunità: contratte da soggetti sani nella popolazione generale (esempio: polmoniti comunitarie, diarrea di origine comunitaria).
- Infezioni correlate all'assistenza: definite dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come infezioni dovute a batteri, funghi, virus o altri agenti patogeni meno comuni, contratte durante l'assistenza sanitaria in qualsiasi contesto assistenziale (ospedali, ambulatori di chirurgia, centri di dialisi, lungodegenze, assistenza domiciliare, strutture residenziali territoriali), che al momento della presa in carico o del ricovero non erano clinicamente evidenti, né erano in incubazione; la definizione comprende anche le infezioni che si manifestano entro 48 ore dalla dimissione da una struttura sanitaria e le infezioni contratte dal personale sanitario.

Negli ultimi anni, l'invecchiamento della popolazione, l'utilizzo di terapie immunosoppressive e di terapie antibiotiche non adeguate, la diffusione di dispositivi medici quali cateteri vescicali, protesi e accessi vascolari a lungo termine hanno modificato l'epidemiologia delle patologie infettive: si osserva un incremento esponenziale delle infezioni da microrganismi multiresistenti, tra i quali spiccano *Enterobacteriaceae* produttrici di beta-lattamasi ad ampio spettro (ESBL), *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA) e batteri Gram-negativi non fermentanti come *Pseudomonas aeruginosa*.

In questo contesto acquisisce ancora più importanza l'inquadramento epidemiologico iniziale in PS volto alla scelta della terapia empirica.

I pazienti che si recano in Pronto Soccorso lamentando sintomatologia potenzialmente correlata a patologia infettiva presentano caratteristiche cliniche eterogenee: si va da infezioni lievi a gestione ambulatoriale fino a condizioni severe potenzialmente fatali come sepsi e shock settico. Il ruolo del medico d'urgenza è anche quello di riconoscere precocemente i pazienti ad alto rischio in modo da attivare il percorso diagnostico-terapeutico appropriato.

Le principali sindromi cliniche infettivologiche che giungono all'attenzione del clinico in PS sono le infezioni respiratorie, urinarie, cutanee e gastrointestinali; tra queste, la categoria più frequente è quella delle infezioni delle vie respiratorie inferiori, tipica soprattutto di pazienti anziani e fragili.

La pandemia da SARS-CoV-2 ha permesso di portare alla luce il ruolo centrale del Pronto Soccorso nella gestione delle patologie infettive acute, con un *focus* particolare sulla rapida identificazione del paziente contagioso, sull'isolamento precoce e sulla necessità di disporre di strumenti diagnostici rapidi.

Risulterebbe utile avere a disposizione a livello nazionale un sistema di monitoraggio e sorveglianza degli accessi in Pronto Soccorso dovuti a malattie infettive, ma purtroppo l'interessante progetto di sorveglianza sindromica degli accessi ai Pronto soccorso che era stato promosso dall'Istituto Superiore di Sanità in collaborazione con il reparto di Epidemiologia delle malattie infettive (Cnesps-Iss), grazie al contributo del servizio di riferimento regionale di Epidemiologia per la sorveglianza, la prevenzione e il controllo delle malattie infettive (SSEpi-SeREMI) della Regione Piemonte, si è bruscamente interrotto per problematiche relative alla processazione dei dati. Ogni settimana da giugno 2011 a marzo 2015 i dati raccolti venivano pubblicati in un bollettino, in cui erano confrontati con la linea di base calcolata dal modello, in modo da valutare l'andamento e l'eventuale superamento delle soglie di allerta. Le patologie attenzionate erano 12 (sindrome respiratoria con febbre, sindrome gastroenterica senza sangue nelle feci, diarrea con sangue senza segni di sanguinamento da altre sedi, febbre con *rash*, linfadenite con febbre, sindrome neurologica acuta, sindrome itterica acuta, sindrome neurologica periferica simil-botulinica, lesione cutanea localizzata, sepsi o shock di origine sconosciuta, stato comatoso, morte inspiegata)²⁰.

Un progetto che rappresenta un modello potenzialmente applicabile ad altre patologie infettive batteriche e virali è *RespiVirnet*, cioè il Rapporto della Sorveglianza Integrata dei Virus Respiratori: negli ultimi mesi ha subito un rallentamento a causa della necessità di adattamento alle norme sulla gestione dei dati personali, ma dal 2018 quando ha preso le redini del precedente progetto *InfluNet* fino a marzo 2026 ha monitorato l'incidenza generale delle infezioni respiratorie acute nella comunità²¹.

Una sorveglianza ben strutturata, invece, è quella relativa alle Malattie Batteriche Invasive (MaBI) da *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* ed *Haemophilus influenzae*, insieme alle meningiti batteriche da altri patogeni, attivata nel 2007 e coordinata dal Dipartimento Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità. Essa richiede la segnalazione di tutti i casi di malattia invasiva per i quali vi sia stata una conferma microbiologica²².

3.2 Approccio al paziente con sospetta infezione in urgenza

La valutazione del paziente con sospetta infezione necessita di un'analisi tempestiva e multidisciplinare, orientata alla diagnosi precoce delle condizioni che espongono ad un'evoluzione clinica rapida e/o sfavorevole.

È fondamentale integrare dati anamnestici, clinici, laboratoristici e microbiologici per prendere decisioni terapeutiche in tempi brevi.

3.2.1 Valutazione clinica iniziale

La valutazione clinica iniziale è il primo e più delicato *step* dell'*iter* assistenziale del paziente con sospetta infezione. Il sospetto clinico viene indirizzato già durante la fase di *triage* con l'identificazione di parametri vitali alterati e di segnali di potenziale contagiosità in modo da mettere in atto anche eventuali misure di contenimento come il posizionamento di mascherina chirurgica o l'isolamento²³.

Una volta attribuito il corretto codice di gravità, il medico di accettazione procede con l'anamnesi, che deve comprendere durata e tipologia dei sintomi, comorbidità, ricoveri ospedalieri recenti, terapie antibiotiche pregresse, presenza di dispositivi medici invasivi e fattori di rischio per infezioni da microrganismi multiresistenti.

L'esame obiettivo è orientato alla ricerca del focolaio infettivo; fondamentale è la valutazione dei parametri vitali, soprattutto di temperatura corporea, frequenza cardiaca, pressione arteriosa, frequenza respiratoria e saturazione periferica di ossigeno.

Con la pubblicazione delle linee guida *Sepsis-3* nel febbraio 2016 sul *Journal of the American Medical Association (JAMA)* l'attenzione si è focalizzata sull'identificazione precoce della disfunzione d'organo nel paziente con sospetta infezione²⁴; anche la recente *Surviving Sepsis Campaign 2026* evidenzia gli stessi concetti¹.

Dal punto di vista pratico l'insufficienza d'organo è data dall'incremento del *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)* score di 2 punti rispetto al valore basale del paziente; il punteggio prende in considerazione sei sistemi d'organo (respiratorio, cardiovascolare, neurologico, epatico, renale ed ematologico), attribuendo a ciascuno un valore compreso tra 0 (funzione normale) e 4 (grave compromissione). Il calcolo di questo score, però, è difficilmente applicabile in un contesto come quello del Pronto Soccorso, poiché richiede parametri laboratoristici non immediatamente disponibili.

Tabella 3.1. Sequential Organ Failure Assessment Score. Tratta da Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016.²⁴

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO ₂ /FiO ₂ , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, 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)
Cardiovascular					
MAP ≥70 mm Hg		MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 ^b	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score ^c	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinine, 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)
Urine output, mL/d				<500	<200

Abbreviations: FiO₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; PaO₂, partial pressure of oxygen.
^a Adapted from Vincent et al.²⁷
^b Catecholamine doses are given as μg/kg/min for at least 1 hour.
^c Glasgow Coma Scale scores range from 3-15; higher score indicates better neurological function.

Nel tentativo di rendere più immediata ed efficace l'identificazione precoce dei pazienti ad alto rischio la letteratura propone score clinici rapidi come il *quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA)*, che permette una più tempestiva individuazione di quei pazienti da attenzionare per un maggiore rischio prognostico negativo^{25,26}; i parametri valutati, ai quali viene assegnato un punteggio da 0 a 3, sono:

- Frequenza respiratoria: ≥ 22 atti respiratori al minuto
- Pressione arteriosa: pressione sistolica ≤ 100 mmHg

- Stato mentale: *Glasgow Coma Score* < 15

Se il qSOFA risulta essere ≥ 2 punti allora il paziente ha un alto rischio di mortalità o di prolungata degenza, con la necessità di monitoraggio continuo e l'eventuale attivazione del protocollo per la gestione della sepsi; l'assenza di questi criteri, in ogni caso, non deve eliminare il sospetto di sepsi se sono presenti altri elementi clinici che lo sostengono.

Un altro score clinico utilizzabile per stratificare il rischio di deterioramento clinico del paziente è il *National Early Warning Score 2* (NEWS 2), basato sulla misurazione dei seguenti parametri, ai quali viene attribuito un punteggio da 0 a 3 a seconda di quanto si discostano dalla norma²⁷:

- Frequenza respiratoria
- Saturazione periferica dell'ossigeno
- Pressione arteriosa sistolica
- Frequenza cardiaca
- Temperatura corporea
- Livello di coscienza (scala *Alert, Voice, Pain, Unresponsive*, AVPU)
- Supporto di ossigeno

Un punteggio superiore a 5 è considerato allarmante per sospetto di infezione grave o sepsi, anche se lo score non sostituisce mai il giudizio clinico.

3.2.2 Biomarcatori e indagini di laboratorio

A supporto del sospetto clinico il personale del Pronto Soccorso ha a disposizione una serie di esami laboratoristici e biomarcatori, che coniugano rapidità di esecuzione, accuratezza e valore predittivo.

Gli esami ematochimici di *routine* includono l'emocromo completo con formula leucocitaria (per la valutazione di leucocitosi o leucopenia e dei neutrofili), la funzionalità renale ed epatica, gli elettroliti, la glicemia, la proteina C reattiva (PCR) e l'assetto coagulativo.

Nei pazienti più critici è importante anche l'esecuzione di una emogasanalisi arteriosa (EGA), che permette di identificare alterazioni dell'ossigenazione, disturbi dell'equilibrio acido-base e aumento dei lattati sierici, per il quale in realtà è sufficiente una emogasanalisi venosa.

Tra i biomarcatori più utilizzati rientrano:

- Proteina C Reattiva (PCR): marker infiammatorio aspecifico, con picco a 36-48 ore dal trigger infiammatorio e scarsa capacità nel differenziare eziologia batterica da eziologia virale o non infettiva.
- Procalcitonina (PCT): ha una cinetica più rapida rispetto alla PCR, con incremento entro 4-6 ore, ha un ruolo nella discriminazione tra infezioni batteriche e virali e potrebbe essere particolarmente utile come strumento di *stewardship* per ottimizzare la sospensione o la non-prescrizione di antibiotici.
- Lattati sierici: sono l'indicatore più utilizzato di ipoperfusione tissutale e metabolismo anaerobio; valori superiori a 2 mmol/L devono destare preoccupazione.

3.2.3 Diagnostica microbiologica e test rapidi

La diagnostica microbiologica rappresenta lo strumento fondamentale per identificare il microorganismo responsabile dell'infezione in modo da permettere la transizione da una terapia empirica ad una terapia mirata, anche se in Pronto Soccorso il trattamento deve essere impostato spesso prima della disponibilità dei risultati colturali.

La regola fondamentale prevede che i campioni microbiologici siano raccolti in modo appropriato prima dell'inizio della terapia antibiotica, a patto che questo non causi un rallentamento nel trattamento delle forme più gravi¹.

Tra gli esami più eseguiti vi sono emocolture, urinocolture, tamponi naso-faringei, ricerca di antigeni urinari, coprocolture e altri tamponi microbiologici; la scelta del test migliore a cui sottoporre il paziente rimane comunque guidata dal sospetto clinico.

Una delle rivoluzioni degli ultimi anni è stata l'introduzione dei *Point-of-Care Testing* (POCT) e delle tecniche di diagnostica molecolare rapida, strumenti che consentono di identificare i principali patogeni respiratori, gastrointestinali e del sistema nervoso centrale in tempi rapidi, migliorando l'appropriatezza terapeutica.

3.2.3.1 Emocolture

Nella *Surviving Sepsis Campaign 2026* viene dedicata particolare attenzione all'esecuzione delle emocolture nel paziente con sospetta sepsi: il 60-70% dei pazienti con sepsi riceve una diagnosi eziologica, ma le emocolture sono positive solo nel 10-20% di questi²⁸.

Ci sono diversi fattori che influenzano il risultato ottenuto dalle emocolture: la probabilità pre-test di batteriemia, il numero di set raccolti, il volume di sangue raccolto, l'utilizzo di flaconi per anaerobi e il precedente utilizzo di antibiotici²⁹.

L'omissione o il ritardo nell'esecuzione delle emocolture rappresenta un grave errore, a fronte di un esame poco costoso e privo di effetti avversi per il paziente.

Le emocolture devono essere raccolte il prima possibile in modo da non ritardare l'inizio della terapia antibiotica, in genere da due siti di prelievo differenti in almeno due set di raccolta (fare più di tre set non aumenta la performance diagnostica³⁰), ciascuno costituito da un flacone da 10 mL per aerobi e uno per anaerobi³¹. In genere le emocolture si fanno a livello della vena cubitale perché associata ad un minor tasso di contaminazione, mentre il prelievo da vene degli arti inferiori è da evitare; un'alternativa potrebbe essere la puntura arteriosa, ma è più invasiva per il paziente e ha la stessa capacità diagnostica e lo stesso tasso di contaminazione della raccolta venosa.

Il prelievo di emocolture da catetere venoso centrale (CVC) non deve essere eseguito di *routine*, ma è riservato ai casi di sospetta infezione catetere-correlata, nei quali si devono raccogliere campioni ematici in modo simultaneo sia dal CVC sia dall'accesso periferico; la diagnosi è poi guidata dal riscontro di una maggiore carica batterica o di un tempo di positività inferiore nel campione prelevato dal dispositivo centrale rispetto a quello periferico.

È importante prestare attenzione alla tecnica di prelievo, per limitare le contaminazioni dalle quali poi derivano interventi diagnostici e terapeutici non necessari o inadeguati. I contaminanti sono batteri presenti sulla cute al momento della venipuntura, tra questi ci sono gli stafilococchi coagulasi-negativi, il *Corynebacterium*, il *Propionibacterium acnes*, *Bacillus spp.* Non è possibile eliminare tutte le contaminazioni, ma la letteratura dice che la percentuale di emocolture contaminate deve rimanere al di sotto del 3%³², obiettivo che si può raggiungere tramite la formazione del personale, soprattutto infermieristico, e l'utilizzo di misure come l'igienizzazione della cute con soluzioni alcoliche a base di clorexidina³³.

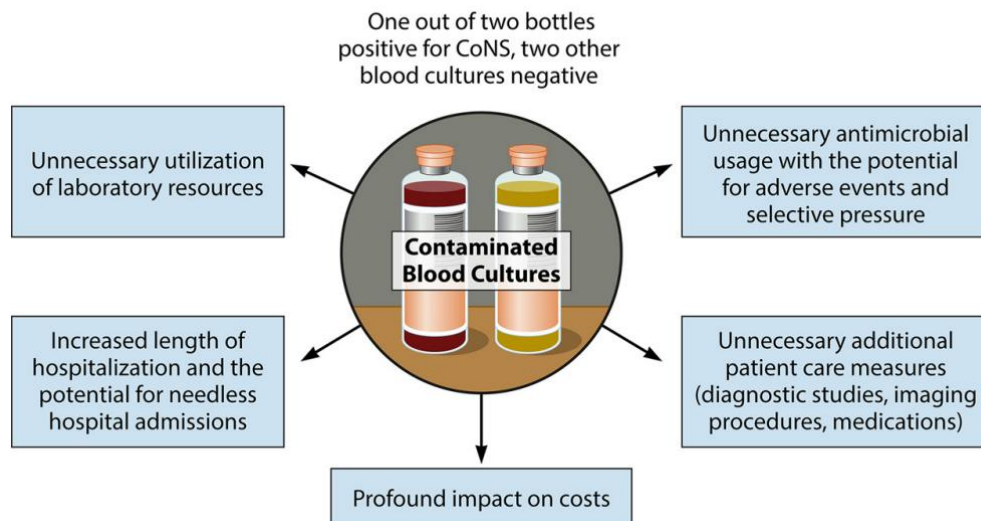


Figura 3.1. Consequences of blood culture contamination. Tratta da: Doern GV, Carroll KC, Diekema DJ, et al. *Practical Guidance for Clinical Microbiology Laboratories: A Comprehensive Update on the Problem of Blood Culture Contamination and a Discussion of Methods for Addressing the Problem*.³³

In conclusione, sebbene l'inquadramento del paziente con sospetta sepsi si avvalga di un ampio pannello di indagini microbiologiche e strumentali, l'esecuzione ottimale e tempestiva delle emocolture rappresenta l'unico intervento diagnostico associato in modo indipendente a un reale miglioramento degli *outcome* clinici: la guida microbiologica che ne deriva è in grado di modificare radicalmente l'andamento prognostico del paziente settico, configurandosi anche come il presupposto imprescindibile per la transizione verso una terapia antimicrobica mirata e per la riduzione della mortalità¹.

3.3 Principali infezioni osservate in Pronto Soccorso

3.3.1 Infezioni delle vie respiratorie

Le infezioni delle vie respiratorie rappresentano una delle principali cause di accesso in Pronto Soccorso e comprendono quadri clinici che differiscono tra loro per eziologia, gravità e necessità terapeutiche. Si distinguono in infezioni delle alte vie respiratorie, che sono prevalentemente virali e per le quali l'antibiotico risulta spesso inappropriato, e infezioni delle basse vie respiratorie, tra le quali spiccano la polmonite acquisita in comunità (*Community-acquired Pneumonia*, CAP) e le riacutizzazioni infettive in corso di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) tipiche dei pazienti anziani e fragili.

La valutazione clinica deve essere volta alla ricerca di febbre, tosse, dispnea, dolore toracico e alterazioni all'auscultazione; l'esame diagnostico iniziale di riferimento rimane

la radiografia del torace, accompagnato dall'esecuzione di esami ematochimici e microbiologici.

I pazienti più gravi con insufficienza respiratoria possono richiedere anche il supporto alla ventilazione con ossigenoterapia, ventilazione non invasiva o intubazione oro-tracheale.

La gestione della polmonite acquisita in comunità si avvale anche dell'utilizzo delle scale *Pneumonia Severity Index (PSI)* e *CURB-65* per decidere l'impostazione terapeutica e il *setting* assistenziale appropriato; questi *score* hanno una buona correlazione con il rischio di mortalità, ma devono necessariamente essere integrate con la valutazione clinica del paziente³⁴.

- *CURB-65*: serve a stratificare il rischio di mortalità a 30 giorni e a guidare la scelta tra trattamento ambulatoriale, osservazione intraospedaliera o ricovero in reparto o terapia intensiva nel paziente affetto da polmonite acquisita in comunità. Si assegna un punto per ognuno dei cinque criteri, che sono stato confusionale, urea, frequenza respiratoria, pressione arteriosa e età superiore ai 65 anni.
- *PSI (Pneumonia Severity Index)*: è molto più complesso, prevede la valutazione di 20 variabili di dati demografici, comorbidità, reperti oggettivi e valori di laboratorio o di radiologia. Al punteggio totale corrisponde una delle cinque classi di rischio che correlano con la mortalità a 30 giorni e di conseguenza aiuta nella scelta dell'orientamento clinico.

Tabella 3.2. *CURB-65 score. Tratta da Carlos P, Gomes R, Coelho J, Chaves C, Tuna C, Louro M. CURB-65 and Long-Term Mortality of Community-Acquired Pneumonia: A Retrospective Study on Hospitalized Patients. Cureus. 2023.*³⁵

Description	
Confusion	Yes = 1 point or No = 0 points
Urea (Blood urea nitrogen)	> 19 mg/dL = 1 point
Respiratory Rate	> 30 /minute = 1 point
Blood Pressure	Systolic <90 mmHg or Diastolic <60 mmHg = 1 point
-65 age	> 65 years = 1 point

Tabella 3.3. PSI (Pneumonia Severity Index). Tratta da Shah BA, Ahmed W, Dhobi GN, Shah NN, Khursheed SQ, Haq I. Validity of pneumonia severity index and CURB-65 severity scoring systems in community acquired pneumonia in an Indian setting. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2010.³⁶

Patient Characteristics	Points
Demographics	
Age(years): Male: age	—
Female: age	—
Nursing home resident	+10
Co-morbidities	
Neoplastic disease	+30
Liver disease	+20
Congestive heart failure	+10
Cerebrovascular disease	+10
Renal disease	+10
Examination findings	
Altered mental status	+20
Respiratory rate ≥ 30 /minute	+20
Systolic blood pressure <90 mmHg	+20
Temperature $<35^{\circ}\text{C}$ or $\geq 40^{\circ}\text{C}$	+15
Pulse ≥ 125 /minute	+10
Laboratory findings	
pH <7.35 (do ABG only if hypoxic or COPD)	+30
BUN >10.7 mmol/ L	+20
Sodium <130 mEq/L	+20
Glucose ≥ 13.9 mmol/L	+10
Hematocrit <0.30	+10
PaO ₂ <60 mmHg or oxygen saturation $<90\%$	+10
Pleural effusion	+30

Per il paziente che non necessita di ricovero o di osservazione ospedaliera si imposta la terapia antibiotica per os al domicilio, mentre per coloro che vengono ricoverati, dopo l'esecuzione di esami ematochimici e microbiologici, si opta per una terapia antibiotica empirica per os o endovena in base alle condizioni cliniche, se queste sono particolarmente complesse ci si avvale anche della consulenza infettivologica.

3.3.2 Infezioni delle vie urinarie

Le infezioni delle vie urinarie (IVU) sono una delle più frequenti cause di accesso in Pronto Soccorso. Il sospetto è clinico: i sintomi più comuni sono disuria, pollachiuria, stranguria, urgenza minzionale, dolore costo-vertebrale o lombare, ritenzione urinaria acuta, febbre, ma nei pazienti anziani il quadro è spesso più sfumato e atipico, con stato confusionale e decadimento funzionale.

Le IVU possono essere definite complicate o non complicate:

- Non complicate: individui sani con apparato urinario normale, senza coinvolgimento sistemico (ad esempio la cistite nella donna giovane).
- Complicate: si manifestano in un paziente che presenta almeno uno dei seguenti fattori di rischio
 - Anomalie anatomiche o funzionali dell'apparato urinario: ostruzioni, dispositivi medici, alterazioni funzionali, pregressi interventi chirurgici;
 - Caratteristiche e comorbidità dell'ospite: sesso maschile, gravidanza, bambini o anziani, immunodepressione, diabete mellito scompensato o altre malattie croniche gravi;
 - Fattori microbiologici: infezioni causate da batteri multiresistenti o contratte in ospedale.

L'esame chimico-fisico delle urine e l'urinocoltura rappresentano, insieme alla clinica, gli strumenti fondamentali per la diagnosi di IVU, che nei casi complicati (persistenza di sintomi clinici >72 ore dopo l'avvio di terapia antibiotica appropriata, insufficienza renale acuta, sospetto di ostruzione delle vie urinarie, instabilità emodinamica) può richiedere anche approfondimenti strumentali come l'ecografia o la TC.

In presenza di catetere vescicale è opportuno rimuoverlo o sostituirlo e ripetere gli esami microbiologici per differenziare la reale infezione dalla colonizzazione del dispositivo medico³⁷.

Una delle principali aree di inappropriatezza in urgenza è l'abuso della prescrizione antibiotica in presenza di batteriuria asintomatica, soprattutto nel paziente anziano; le uniche indicazioni ad indagarla e ad effettuare il trattamento sono per i pazienti in attesa di intervento urologico invasivo con possibile danno della mucosa e per la donna in stato di gravidanza³⁸.

L'urinocoltura non deve essere ripetuta per confermare l'eradicazione del patogeno dopo appropriata terapia, ma solo in caso di sospetta recidiva di infezione.

Se il paziente non necessita di osservazione o ricovero si imposta la terapia antibiotica per os al domicilio, mentre in caso di ricovero la clinica guida l'impostazione della terapia

empirica per os o endovena e l'eventuale richiesta di valutazione specialistica infettivologica.

3.3.3 Infezioni della cute e dei tessuti molli

Le infezioni della cute e dei tessuti molli (*Skin and Soft Tissue Infections*, SSTIs) costituiscono una categoria nosologica caratterizzata da spiccata eterogeneità fenotipica e di gravità. Lo spettro patologico spazia, infatti, da manifestazioni superficiali e localizzate, quali l'erisipela e la cellulite non complicata, fino a quadri clinici fulminanti che configurano vere e proprie emergenze chirurgiche tempo-dipendenti, delle quali la fascite necrotizzante è l'espressione paradigmatica.

Il ruolo del medico di accettazione del Pronto Soccorso è quello di identificare precocemente eventuali segni di coinvolgimento sistemico e *marker* di necrosi tissutale profonda in modo da attivare le consulenze specialistiche opportune e avviare la terapia empirica, eventualmente anche per ceppi MRSA, sulla base dei fattori di rischio del paziente (lesioni ascessuali, uso di droghe endovena, diabete, ricovero in residenze sanitarie per anziani, ulcere croniche).

In caso di lesioni ulcerate non essudate è raccomandata anche l'esecuzione di *punch biopsy* al margine dell'ulcera e il prelievo di campioni per il colturale; se si drena un ascesso è raccomandato l'invio del materiale drenato in laboratorio per l'esecuzione dell'esame colturale. Non è indicata l'esecuzione di tamponi di ferita superficiale o profonda perché sono scarsamente significativi.

La gestione ambulatoriale o domiciliare è il *setting* prescelto per impetigine, foruncoli, ascessi sottocutanei non complicati, cellulite, erisipela, infezioni acute di ferita (tra le quali rientrano anche i morsi di animali), infezioni croniche di ferita senza criteri di gravità; in questi casi è sufficiente dimettere il paziente con la prescrizione antibiotica per os.

Il paziente necessita di osservazione o ricovero ospedaliero se presenta dei criteri di gravità in base al suo stato clinico o se ha delle forme necrotizzanti (fascite necrotizzante, gangrena di Fournier, gangrena gassosa, ascessi profondi); queste sono delle urgenze infettivologiche con elevata mortalità, che richiedono il controllo della fonte infettiva, un ampio *debridement* chirurgico, la fasciotomia decompressiva a seguito di consulenza chirurgica e l'avvio di un trattamento antibiotico³⁹.

Il sospetto di forma necrotizzante è supportato da un punteggio (*modified Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis*, m-LRINEC), che unisce esami di laboratorio a fattori di

rischio del paziente e a reperti radiologici; se risulta essere ≥ 8 la fascite necrotizzante è altamente sospetta⁴⁰. Bisogna comunque prestare attenzione alla clinica, senza aspettare il completamento dello score e l'arrivo degli esami di laboratorio: nelle prime ore questa emergenza si manifesta con dolore sproporzionato rispetto al reperto obiettivo, crepitio alla palpazione, flittene emorragiche e instabilità emodinamica.

Tabella 3.4. Parametri laboratoristici del LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score. Tratta da Bechar J, Sepehripour S, Hardwicke J, Fillobos G. Laboratory risk indicator for necrotising fasciitis (LRINEC) score for the assessment of early necrotising fasciitis: a systematic review of the literature. Ann R Coll Surg Engl. 2017.⁴¹

Parameter	Range	Score ^a
Hb (g/dl)	>13.5	0
	11–13.5	1
	<11	2
White cells ($10^9/L$)	<15	0
	15–25	1
	>25	2
Sodium (mmol/L)	<135	2
Creatinine ($\mu\text{mol/L}$)	>141	2
Glucose	>10	1
C-reactive protein	>150	4

^aScore ≤ 5 = <50% risk (low); 6–7 = intermediate risk; ≥ 8 = >75% risk (high).

3.3.4 Diarrea di origine comunitaria

La diarrea acuta infettiva si presenta frequentemente in Pronto Soccorso con quadri caratterizzati da disidratazione e squilibri elettrolitici. Sebbene l'eziologia possa articolarsi in forme batteriche, virali o parassitarie, la maggioranza degli episodi è sostenuta da insulti virali o mediati da tossine. Tali quadri hanno tipicamente un carattere autolimitante e richiedono, come unico presidio terapeutico, un approccio di supporto volto al compenso idroelettrolitico.

Per sintomi non gravi e in miglioramento non è necessario indagare l'eziologia; al contrario, se sono presenti sintomi di allarme o se il paziente è anziano e con diverse comorbidità è necessario avviare degli approfondimenti diagnostici. La valutazione infettivologica è richiesta nei casi in cui la clinica suggerisca un'eziologia infettiva, per esempio in caso di

anamnesi positiva per diarrea con o senza febbre al rientro da viaggio in paesi tropicali o per consumo di alimenti a rischio⁴².

Tra i sintomi di allarme ci sono disidratazione grave (cute secca e mucose aride, ipotensione ortostatica, contrazione della diuresi o urine ipercromiche), alterazioni dello stato neurologico, febbre, sangue o *pus* nelle feci (dissenteria), dolore addominale severo, elevato numero di scariche (>6/die), nessun miglioramento dopo 72 ore, sintomi extra-intestinali (alterazioni cutanee, artralgie, afte orali), neutropenia/leucocitosi o piastrinopenia.

Come esami di secondo livello vengono eseguiti coprocultura ed esame parassitologico sulle feci, sierologia e nel paziente ospedalizzato o con fattori di rischio la ricerca su feci del *Clostridioides difficile*⁴³.

In genere per la diarrea acuta acquisita in comunità non è indicata alcuna terapia antibiotica empirica, se non in casi selezionati, anche al fine di evitare la selezione di resistenze batteriche.

3.3.4.1 Infezione da *Clostridioides difficile*

L'infezione da *Clostridioides difficile* è raramente causa di diarrea di origine comunitaria, mentre è una delle principali eziologie di diarrea associata all'assistenza sanitaria o alla permanenza ospedaliera, soprattutto in pazienti che abbiano ricevuto una precedente terapia antibiotica.

Il batterio è un bacillo Gram-positivo anaerobio sporigeno, che produce tossine responsabili del danno alla mucosa intestinale a cui segue la comparsa di colite.

Il principale fattore predisponente è l'utilizzo di antibiotici ad ampio spettro, che alterano il microbiota intestinale; sono a rischio anche i pazienti anziani, immunodepressi o sottoposti a chemioterapia, ospedalizzati, in terapia con inibitori di pompa protonica o in nutrizione parenterale, soggetti sottoposti precedente chirurgia gastrointestinale o con anamnesi positiva per una precedente infezione da *C. difficile*.

Il quadro clinico è variabile da una diarrea lieve fino a forme più severe con sepsi.

La diagnosi, in presenza di sospetto clinico e fattori di rischio, si basa su test microbiologici sulle feci, tra cui la ricerca delle tossine o dei geni tossinici con metodiche molecolari.

Il trattamento prevede la sospensione dell'antibiotico responsabile e l'inizio di terapia mirata con Vancomicina 125 mg per os ogni 6 ore per 10 giorni.

È, inoltre, fondamentale mettere in atto le misure di prevenzione delle infezioni, come l'isolamento da contatto, l'igiene delle mani con acqua e sapone e la sanificazione ambientale, poiché le spore sono molto resistenti in ambiente ospedaliero⁴⁴.

3.3.5 Infezioni intraddominali

Le infezioni intraddominali includono tutte le peritoniti (primaria o peritonite batterica spontanea, secondaria a perforazione di un viscere, peritonite terziaria), ascessi epatici, infezioni delle vie biliari, pancreatite, appendicite e diverticolite.

La sintomatologia include dolore addominale, febbre, nausea, vomito e alterazioni dell'alvo, ma si può arrivare ad avere anche quadri di sepsi; la diagnosi in Pronto Soccorso richiede l'integrazione tra la clinica, il laboratorio e l'*imaging*, in particolare l'ecografia *bed-side* e la TC addome con mezzo di contrasto.

La maggior parte delle infezioni intraddominali richiede un ricovero ospedaliero con esecuzione di procedure più invasive da parte del chirurgo o del radiologo interventista, in modo da effettuare un corretto controllo della fonte infettiva (*source control*), a seguito del quale è importante eseguire un esame colturale sul campione intraoperatorio o sul liquido di drenaggio⁴⁵.

Il concetto di *source control* è particolarmente rilevante nelle infezioni intraddominali e comprende:

- Eradicazione del focolaio settico primario tramite il drenaggio delle raccolte ascessuali infette, la *toilette* chirurgica del tessuto solido infetto, la rimozione di *device* e corpi estranei e la correzione di alterazioni anatomiche che predispongono a recidive;
- Riduzione della concentrazione microbica addominale;
- Restaurazione dell'equilibrio ambientale.

Queste procedure sono necessarie perché migliorano l'*outcome* clinico diminuendo il rischio di sepsi e shock settico, riducono la mortalità e permettono una penetrazione migliore dell'antibiotico a livello del sito di infezione (i farmaci non riescono ad arrivare in modo ottimale nelle raccolte ascessuali e nei tessuti necrotici)⁴⁶.

3.3.6 Infezioni del sistema nervoso centrale

Le infezioni del sistema nervoso centrale, seppur più rare (anche grazie all'introduzione dell'obbligo vaccinale per *Haemophilus influenzae* e delle raccomandazioni per *Neisseria meningitidis*⁴⁷), richiedono diagnosi e trattamento tempestivi a causa dell'elevata morbilità e mortalità associate.

La valutazione del paziente sospetto deve prevedere l'utilizzo di mezzi di protezione individuali (mascherina FFP-2) per ridurre la possibilità di contagio.

La presenza di febbre, cefalea, segni meningei, alterazioni del sensorio o altri segni neurologici deve indirizzare il sospetto clinico verso un'infezione a livello del sistema nervoso centrale; questi sintomi impongono l'esecuzione di emocolture e puntura lombare, che però in alcuni casi deve essere preceduta da una TC encefalo (pazienti immunocompromessi, pazienti che mostrano segni o sintomi di lesione occupante spazio con papilledema, segni di *deficit* focali neurologici o convulsioni di recente insorgenza, pazienti con anamnesi positiva per danno cerebrale focale). La puntura lombare ha anche delle controindicazioni relative, come il trattamento con anticoagulanti o la presenza di coagulopatie gravi, piastrinopenia moderata/grave, infezione cutanea nella sede di esecuzione della puntura, evidenza radiologica di spostamento delle strutture della linea mediana, perdita delle cisterne sovrasiasmatica e basilare, ostruzione del quarto ventricolo, ostruzione delle cisterne superiore cerebellare e quadrigemina con perdita dello spazio cisternale; in queste situazioni è necessaria la richiesta di valutazione neurologica urgente al fine di avviare il corretto *iter*.

Con la puntura lombare si raccolgono 5 provette sterili, ciascuna contenente 15-20 gocce di *liquor*; sulla base della presentazione clinica e dei dati preliminari del liquido cerebrospinale (aspetto, citologia e biochimica), le infezioni del sistema nervoso centrale possono essere classificate in meningite a *liquor* torbido, meningite a *liquor* limpido, meningoencefalite o encefalite e ascesso cerebrale.

In ogni caso, nei sospetti di forma batterica la prima dose di antibiotico e corticosteroide non deve essere ritardata in attesa degli esiti radiologici e colturali.

Per i pazienti con meningite/encefalite confermate è sempre indicata l'osservazione per almeno 12 ore in ambiente intensivo o semintensivo per il rischio di rapido deterioramento clinico⁴⁸.

3.3.6.1 Chemioprolifassi e ricerca dei contatti

Al momento della diagnosi di meningite da *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae* è essenziale avviare gli opportuni interventi di Sanità Pubblica per contenere la diffusione del patogeno.

La profilassi per infezione da *Neisseria meningitidis* deve essere fornita il prima possibile, idealmente prima del tempo minimo di incubazione ed entro le 48 ore dall'esordio del caso indice.

Tale terapia profilattica è indicata solo per i contatti ad alto rischio:

- Conviventi;
- Soggetti che frequentano lo stesso ambiente di studio o di lavoro, in stretta condivisione di spazi comuni, spazi di gioco e di consumo dei pasti;
- Soggetti che hanno dormito o mangiato nella stessa casa del paziente;
- Soggetti che abbiano avuto nei 7 giorni precedenti l'esordio della sintomatologia contatti con la saliva del paziente;
- Operatori sanitari che abbiano avuto contatti non protetti con secrezioni respiratorie del paziente negli 8 giorni precedenti l'esordio dei sintomi fino a 24 ore dall'avvio della terapia antibiotica.

I farmaci utilizzati per la profilassi sono Ceftriaxone 250 mg in singola dose o Ciprofloxacina 500 mg per os in singola dose o Rifampicina 10 mg/kg per os ogni 12 ore per 2 giorni nel paziente adulto e Ceftriaxone 250 mg in singola dose nella donna in gravidanza.

Nel paziente pediatrico, invece, se di età > 1 mese si somministra Rifampicina 10 mg/kg per os ogni 12 ore per 2 giorni, se di età < 1 mese Rifampicina 5 mg/kg per os ogni 12 ore per 2 giorni, in alternativa una singola dose di Ceftriaxone 125 mg intramuscolo.

A completamento delle misure di prevenzione è raccomandata anche la vaccinazione dei contatti stretti per bloccare la circolazione del meningococco nella comunità di riferimento.

Nel caso, invece, di infezione da *Haemophilus influenzae* la chemioprolifassi è raccomandata solo per coloro che si trovano a contatto con bambini:

- Soggetti a contatto con bambini di età <4 anni non vaccinati o non completamente vaccinati per *Haemophilus*;

- Soggetti a contatto con bambini di età <1 anno che non abbiano completato il ciclo vaccinale per *Haemophilus*;
- Soggetti a contatto con bambini immunocompromessi.

L'antibiotico di scelta risulta essere la Rifampicina, 20 mg/kg/die per 4 giorni nei soggetti di età > 1 mese o 10 mg/kg/die per 4 giorni in pazienti con <1 mese di età.

In tutti questi casi la collaborazione tra Pronto Soccorso, reparti ospedalieri, servizi di igiene pubblica e medicina del territorio è fondamentale per garantire una rapida identificazione dei casi e dei relativi contatti e una tempestiva attuazione delle misure preventive e profilattiche.

3.3.7 Sepsì e shock settico

3.3.7.1 Rilevanza clinica in Pronto Soccorso

La sepsi e lo shock settico rappresentano due delle principali emergenze tempo-dipendenti gestite nei Dipartimenti di Emergenza e Accettazione (DEA) e sono associate ad alto indice di complessità, mortalità elevata, prolungamento della degenza ospedaliera e importante consumo delle risorse sanitarie.

Rimangono tuttora tra le più frequenti cause di morte nei pazienti critici, soprattutto anziani, fragili e immunodepressi: la mortalità intraospedaliera è >10% per la sepsi e del 40% nello shock settico⁴⁹, valori che peggiorano se si ritarda l'inizio della terapia come confermato da *Kumar A., et al.*, che hanno dimostrato che ogni ora di ritardo nella somministrazione dell'antibiotico corretto comporta un aumento lineare della mortalità del 7,6% nelle prime 6 ore⁵⁰.

Altri studi, inoltre, dimostrano che la sepsi non si esaurisce con la fase acuta ospedaliera, ma è associata ad un tasso di mortalità del 40-60% a 6 mesi dalla diagnosi a causa delle disfunzioni d'organo residue e della fragilità immunitaria⁵¹.

La loro prognosi, nonostante i progressi diagnostici e terapeutici degli ultimi decenni, rimane strettamente condizionata dalla precocità della diagnosi e dalla tempestività con cui si avvia il trattamento: è fondamentale un riconoscimento rapido dei segni clinici di disfunzione d'organo, poiché ogni ritardo nell'inquadramento iniziale innesca e amplifica la cascata fisiopatologica che evolve rapidamente verso il danno d'organo irreversibile e l'*exitus*.

La gestione di questi pazienti in Pronto Soccorso richiede percorsi clinici standardizzati e aggiornati secondo le evidenze della letteratura scientifica internazionale.

3.3.7.2 Evoluzione storica delle definizioni: da *Sepsis-1* a *Sepsis-3*

Le conoscenze biologiche e cliniche sulla sepsi hanno subito una profonda rivoluzione negli ultimi 30 anni, evoluzione testimoniata da diversi consensi internazionali che hanno portato al passaggio da una visione puramente infiammatoria della patologia a una prospettiva incentrata sulla disfunzione d'organo e sulla risposta immunitaria disregolata dell'ospite.

Nel 1991 l'*American College of Chest Physicians* (ACCP) e la *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) promuovono la conferenza *Sepsis-1* che introduce il concetto di *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS), cioè una sindrome da risposta infiammatoria sistemica diagnosticata in presenza di almeno due criteri tra:

- Temperatura corporea $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$;
- Frequenza cardiaca >90 bpm
- Frequenza respiratoria >20 atti al minuto o pressione parziale di anidride carbonica (PaCO_2) <32 mmHg;
- Conta leucocitaria $>12.000/\mu\text{L}$, $<4.000/\mu\text{L}$ o presenza di oltre il 10% di forme premature.

In questo contesto la sepsi viene definita come una SIRS causata da un'infezione documentata o fortemente sospetta; viene introdotto anche il concetto di sepsi grave (*severe sepsis*), che identifica i quadri clinici di sepsi associati a disfunzione d'organo, ipoperfusione sistemica o ipotensione transitoria. Allo stesso tempo lo shock settico viene descritto come uno stato di ipotensione indotto da sepsi refrattario al riempimento volêmico⁵².

La definizione di SIRS è molto sensibile (la sensibilità abbatte i falsi negativi), ma scarsamente specifica, poiché i criteri per definirla si riscontrano frequentemente anche in condizioni non infettive come politraumi, pancreatiti, ustioni.

Nel 2001 vengono evidenziati i limiti della definizione *Sepsis-1*, che è aggiornata da un secondo consenso internazionale promosso da SCCM, ACCP, *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM), *American Thoracic Society* (ATS) e *Surgical Infection Society* (SIS).

Il concetto di sepsi rimane incentrato sulla SIRS, ma *Sepsis-2* amplia l'elenco di segni clinici e biochimici di supporto alla diagnosi, con l'introduzione di biomarcatori infiammatori (PCR

e PCT) e indicatori precoci di ipoperfusione d'organo⁵³. Anche questo approccio, però, risulta essere molto sensibile e poco specifico.

La svolta significativa arriva nel 2016 con la pubblicazione del consenso internazionale *Sepsis-3 (Third International Consensus Definition for Sepsis and Septic Shock)*²⁴: vengono superati i criteri della SIRS e viene abolita la categoria di “sepsi grave”.

La sepsi viene ridefinita come una disfunzione d'organo pericolosa per la vita causata da una risposta disregolata dell'ospite ad un'infezione, identificata da un cambiamento acuto del SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) score di due o più punti rispetto al valore basale (assumendo come valore basale di 0 l'assenza di danno d'organo preesistente).

Contestualmente viene introdotto il qSOFA (*quick SOFA*) come *screening* rapido e non invasivo da utilizzare in *setting* emergenziale, score che però non costituisce un criterio diagnostico esclusivo di sepsi secondo le evidenze più recenti¹.

Lo shock settico viene definito come un *subset* della sepsi con ipotensione persistente dopo adeguato riempimento volêmico che necessita di vasopressori per mantenere la pressione arteriosa media (MAP) ≥ 65 mmHg o con un livello di lattati sierici > 2 mmol/L; in questo quadro si evidenziano anomalie circolatorie, cellulari e metaboliche associate ad un rischio di mortalità nettamente superiore.

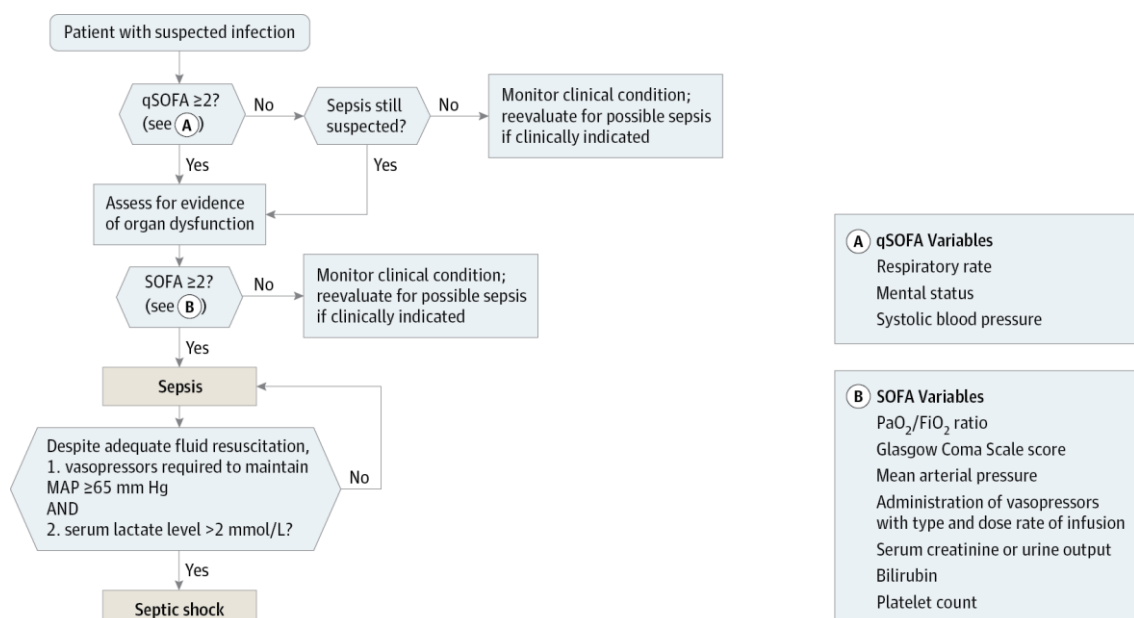


Figura 3.2. Flowchart dell'identificazione del paziente con sepsi e shock settico. Tratta da Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*. JAMA. 2016.²⁴

3.3.7.3 Fisiopatologia della sepsi

Dal punto di vista fisiopatologico la sepsi è data da una complessa interazione tra il patogeno e la risposta immunitaria dell'ospite; l'attivazione incontrollata della cascata infiammatoria causa il rilascio massivo di citochine proinfiammatorie, disfunzione endoteliale, alterazioni del microcircolo e aumento della permeabilità capillare, a cui conseguono vasodilatazione sistemica, ipotensione, attivazione della coagulazione e ipoperfusione tissutale fino ad arrivare alla disfunzione multiorgano.

Negli ultimi anni è stata studiata anche la genesi metabolica cellulare e il ruolo della disfunzione mitocondriale nella progressione dello shock settico e dell'ipoperfusione tissutale.

3.3.7.4 Presentazione clinica in Pronto Soccorso

La presentazione clinica della sepsi in Pronto Soccorso può essere molto eterogenea e aspecifica; i segni e i sintomi di esordio dipendono dalla sede del focolaio infettivo, dalla virulenza del patogeno e dalla condizione di partenza del paziente.

L'inquadramento iniziale è fondato sulla valutazione delle alterazioni sistemiche e dei segni di disfunzione d'organo:

- Manifestazioni cardiovascolari ed emodinamiche: tra le manifestazioni precoci rientrano la tachicardia compensatoria e l'instabilità pressoria, conseguenze dell'ipovolemia relativa e della vasoplegia. In fase iniziale il paziente può presentare estremità calde e indici di perfusione nella norma per via della vasodilatazione sistemica (shock distributivo); nella progressione del quadro, però, si riscontra ipotensione refrattaria, estremità algide, marezza cutanea e tempo di *refill* capillare allungato (*Capillary Refill Time* > 2 secondi).
- Manifestazioni respiratorie: la tachipnea (frequenza respiratoria ≥ 22 atti/min) spesso è il segno più precoce di sepsi in Pronto Soccorso; può essere indice sia di coinvolgimento diretto dell'apparato respiratorio (sepsi a partenza da un focolaio polmonitico) sia un meccanismo di compenso per contrastare l'acidosi metabolica data dall'accumulo di lattati. Nei casi più gravi la situazione respiratoria può andare incontro rapidamente a sindrome da *distress* respiratorio acuto (*Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS*) a causa dell'alterazione della permeabilità alveolo-capillare, con ipossiemia refrattaria.

- Manifestazioni a carico del sistema nervoso centrale: si presentano con un ampio spettro di alterazioni dello stato di coscienza, dal *delirium* alla confusione mentale fino al sopore e al coma.
- Manifestazioni renali e metaboliche: l'ipoperfusione del rene e il danno microvascolare determinano una contrazione della diuresi, che si traduce in oliguria (diuresi < 0,5 mL/kg/h per almeno 6 ore o <400-500 mL nelle 24 ore) o anuria (produzione urinaria < 100 mL nelle 24 ore)⁵⁴.
- Manifestazioni cutanee ed ematologiche: sono frequenti le alterazioni del colorito cutaneo (marezzature) legate all'ipoperfusione; la presenza di lesioni petecchiali, ecchimosi o porpora palpabile, deve far sorgere il sospetto di coagulazione intravascolare disseminata (CID), reperto di estrema gravità.

Situazioni particolarmente complesse per il medico di Pronto Soccorso sono le presentazioni atipiche di sepsi nelle popolazioni fragili: nel paziente geriatrico, nel neonato e nell'ospite immunocompromesso i classici segni di risposta infiammatoria sono spesso assenti, la febbre può essere sostituita da ipotermia (temperatura corporea < 36° C). La sepsi può esordire con manifestazioni aspecifiche o più sfumate come decadimento cognitivo o sopore, intensa astenia, anoressia o cadute frequenti e peggioramento delle condizioni generali. È fondamentale riconoscere tempestivamente queste varianti in modo da attivare i protocolli diagnostici e terapeutici adeguati nel minor tempo possibile.

3.3.7.5 Diagnosi di sepsi

L'iter diagnostico è volto a confermare il sospetto clinico, quantificare l'entità della disfunzione d'organo, identificare il focolaio infettivo e isolare il patogeno responsabile; l'approccio al paziente settico integra l'utilizzo di *score* clinici standardizzati, biomarcatori e dati di laboratorio, diagnostica microbiologica rapida e *imaging* al letto del paziente (*Point-of-Care*).

Il principale strumento di *screening* già a partire dal *triage* è il NEWS/NEWS2 (*National Early Warning Score*), che identifica precocemente il paziente a rischio di deterioramento clinico²⁷; la diagnosi di sepsi, poi, è stabilita dall'applicazione dei criteri Sepsis-3, con un incremento del SOFA score ≥ 2 punti rispetto al valore basale del paziente²⁴ o con la

presenza di almeno due parametri del qSOFA, anche se nella SSC 2026 viene notevolmente ridimensionato il ruolo di quest'ultimo score come strumento di *screening* isolato alla luce della sua limitata sensibilità¹.

Le alterazioni laboratoristiche, al pari della sintomatologia generale, sono aspecifiche, e rispecchiano il danno d'organo e l'attivazione flogistico-metabolica: leucocitosi o leucopenia (globuli bianchi $> 11.000/\mu\text{L}$ o $< 4.000/\mu\text{L}$), piastrinopenia (conta piastrinica $< 150.000/\mu\text{L}$), iperglicemia in assenza di diabete, aumento della PCR, ipossiemia con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$, oliguria, insufficienza renale, aumento dell'INR, aumento della bilirubina (bilirubina totale $> 4 \text{ mg/dL}$), aumento dei lattati.

L'identificazione del patogeno o dei patogeni coinvolti è fondamentale per la transizione dalla terapia empirica a quella mirata. L'esame microbiologico cardine è rappresentato dal prelievo di emocolture, rigorosamente prima dell'inizio della terapia antibiotica; in base al sospetto clinico, poi, si raccolgono anche altri campioni biologici come urinocolture, espettorato o broncoaspirato, tamponi di ferite, liquidi drenati. Alla microbiologia tradizionale si affiancano anche le metodiche di diagnostica molecolare rapida, che permettono un'ottimizzazione dell'appropriatezza prescrittiva già nelle prime fasi del percorso assistenziale.

L'identificazione radiologica del focolaio infettivo (*source identification*) precede il controllo della fonte (*source control*) e viene effettuata tramite la diagnostica radiologica convenzionale (radiografia) e avanzata (TC con mezzo di contrasto). Negli ultimi anni l'ecografia *Point-of-Care* (POCUS) ha assunto un ruolo sempre più centrale⁵⁵, perché permette la visualizzazione rapida del parenchima polmonare (diagnosi di addensamenti polmonari, versamento pleurico) e dell'apparato urinario (presenza di uropatie ostruttive che complicano le infezioni delle vie urinarie).

Con l'ecografia al letto del paziente si può studiare anche l'emodinamica in modo non invasivo con la valutazione del collassamento della vena cava inferiore e delle camere cardiache: nei pazienti in respiro spontaneo una vena cava inferiore piccola ($< 2 \text{ cm}$) e molto collassabile ($> 50\%$) è indice di una possibile ipovolemia.

3.3.7.6 Il moderno *standard* di cura secondo le Linee Guida della *Surviving Sepsis Campaign 2026*

Negli ultimi anni la *Surviving Sepsis Campaign* ha contribuito alla standardizzazione dell'approccio diagnostico e terapeutico alla sepsi e allo shock settico, con protocolli basati sulla più recente letteratura internazionale¹.

Per una migliore comprensione delle raccomandazioni della SSC gli autori hanno definito una classificazione operativa della sepsi basata sul grado di probabilità diagnostica:

- Sepsis definita (*definite sepsis*): quadro confermato da anamnesi, esame clinico e accertamenti diagnostici, con diagnosi alternativa altamente improbabile;
- Sepsis probabile (*probable sepsis*): elevato sospetto di sepsi, che rappresenta la diagnosi più probabile in base ad anamnesi, esame clinico e accertamenti diagnostici, con altre possibili diagnosi meno probabili;
- Sepsis possibile (*possible sepsis*): sospetto moderato di sepsi, con una diagnosi alternativa ugualmente plausibile in relazione ad anamnesi, esame clinico e accertamenti diagnostici;
- Sepsis improbabile (*unlikely sepsis*): valutazione clinica non compatibile con sepsi o ipotesi diagnostica alternativa più probabile in base ad anamnesi, esame clinico e accertamenti diagnostici.

L'inizio precoce di una terapia antimicrobica empirica efficace è considerato l'intervento più importante per ridurre la mortalità del paziente settico. La scelta tiene conto della probabile origine della sepsi e dei fattori di rischio per antibiotico-resistenza del paziente. Rispetto al passato, però, è posta maggiore attenzione alla necessità che l'intervento terapeutico sia guidato da criteri di appropriatezza clinica e microbiologica.

Nella SCC 2026 è raccomandata la somministrazione della terapia antibiotica entro 1 ora dal riconoscimento nei casi di shock settico possibile, probabile o definito e nei quadri di sepsi probabile o definita anche in assenza di ipotensione; la finestra temporale può essere aumentata a 3 ore, invece, per i quadri classificati come sepsi possibile in assenza di shock, tempo durante il quale il medico d'urgenza può condurre gli accertamenti diagnostici e microbiologici rapidi che possano confermare o eliminare il sospetto di infezione sistemica, in modo da ridurre l'esposizione inappropriata a molecole antibiotiche ad ampio spettro nei pazienti che non ne necessitano.

Una forte enfasi è posta sull'appropriatezza della scelta empirica, sulla rivalutazione clinica e microbiologica e sulla *de-escalation*, in modo da ridurre l'impatto delle resistenze e migliorare l'*outcome* dei pazienti. In linea con i principi di *stewardship* antimicrobica viene sconsigliato l'utilizzo routinario di coperture empiriche per patogeni multiresistenti (*multi-drug resistant*, MDR) in assenza di elementi clinici e microbiologici specifici, in modo da ridurre la pressione selettiva su questa tipologia di microrganismi; allo stesso modo è da evitare la copertura anaerobica empirica nei pazienti senza fattori di rischio specifici.

Altra prescrizione da evitare è quella della terapia antifungina empirica, che deve essere riservata a casi specifici selezionati con fattori di rischio per le infezioni fungine, come pazienti immunodepressi, uso prolungato di antibiotici, lunga ospedalizzazione, presenza di focolaio infettivo intra-addominale.

Tra gli aggiornamenti introdotti dalle Linee Guida del 2026 spicca la raccomandazione di anticipare lo *screening* e l'avvio della terapia antimicrobica sin dal primo contatto medico in ambito pre-ospedaliero, direttamente a bordo dei mezzi di soccorso avanzato (ambulanze ed elisoccorso). Tale strategia di intervento precoce si rivolge ai pazienti in condizioni critiche, con particolare riferimento ai quadri di shock settico, qualora il tempo stimato per il trasporto e la centralizzazione verso l'ospedale superi i 60 minuti.

Anche la fase di *de-escalation* della terapia antibiotica è ben descritta dalle raccomandazioni delle Linee Guida: una volta identificato il patogeno responsabile dell'infezione e le sue sensibilità ai farmaci antibatterici è fondamentale, sulla base delle rivalutazioni cliniche, impostare la *de-escalation* terapeutica, sospendendo i farmaci non necessari e passando da uno spettro ampio ad uno più ristretto.

La SSC dà anche indicazioni per quanto riguarda la gestione della terapia infusionale e l'utilizzo di vasopressori. Il ripristino della volemia nel paziente ipoperfuso o con shock settico prevede l'infusione di 30 mL/kg di cristalloidi (Ringer lattato o acetato per prevenire l'acidosi metabolica ipercloremica) da completare entro le prime tre ore dall'esordio. In caso di mancato raggiungimento di una PAM ≥ 65 mmHg con l'infusione di liquidi è necessario somministrare anche vasopressori (prima linea con Noradrenalina, con eventuale aggiunta di vasopressina e poi adrenalina) tramite accesso periferico, senza aspettare di avere a disposizione un CVC nel paziente con shock settico. Il *target* pressorio da raggiungere è quello di 65 mmHg nel paziente adulto, con una tolleranza anche per valori di 60-65 mmHg nel paziente *over 65* con shock settico⁵⁶.

In conclusione, l'attuale *standard* di cura di sepsi e shock settico in Pronto Soccorso si fonda sul delicato equilibrio tra rapidità di riconoscimento della situazione critica e di intervento e rispetto dell'appropriatezza diagnostico-prescrittiva; in questo contesto si inseriscono i protocolli aziendali locali, con l'obiettivo di massimizzare l'efficacia terapeutica riducendo l'impatto delle resistenze nell'ecologia ospedaliera.

4 IL PROGETTO A.M.I.C.O. NEL PRONTO SOCCORSO DELL'OSPEDALE POLICLINICO SAN MARTINO

4.1 Introduzione e rationale del Progetto A.M.I.C.O.

Il Progetto A.M.I.C.O. (Approccio Ragionato per la gestione Malattie Infettive in Collaborazione con il pronto soccorso)², implementato presso l'IRCCS AOM Ospedale Policlinico San Martino di Genova e formalizzato istituzionalmente come Procedura Aziendale con codice PQAZU16_0725, nasce dall'esigenza di organizzare e strutturare un programma di *Antimicrobial Stewardship* in un contesto ad alta criticità come il Dipartimento di Emergenza e Accettazione, inserendosi attivamente nelle direttive strategiche del PNCAR 2022-2025³.

Ideato e coordinato da un *team* di specialisti della Clinica di Malattie Infettive e Tropicali guidata dal Professor Matteo Bassetti, il progetto rappresenta un modello d'avanguardia di collaborazione multidisciplinare in ambito ospedaliero.

Il gruppo di lavoro unisce l'Unità Operativa Complessa Medicina e Chirurgia d'Accettazione e d'Urgenza (U.O.C. MECAU), il servizio di Microbiologia, la Farmacia Ospedaliera, i Servizi Informatici e la Struttura Semplice Dipartimentale (S.S.D.) Formazione e Comunicazione, oltre alla Direzione di Presidio e alla Direzione Sanitaria. La procedura è inoltre integrata in numerose altre strutture ospedaliere strategiche, tra cui la Radiologia, la Chirurgia Generale, i Laboratori Centrali, il Comitato Infezioni Ospedaliere e il Servizio di Igiene, promuovendo un approccio integrato alla gestione del paziente e dei percorsi assistenziali.

L'obiettivo primario dell'iniziativa è ottimizzare la gestione dei pazienti che accedono in Pronto Soccorso con patologia di sospetta o comprovata natura infettiva, standardizzando e facilitando il loro percorso diagnostico-terapeutico intraospedaliero.

Il progetto si propone anche di perseguire precisi obiettivi secondari gestionali: la formazione del personale sanitario del Pronto Soccorso, la riduzione della degenza media ospedaliera e il mantenimento di elevati standard di performance clinica valutati tramite l'Indice Comparativo di *Performance* (ICP), indicatore utilizzato per monitorare qualità ed efficienza dell'assistenza.

Tali obiettivi sono finalizzati a promuovere un utilizzo ragionato delle risorse diagnostiche e a consolidare le pratiche di appropriatezza prescrittiva.

4.2 Fasi di sviluppo e criticità identificate nel contesto d'urgenza

La progettazione del protocollo ha previsto una serie di tappe sequenziali volte a identificare e superare le difficoltà tipiche della gestione delle infezioni in regime di emergenza-urgenza.

Il gruppo multidisciplinare ha identificato tre criticità fondamentali nella *routine* del Pronto Soccorso:

- Difficoltà nell'esecuzione tempestiva degli accertamenti microbiologici prima dell'avvio della terapia empirica;
- Scelta della corretta terapia di prima linea per sindrome e caratteristiche del paziente;
- *Timing* di avvio dell'antibiotico appropriato.

La pianificazione operativa del progetto si è articolata in due macro-fasi:

- Fase organizzativa: ha permesso di sviluppare un *iter* prestabilito e basato sulla gravità clinica per la gestione dei pazienti con sospetta o comprovata patologia infettiva in Pronto Soccorso e di creare pacchetti predefiniti di richieste di esami sul sistema informatico aziendale *Onesys* declinati in base alle specifiche sindromi infettive.
- Fase formativa: si è sviluppata attraverso l'organizzazione di eventi di formazione a piccoli gruppi rivolti al personale medico e infermieristico di Pronto Soccorso con l'obiettivo di migliorare la gestione diagnostica e terapeutica dei pazienti. Sono state anche diffuse al Pronto Soccorso e ai Reparti coinvolti nel Progetto A.M.I.C.O. schede tascabili di rapida consultazione che illustrano il percorso diagnostico-terapeutico empirico e ragionato per le principali sindromi infettive riscontrabili in Pronto Soccorso.

Il calendario ha previsto la formazione del personale dal 13 dicembre 2023 al 4 giugno 2024, con la successiva pubblicazione del protocollo aziendale in data 16 luglio 2025.

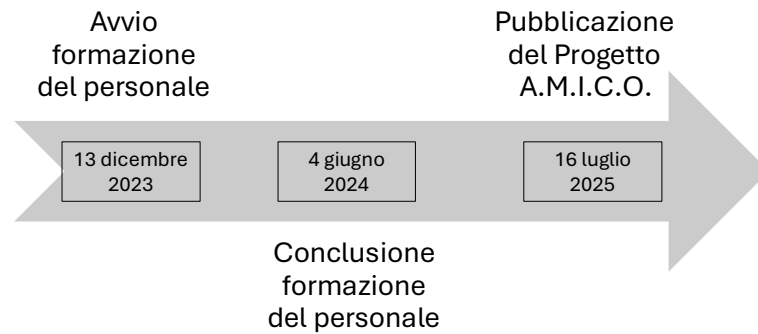


Figura 4.1. Cronologia delle principali fasi di implementazione del Progetto A.M.I.C.O.

4.3 Articolazione dei percorsi assistenziali

Il trasferimento delle competenze e la standardizzazione dei comportamenti assistenziali si sono basati sui contenuti scientifici e operativi illustrati in due moduli di formazione di due ore ciascuno e integrati dalle appendici tecniche e dai moduli della procedura aziendale.

In base alla gravità del quadro clinico, il protocollo definisce una chiara separazione dei *setting* di cura, differenziando il regime di ricovero ordinario in Malattie Infettive (attivato su indicazione del consulente infettivologo chiamato in PS) dai percorsi ambulatoriali facilitati.

Se il paziente risulta essere dimissibile dal Pronto Soccorso, la procedura stabilisce un canale di accesso diretto e facilitato entro 72 ore dalla richiesta all'Ambulatorio o al *Day Hospital* di Malattie Infettive presso il Padiglione Patologie Complesse dell'IRCCS AOM Ospedale Policlinico San Martino, percorso attivato mediante una richiesta regionale dematerializzata con priorità urgente "U".

I criteri per l'invio a questo *iter* ambulatoriale includono:

- Polmoniti comunitarie non gravi (CURB-65 score pari a 0-1 o PSI classe II-III);
- Infezioni delle vie urinarie senza criteri di ricovero;
- Infezioni sessualmente trasmesse;
- Infezioni cutanee e dei tessuti molli superficiali senza segni di gravità;
- Febbre di origine non nota (*Fever of Unknown Origin*, FUO);
- Sospetta epatite acuta di eziologia virale;
- Artriti settiche, infezioni di artroprotesi o spondilodiscite.

Attraverso l'adozione delle raccomandazioni diffuse con gli incontri di formazione e con le schede tascabili, il Progetto A.M.I.C.O. ha fornito all'U.O.C. MECAU un modello operativo e scientifico finalizzato a garantire una gestione razionale e omogenea delle patologie infettive.

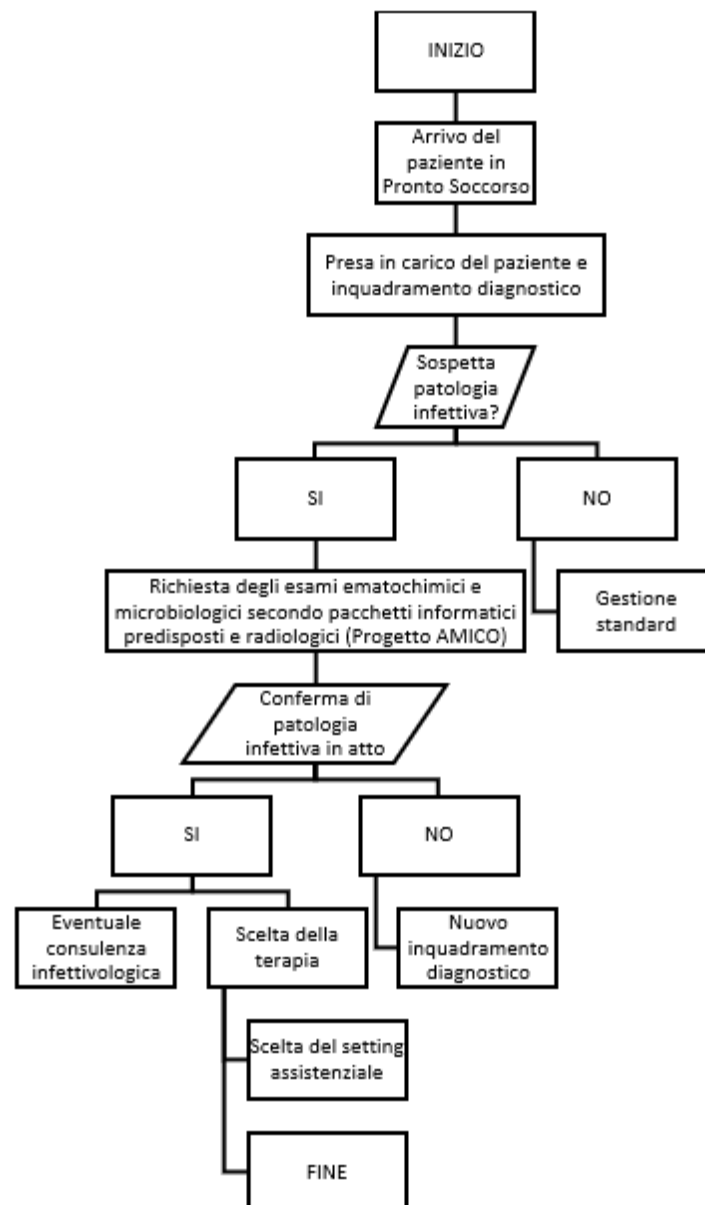


Figura 4.2. Diagramma di flusso. Tratto da Procedura Aziendale Ospedale Policlinico San Martino. Progetto A.M.I.C.O.: Approccio ragionato per la gestione Malattie Infettive in Collaborazione con il Pronto Soccorso.²

4.4 Matrice delle responsabilità e monitoraggio del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA)

Per assicurare l'efficacia operativa e la corretta applicazione della procedura, il documento definisce una dettagliata matrice delle responsabilità, che delinea ruoli e competenze dei professionisti coinvolti, tra cui il medico di Pronto Soccorso, l'infettivologo, il microbiologo, il farmacista ospedaliero e la Direzione Sanitaria, in ogni fase della presa in carico, dalla diagnostica alla scelta del *setting* di cura adeguato.

Il monitoraggio periodico del PDTA è affidato ad un sistema di *audit* e *feedback* semestrale coordinato dalle Unità Operative coinvolte e dalla Direzione Sanitaria.

È basato sul tracciamento di dieci indicatori di performance ed esito clinico istituzionali, strettamente legati a dieci raccomandazioni chiave da perseguire:

- Migliorare l'appropriatezza diagnostico-prescrittiva in PS;
- Ridurre il consumo inappropriato degli antibiotici;
- Ottimizzare l'uso e l'esecuzione delle emocolture;
- Ottimizzare l'uso e l'esecuzione delle urinocolture;
- Ridurre le riammissioni per la medesima patologia infettiva;
- Ridurre la mortalità correlata a infezioni gravi;
- Migliorare l'appropriatezza dei ricoveri in Malattie Infettive;
- Contenere la durata della degenza;
- Promuovere percorsi ambulatoriali e di *day hospital* per patologie infettive non complicate;
- Ridurre la diffusione del *Clostridioides difficile*.

L'applicazione rigorosa di questo impianto normativo e l'adozione delle linee guida descritte nei materiali formativi rappresentano le fondamenta dell'*Antimicrobial Stewardship* applicata al Pronto Soccorso dell'IRCCS AOM Ospedale Policlinico San Martino e costituiscono il punto di partenza per l'analisi dei dati clinici ed epidemiologici reali presentati nel nostro studio clinico.

5 STUDIO CLINICO

5.1 OBIETTIVI

Scopo del nostro studio è valutare l'appropriatezza nell'esecuzione di indagini diagnostiche e nella prescrizione della terapia antibiotica nei pazienti con infezione sospetta o accertata in *setting* di medicina d'urgenza.

Nello specifico, l'analisi si propone di valutare l'aderenza alle linee guida e ai protocolli aziendali esaminando l'impatto delle strategie di *Antimicrobial Stewardship* promosse dal Progetto A.M.I.C.O. sulla gestione del paziente in Pronto Soccorso e l'influenza di tali scelte terapeutiche sugli *outcome* clinici ed epidemiologici a breve e medio termine.

5.2 MATERIALI E METODI

5.2.1 Disegno dello studio

Si tratta di uno studio osservazionale retrospettivo, condotto analizzando i dati relativi ai pazienti che hanno effettuato accesso al Pronto Soccorso dell'IRCCS AOM Policlinico San Martino di Genova.

Il periodo di osservazione comprende 9 giorni complessivi, suddivisi in tre intervalli temporali sovrapponibili di tre giorni ciascuno (20-21-22 settembre 2023; 17-18-19 settembre 2024; 16-17-18 settembre 2025).

In particolare, il lavoro si propone di:

- Caratterizzare il profilo demografico e clinico della popolazione afferente in Pronto Soccorso con patologia infettiva.
- Analizzare la pertinenza del percorso diagnostico-microbiologico, valutando l'adeguatezza degli esami colturali eseguiti prima dell'inizio della terapia empirica.
- Valutare l'appropriatezza delle richieste di consulenza specialistica infettivologica e il tasso di recepimento delle indicazioni terapeutiche da parte del medico di accettazione in Pronto Soccorso.
- Misurare l'appropriatezza prescrittiva tramite l'applicazione del punteggio standardizzato INFOSCORE e valutare l'aderenza specifica alle raccomandazioni del Progetto A.M.I.C.O. per gli anni 2024 e 2025.

- Monitorare la sicurezza clinica e i principali *endpoint* di sopravvivenza ed evoluzione della patologia (tasso di ospedalizzazione, incidenza di infezione da *C. difficile*, mortalità a 30 giorni).

I risultati attesi potranno contribuire a migliorare la gestione dei pazienti con infezioni in Pronto Soccorso, facilitandone il percorso intraospedaliero, riducendo l'insorgenza di resistenze batteriche causate dall'uso inappropriato di molecole a largo spettro e ottimizzando l'impiego delle risorse assistenziali.

La scelta di analizzare tre finestre temporali distinte risponde alla necessità di monitorare l'evoluzione delle tendenze prescrittive e l'efficacia nel tempo dei programmi di *stewardship* introdotti in pratica clinica con il Progetto A.M.I.C.O.

5.2.2 Popolazione in studio

Sono stati inclusi nello studio i pazienti che hanno effettuato accesso in Pronto Soccorso presentando segni/sintomi suggestivi per patologia infettiva o per i quali un evento infettivo in corso era sospetto/probabile alla luce delle indagini diagnostiche effettuate.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con dati clinici insufficienti per una corretta classificazione.

5.2.3 Raccolta dei dati

I dati sono stati estratti retrospettivamente dalle cartelle cliniche elettroniche reperite sul *software OneSys*, il sistema informativo sanitario (SIS) dedicato alla gestione informatizzata dell'area di Emergenza-Urgenza della Regione Liguria, in uso presso il PS dell'IRCCS AOM Ospedale Policlinico San Martino; tale piattaforma funge da cartella clinica elettronica di Pronto Soccorso, integrando le fasi di *triage*, l'*iter* diagnostico-terapeutico intra-ospedaliero e il flusso dei dati clinici del paziente.

Per ogni paziente sono state raccolte le seguenti variabili:

- Dati anagrafici: nome e cognome sintetizzati dalle iniziali degli stessi per motivazioni di *privacy*, data di nascita, età, sesso, eventuale data di decesso.
- Anno di accesso al PS.

- Ospedalizzazione negli ultimi 90 giorni: sono stati considerati sia i ricoveri in reparti ordinari di degenza, sia gli accessi in Pronto Soccorso esitati con dimissione o Osservazione Breve Intensiva (OBI).
- Assunzione di terapia antibiotica al domicilio nei giorni precedenti all'accesso in Pronto Soccorso per autosomministrazione o prescrizione del Medico di Medicina Generale.
- Motivo dell'accesso: per segni/sintomi direttamente riconducibili a patologia infettiva o per altra motivazione.
- *Charlson Comorbidity Index*: calcolato sulla base delle variabili reperite nella cartella clinica elettronica con l'applicazione *mdcalc*.
- Eventuale/i antibiotico/i somministrato/i in Pronto Soccorso: nome, dose, data di inizio e fine della terapia.
- Eventuale antibiotico prescritto alla dimissione dal Pronto Soccorso o dall'OBI.
- Tipo di trattamento: empirico o mirato.
- Sede dell'infezione: confermata o sospetta in base al quadro clinico del paziente.

Ad ogni sede di infezione corrisponde un numero progressivo da 1 a 11

- 1: infezione del distretto testa-collo;
- 2: polmonite acquisita in comunità (CAP) o infezione delle vie respiratorie;
- 3: infezione intra-addominale;
- 4: infezione delle vie urinarie;
- 5: infezione di cute e tessuti molli;
- 6: infezione del sistema nervoso centrale;
- 7: sepsi/shock settico;
- 8: diarrea di origine comunitaria;
- 9: alterazione degli indici di flogosi in assenza di richiami d'organo;
- 10: non specificato;
- 11: altro.
- Indagini microbiologiche: se svolta prima della somministrazione della terapia antibiotica.
- Tipologie di indagini microbiologiche: sono stati considerati emocolture, urinocolture, tamponi respiratori e antigeni urinari; inoltre sono stati segnalati anche altri esami richiesti per situazioni e sintomatologie più specifiche. Per le emocolture, in particolare, è stata valutata l'adeguatezza del loro numero e l'eventuale presenza di contaminanti.

- Test microbiologici positivi e patogeni isolati.
- Consulenza infettivologica: è stato riportato se richiesta, se adeguata e se la terapia è stata modificata o impostata secondo l'indicazione infettivologica.
- Ricovero in reparti di degenza.
- Sviluppo di infezione da *Clostridioides difficile* durante l'eventuale ricovero.
- Mortalità a 30 giorni.

Per quantificare l'appropriatezza prescrittiva è stato calcolato l'INFOSCORE, un sistema a punteggio standardizzato basato sulla valutazione di quattro domini:

- Correttezza di somministrazione (0 o 4 punti);
- Scelta ragionata della molecola sulla base delle linee guida (0 punti se inadeguata, 1 punto se alternativa, 2 punti se terapia di prima scelta);
- Dosaggio adeguato in base alla funzione d'organo (0 o 2 punti);
- Esecuzione della diagnostica microbiologica appropriata prima dell'inizio del trattamento antibiotico (0 o 2 punti).

Il punteggio totale calcolato risulta essere in un *range* compreso tra 0 (totale inappropriata) e 10 (massima appropriatezza).

La raccolta dei dati relativi a ciascun paziente è stata effettuata compilando una scheda di lavoro *Excel*, propedeutica all'analisi statistica descrittiva e inferenziale.

5.3 RISULTATI

5.3.1 Caratteristiche generali e cliniche della coorte di pazienti

La popolazione in studio comprende un totale di 195 pazienti.

La distribuzione nei tre intervalli temporali di osservazione risulta omogenea:

- 2023: 63 pazienti (32,31%);
- 2024: 64 pazienti (32,82%);
- 2025: 68 pazienti (34,87%).

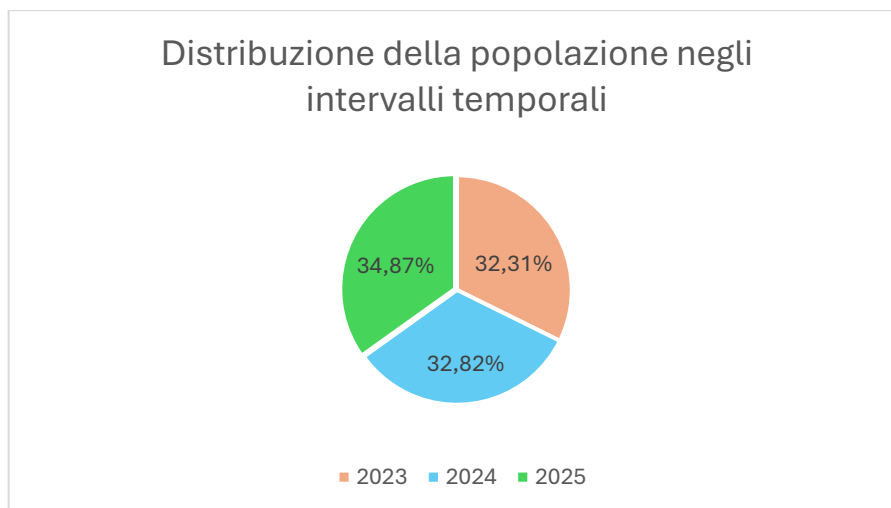


Figura 5.1. Ripartizione percentuale dell'intera coorte di pazienti in base all'anno di accesso in Pronto Soccorso (N = 195).

Il campione mostra una lieve prevalenza del sesso maschile (55,38%, 108 pazienti considerati) rispetto a quello femminile (44,62%, n = 87). La ripartizione di genere si mantiene stabile nei tre intervalli di osservazione, senza variazioni statisticamente rilevanti (Pearson χ^2 p = 0.897; test esatto di Fisher p = 0.919).

Tabella 5.1. Analisi descrittiva del sesso della coorte di pazienti, complessiva e suddivisa per anno di accesso in Pronto Soccorso.

	2023	2024	2025	TOT
<i>Male</i>	36 (57,14%)	34 (53,13%)	38 (55,88%)	108 (55,38%)
<i>Female</i>	27 (42,86%)	30 (46,87%)	30 (44,12%)	87 (44,62%)
TOT	63	64	68	195

L'età media dei soggetti arruolati è pari a $60,37 \pm 21,18$, con un valore mediano di 64 anni (IRQ 44-79 anni) e un *range* compreso tra i 15 e i 97 anni. Anche il profilo anagrafico non mostra oscillazioni significative tra i periodi analizzati (test di Kruskal-Wallis p = 0.154).

Tabella 5.2. Analisi descrittiva dell'età (espressa in media $\pm$ deviazione standard e valore mediano) della coorte di pazienti, complessiva e suddivisa per anno di accesso in Pronto Soccorso.

	2023	2024	2025	TOT
<i>Mean age</i>	$64,52 \pm 19,73$	$57,51 \pm 21,06$	$59,18 \pm 22,26$	$60,37 \pm 21,18$
<i>Median age</i>	67	59	65.5	64

La valutazione della fragilità e delle comorbidità della popolazione è stata eseguita mediante il calcolo del *Charlson Comorbidity Index* (CCI).

Nella coorte generale il 31,44% (n = 61) dei soggetti non presentava alcuna comorbidità cronica rilevante (CCI = 0), mentre il restante 68,56% (n = 133) mostrava un indice pari o superiore a 1, con ben il 52,06% (n = 101) dei pazienti con punteggio severo (CCI $\geq$ 3). Il confronto statistico mediante il test di Kruskal-Wallis non ha rilevato differenze significative tra i tre gruppi temporali (p = 0.0897 con correzione per i *ties*).

Dal punto di vista dell'anamnesi recente e delle modalità di presentazione in Pronto Soccorso, sono state analizzate alcune variabili cliniche basali:

- Ospedalizzazione negli ultimi 90 giorni: il 26,15% (n = 51) dei pazienti in generale aveva subito un precedente ricovero o un accesso in PS nei tre mesi antecedenti; questa quota è risultata priva di oscillazioni significative negli anni (Pearson χ^2 p = 0.827; test esatto di Fisher p = 0.841).
- Terapia antibiotica al domicilio: il 14,87% (n = 29) della coorte totale era già in trattamento con una terapia antibiotica al domicilio al momento dell'arrivo in PS. L'analisi temporale ha evidenziato un *trend* di contrazione ai limiti della significatività statistica (Pearson χ^2 p = 0.056; test esatto di Fisher p = 0.051).
- Motivo dell'accesso: in generale il 50,77% (n = 99) dei pazienti ha richiesto la visita in PS per una sintomatologia suggestiva per patologia infettiva, mentre il restante 49,23% (n = 96) si è presentato per altre motivazioni cliniche, ma ha manifestato o sviluppato durante la permanenza in PS la sintomatologia suggestiva per patologia infettiva. Anche questo parametro è distribuito in modo omogeneo nei tre anni presi in considerazione (Pearson χ^2 p = 0.563; test esatto di Fisher p = 0.584).

5.3.2 Inquadramento sindromico

La caratterizzazione della sede principale di infezione ha interessato l'intera coorte di pazienti inserita nello studio.

Nella popolazione generale la diagnosi più frequente è stata quella di infezione delle vie respiratorie/CAP, interessando il 23,59% (n = 46) dei casi, seguita dalle infezioni della cute e dei tessuti molli (21,03%, n = 41) e dalle infezioni delle vie urinarie (17,95%, n = 35). La sepsi e lo shock settico hanno costituito, invece, il 6,15% (n = 12) della casistica complessiva.

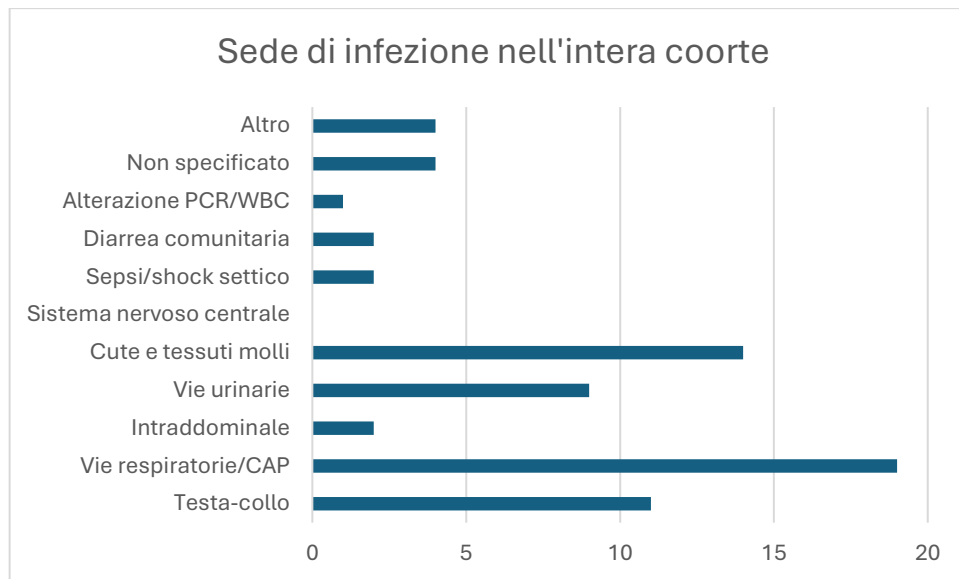


Figura 5.2. Istogramma di frequenza assoluta delle diverse sedi di infezione riscontrate nell'intera coorte di pazienti esaminata (N = 195).

L'analisi comparativa dei tre intervalli di tempo in studio ha evidenziato una distribuzione delle sedi infettive ai limiti della significatività statistica (Pearson χ^2 p = 0.058).

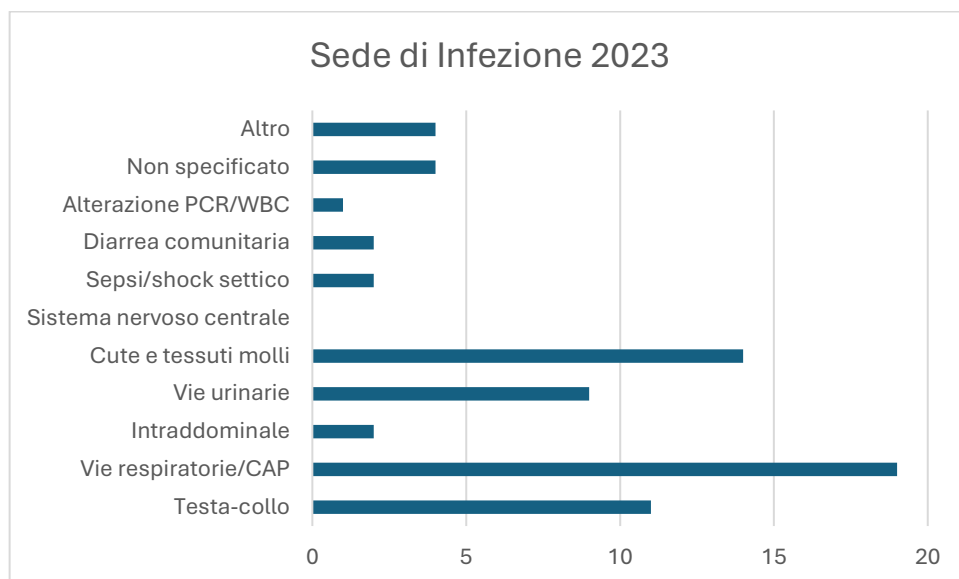


Figura 5.3. Istogramma di frequenza assoluta delle diverse sedi di infezione riscontrate nella coorte di pazienti con accesso in Pronto Soccorso nel 2023 (periodo pre-intervento).

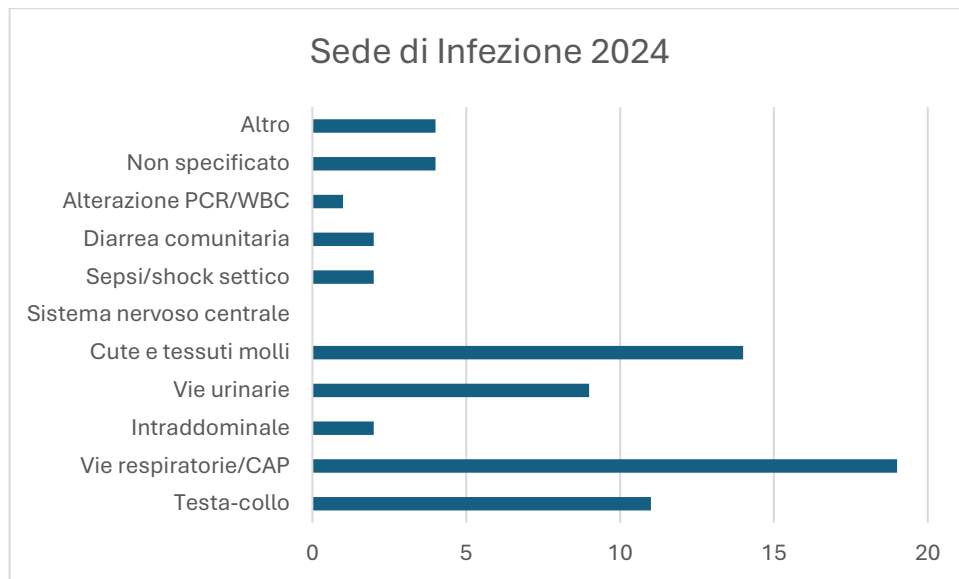


Figura 5.4. Istogramma di frequenza assoluta delle diverse sedi di infezione riscontrate nella coorte di pazienti con accesso in Pronto Soccorso nel 2024 (periodo di formazione).

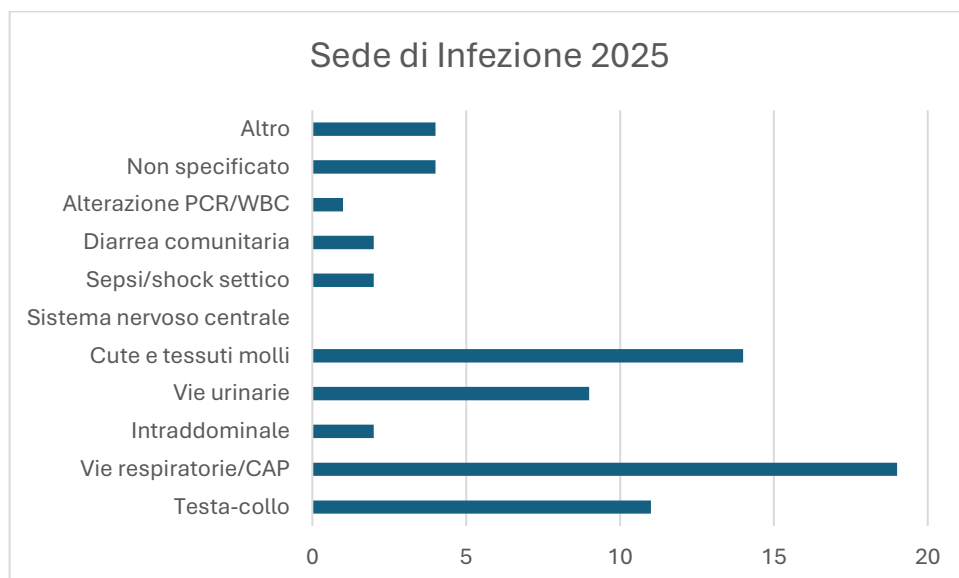


Figura 5.5. Istogramma di frequenza assoluta delle diverse sedi di infezione riscontrate nella coorte di pazienti con accesso in Pronto Soccorso nel 2025 (periodo post-intervento).

5.3.3 Indagini microbiologiche

La corretta esecuzione degli accertamenti microbiologici prima dell'avvio della terapia antibiotica empirica è stata valutata su 191 pazienti trattati in regime d'urgenza. Quattro pazienti della coorte complessiva ($n = 195$), infatti, non hanno ricevuto alcuna prescrizione o somministrazione di terapia antibiotica in Pronto Soccorso e non sono stati sottoposti ad accertamenti microbiologici, venendo pertanto esclusi da questa specifica sotto-analisi.

Complessivamente il 46,07% (n = 88) ha eseguito un test microbiologico prima della somministrazione o della prescrizione della terapia antibiotica, mentre nel 53,93% (n = 103) dei casi la terapia è stata avviata senza una diagnostica microbiologica preliminare.

Il confronto tra i tre anni non ha mostrato differenze statisticamente significative (Pearson $\chi^2 p = 0.261$; test esatto di Fisher $p = 0.272$).

I referti dei test eseguiti sono presenti per un sottogruppo di 89 pazienti; tra questi il 65,17% (n = 58) sono risultati positivi per l'isolamento di almeno un patogeno, senza oscillazioni significative tra i tre periodi studiati (Pearson $\chi^2 p = 0.597$; test esatto di Fisher $p = 0.616$).

Analizzando nel dettaglio le varie tipologie di esami richiesti sull'intera coorte (N = 195) emergono i dati riportati nei paragrafi seguenti.

5.3.3.1 Emocolture

Il prelievo delle emocolture è stato eseguito nel 30,26% (n = 59) del campione totale, con una distribuzione numerica sovrapponibile nei tre anni. Considerando il numero di set prelevati, invece, sono stati eseguiti complessivamente 106 set di emocolture.

La valutazione sull'adeguatezza del numero di set prelevati ha mostrato una variazione altamente significativa dal punto di vista statistico (Pearson $\chi^2 p < 0.001$; test esatto di Fisher $p = 0.000$). Nel 2023 solo il 42,11% delle emocolture (8 set su 19) rispondeva ai criteri di adeguatezza quantitativa, con ben il 57,89% di set insufficienti. Nel 2024 la quota di set adeguati è aumentata notevolmente fino a toccare il 95,24% (20 set su 21), raggiungendo la totalità assoluta (100,00%, 19 set su 19) nel corso del 2025.

Tra i 59 pazienti dai quali sono state prelevate emocolture, 15 (25,42%) sono risultati positivi per patogeni considerati contaminanti di superficie. Considerando il numero complessivo di test eseguiti (n = 106), la contaminazione è risultata pari al 14,15%. Analizzando i dati sul tasso di contaminazione anno per anno, nel 2023 sono stati eseguiti 27 set, con 4 contaminazioni (14,81%), nel 2024 sono state riscontrate 6 contaminazioni (14,64%) su un totale di 41 set, mentre nel 2025 i contaminanti sono stati trovati in 5 set (13,16%) su un totale di 38. Il confronto tra anni non ha evidenziato differenze statisticamente significative nella frequenza delle contaminazioni (Pearson $\chi^2 p = 0.857$; test esatto di Fisher $p = 0.931$).

Tabella 5.3. Indicatori di adeguatezza della diagnostica microbiologica con emocolture: numero totale di set di emocolture eseguite, ripartizione in base all'appropriatezza numerica (set adeguati, set non adeguati) e riscontro di positività per contaminanti.

	2023	2024	2025	TOT
Emocolture eseguite	19	21	19	59
Numero set non adeguato	11	1	0	12
Numero set adeguato	8	20	19	47
Set totali eseguiti	27	41	38	106
Emocolture positive per contaminanti	4	6	5	15

5.3.3.2 Urinocolture

Le urinocolture sono state richieste complessivamente in 40 pazienti (20,51%), ripartite in modo uniforme nel tempo.

Tabella 5.4. Frequenza assoluta delle urinocolture eseguite nella coorte di pazienti, complessiva e ripartita in base all'anno di accesso in Pronto Soccorso.

	2023	2024	2025	TOT
Urinocolture	14	12	14	40

5.3.3.3 Tamponi respiratori

I tamponi respiratori sono stati eseguiti in 31 pazienti (15,90%), con un picco di utilizzo nel 2024 rispetto al 2023 e 2025.

Tabella 5.5. Frequenza assoluta dei tamponi respiratori eseguiti nella coorte di pazienti, complessiva e ripartita in base all'anno di accesso in Pronto Soccorso.

	2023	2024	2025	TOT
Tamponi respiratori	6	15	10	31

5.3.3.4 Antigeni urinari

Gli antigeni urinari di *Legionella pneumophila* e *Streptococcus pneumoniae* sono stati ricercati in 25 pazienti (12,82%), con un incremento nel 2024 e 2025 rispetto al 2023.

Tabella 5.6. Frequenza assoluta degli antigeni urinari eseguiti nella coorte di pazienti, complessiva e ripartita in base all'anno di accesso in Pronto Soccorso.

	2023	2024	2025	TOT
Antigeni urinari	3	13	9	25

5.3.4 Gestione terapeutica in regime d'urgenza

La somministrazione di una terapia antibiotica direttamente all'interno del Pronto Soccorso ha interessato il 49,23% (n = 96) della popolazione in studio, con un *trend* di assoluta stabilità temporale (46,03% nel 2023, 51,56% nel 2024 e 50,00% nel 2025).

La quasi totalità dei trattamenti impostati ha rivestito carattere empirico (98,21%, n = 165), a fronte di un esiguo numero di terapie impostate come mirate fin dall'esordio (1,79%, n = 3).

Dall'analisi delle molecole impiegate complessivamente in prima battuta, il Ceftriaxone è risultato l'antibiotico di più largo utilizzo, somministrato nel 34,38% dei casi (n = 33). Seguono per frequenza l'associazione Piperacillina/Tazobactam (23,96%, n = 23) e l'Amoxicillina/Acido clavulanico (22,92%, n = 22). Numeri inferiori sono stati registrati per fluorochinoloni e carbapenemi.

In 26 pazienti è stata necessaria l'associazione anche di un secondo antibiotico, con netta prevalenza dell'Azitromicina (46,15%, n = 12), seguita dal Metronidazolo (15,38%, n = 4). Solamente 4 pazienti hanno necessitato dell'aggiunta anche di una terza molecola antibiotica.

Tra i 94 pazienti dimessi al domicilio, invece, l'81,91% (n = 77) ha ricevuto una prescrizione di terapia antibiotica da parte del medico d'urgenza.

L'analisi temporale ha mostrato una differenza statisticamente significativa nella propensione prescrittiva alla dimissione (Pearson χ^2 p = 0.024; test esatto di Fisher p = 0.023). Nel 2023 la quasi totalità dei pazienti dimessi lasciava il PS con una terapia antibiotica (92,31%, n = 24 su 26); nel 2024 si è assistito ad una drastica riduzione delle prescrizioni alla dimissione, ricevute dal 67,65% (n = 23) dei 34 pazienti dimessi, percentuale, però, risalita nel 2025 all'88,24% (n = 30 su 34).

Le molecole maggiormente prescritte all'atto della dimissione sono risultate l'Amoxicillina/Acido clavulanico (55,26% complessivo) e la Ciprofloxacina (19,73%).

5.3.5 Indicatori di appropriatezza: INFOSCORE

Il punteggio standardizzato INFOSCORE è stato applicato per quantificare l'appropriatezza prescrittiva in un *range* da 0 (totale inappropriatezza) a 10 (massima appropriatezza).

Nella coorte complessiva (n = 195) si è registrato un valore medio di $6,69 \pm 3,45$ punti, con una mediana pari a 8,0 punti.

L'analisi stratificata per anno mediante il test di Kruskal-Wallis ha documentato una differenza statisticamente significativa nell'andamento del punteggio nei tre periodi temporali esaminati (Pearson $\chi^2 p = 0.0329$ con correzione per i ties).

Nel 2023 l'INFOSCORE medio si attestava a un valore basale di $5,84 \pm 3,80$ punti (mediana 6 punti), nel 2024 si è assistito ad un incremento marcato del punteggio, la cui media è salita a $7,52 \pm 3,03$ punti (mediana 8), mentre nel 2025 lo score medio ha presentato una parziale flessione a $6,71 \pm 3,35$ punti (mediana 7,5), pur mantenendosi superiore rispetto al basale.

Tabella 5.7. Valori medi e mediani del punteggio INFOSCORE relativo alla valutazione dell'appropriatezza prescrittiva e diagnostica globale, calcolati sull'intera coorte e suddivisi per singolo anno di studio.

	2023	2024	2025	TOT
<i>Mean value</i>	$5,84 \pm 3,80$	$7,52 \pm 3,03$	$6,71 \pm 3,35$	$6,69 \pm 3,45$
<i>Median value</i>	6	8	7,5	8,0

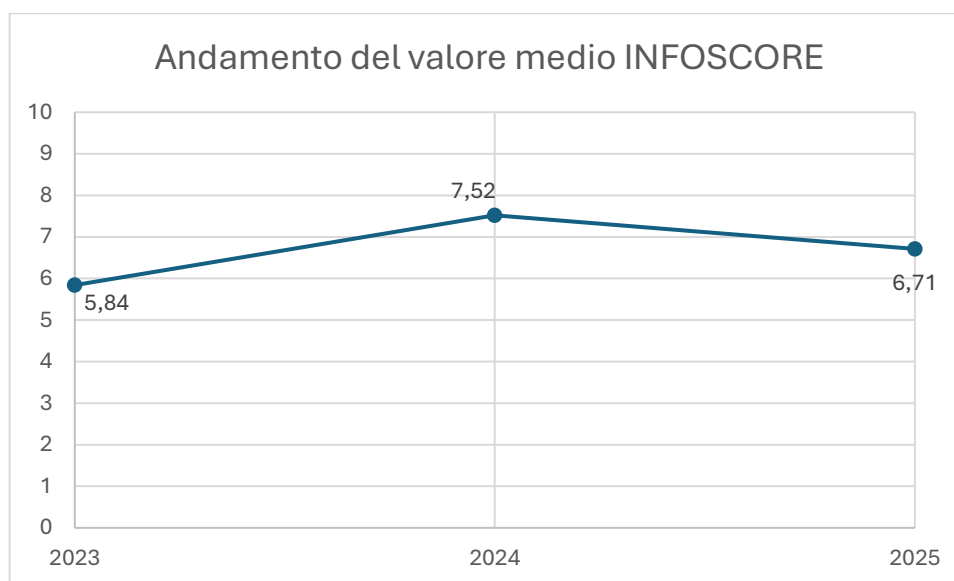


Figura 5.6. Grafico di andamento del valore medio del punteggio INFOSCORE nel periodo pre-intervento (2023), durante la formazione (2024) e nel medio termine post-intervento (2025).

L'analisi analitica dei singoli domini che compongono l'INFOSCORE permette di comprendere i fattori determinanti di tale andamento:

- Correttezza della somministrazione o non somministrazione: ha mostrato un progresso significativo e stabile nel tempo (Pearson $\chi^2 p = 0.040$; test esatto di Fisher $p = 0.046$). La percentuale di somministrazioni corrette alle quali sono stati assegnati 4 punti è cresciuta dal 71,43% ($n = 45$ su 63) del 2023 all'87,50% ($n = 56$

su 64), riducendosi ma mantenendosi comunque elevata anche nel 2025 (85,29%, n = 58 su 68).

- Scelta della molecola in base alle linee guida: non sono state registrate variazioni statisticamente significative negli anni (Pearson χ^2 p = 0.385; test esatto di Fisher p = 0.380). La terapia di prima scelta, alla quale sono stati attribuiti 2 punti, è stata impostata nel 53,85% dei casi complessivi, con picco nel 2024 (60,64%) rispetto al 2023 (50,79%) e al 2025 (50,00%); i clinici si sono indirizzati, invece, verso una terapia alternativa (1 punto) nel 5,64% nei tre anni (3,17% nel 2023; 7,81% nel 2024; 5,88% nel 2025). La terapia, invece, è stata giudicata inadeguata (0 punti) nel 40,51% del totale, con i dati del 2024 (31,25%) migliori rispetto al 2023 (46,03%) e al 2025 (44,12%).
- Adeguatezza del dosaggio in relazione alla funzione renale ed epatica: i dosaggi ritenuti congrui per i valori di funzionalità renale ed epatica dei pazienti (2 punti) hanno interessato il 52,82% dei trattamenti, senza raggiungere la significatività statistica negli anni (Pearson χ^2 p = 0.121; test esatto di Fisher p = 0.128), toccando il picco nel 2024 (62,50 %) rispetto al 2023 (44,44 %) e al 2025 (51,47%).
- Adeguatezza degli esami microbiologici prima della terapia antibiotica: il *trend* di incremento è vicino alla significatività statistica (Pearson χ^2 p = 0.068; test esatto di Fisher p = 0.068), passando da un 53,97% di esami appropriati pre-terapia nel 2023 ad un incoraggiante 73,44% nel 2024, per poi flettere lievemente al 60,29% nel 2025.

5.3.6 Aderenza al Progetto A.M.I.C.O.

Dall'analisi della variabile legata all'aderenza alle indicazioni del Progetto A.M.I.C.O., non calcolata per l'anno 2023 (epoca pre-intervento), ma solo per il 2024 (durante la formazione del personale) e per il 2025 (post-intervento) emerge un riscontro di notevole rilevanza clinica. Tra il 2024 e il 2025 si è registrata una riduzione altamente significativa dell'aderenza al protocollo (Pearson χ^2 p = 0.009; test esatto di Fisher p = 0.014): si è passati infatti dal 60,94% di adesione nel 2024 (n = 39 su 64 pazienti) al 38,24% nel 2025 (n = 26 pazienti su 68).

5.3.7 Consulenza specialistica infettivologica

La richiesta di consulenza dello specialista infettivologo ha riguardato complessivamente il 17,95% della coorte (n = 35 pazienti su 195).

Sebbene dal punto di vista statistico la variazione tra i tre periodi considerati non abbia raggiunto la significatività (Pearson χ^2 p = 0.185; test esatto di Fisher p = 0.175), si osserva una chiara tendenza al maggior ricorso allo specialista nelle epoche successive all'attivazione del Progetto A.M.I.C.O., passando dall'11,11% (n = 7) del 2023 al 23,44% (n = 15) del 2024 e al 19,12% (n = 13) del 2025.

In tutti i casi in cui si è formulata la richiesta di consulenza (100,00%), questa è stata giudicata appropriata sotto il profilo clinico.

Altro dato interessante è l'elevatissimo tasso di recepimento delle indicazioni specialistiche da parte dei medici di accettazione, pari al 94,29% complessivo (n = 33 casi su 35). Nello specifico, l'adeguamento della terapia antibiotica secondo il referto specialistico di consulenza infettivologica è stato dell'85,71% nel 2023, ha raggiunto il 100,00% nel 2024 e si è attestato al 92,31% nel 2025, senza variazioni statisticamente significative tra i periodi (Pearson χ^2 p = 0.376; test esatto di Fisher p = 0.319).

5.3.8 Outcome clinici e follow-up

Il 51,79% dei pazienti (n = 101) è stato ospedalizzato in reparti di degenza ordinaria, mentre il 48,21% (n = 94) è stato dimesso direttamente dal Pronto Soccorso o dall'OBI.

Il tasso di ricovero è risultato essere stabile e omogeneo nel corso dei tre periodi analizzati (Pearson χ^2 p = 0.383; test esatto di Fisher p = 0.389); esso è pari al 58,73% nel 2023, 46,88% nel 2024 e 50,00% nel 2025.

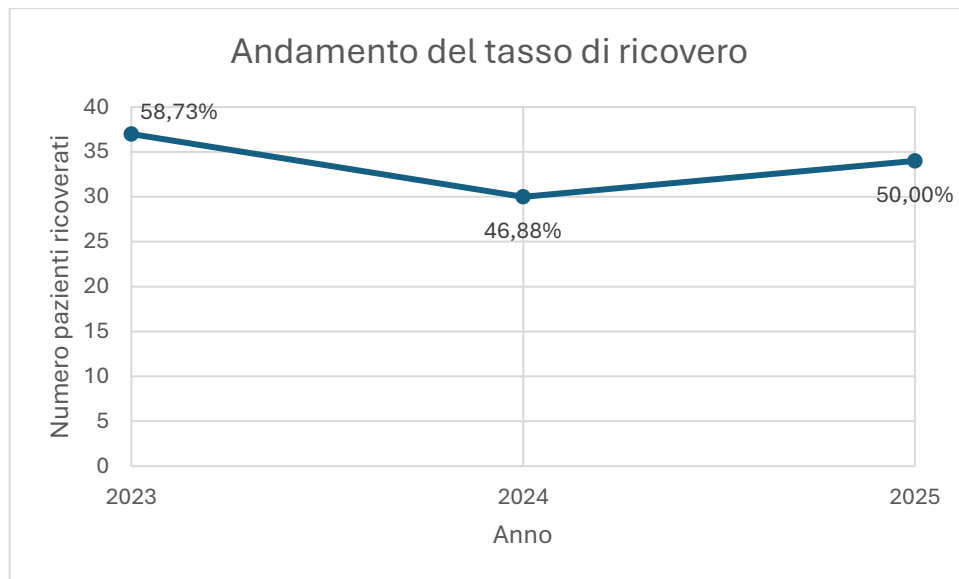


Figura 5.7. Grafico di andamento del tasso di ricovero nel periodo pre-intervento (2023), durante la formazione (2024) e nel medio termine post-intervento (2025).

Dal punto di vista della sicurezza clinica e delle complicanze epidemiologiche intra-ospedaliere, lo sviluppo di un'infezione da *Clostridioides difficile* durante la degenza ordinaria ha mostrato un'incidenza estremamente ridotta, interessando solo 2 pazienti su 101 ricoverati (1,98% complessivo); entrambi i casi si sono verificati nel 2025, non configurando una differenza statisticamente significativa rispetto agli anni precedenti (Pearson χ^2 p = 0.134; test esatto di Fisher p = 0.197).

Infine, l'analisi della mortalità a 30 giorni ha documentato un totale di 10 decessi nell'intera coorte (5,13%), con una fluttuazione statisticamente significativa ai test statistici (Pearson χ^2 p = 0.062; test esatto di Fisher p = 0.038), con azzeramento completo della mortalità nel sottogruppo di pazienti del 2024 (0,00%) e mortalità pari al 6,35% nel 2023 e all'8,82% nel 2025.

La valutazione della mortalità generale estesa, che include i dati a medio termine e i decessi tardivi oltre i 30 giorni, rileva un tasso cumulativo di mortalità pari al 15,90% (n = 31 pazienti su 195).

5.4 DISCUSSIONE

5.4.1 Considerazioni generali sulla coorte di pazienti e sul profilo di fragilità

Dall'analisi delle caratteristiche demografiche e cliniche dei 195 pazienti arruolati emerge un profilo di popolazione rappresentativo della realtà assistenziale di un DEA di II livello come quello dell'IRCCS AOM Policlinico San Martino di Genova.

La distribuzione omogenea degli accessi nei tre anni (63 pazienti nel 2023, 64 nel 2024 e 68 nel 2025) garantisce l'assenza di *bias* legati a fluttuazioni stagionali, permettendo un confronto solido.

L'età mediana di 64 anni, associata ad un non trascurabile carico di comorbidità stimato tramite il *Charlson Comorbidity Index* (valore medio costantemente superiore a 2,8 punti) riflette il progressivo invecchiamento della popolazione ligure (secondo l'ultimo censimento dell'Istituto Nazionale di Statistica ISTAT l'età media in Liguria è pari a 49,5, più alta rispetto ai 46,6 anni della media italiana⁵⁷) e in particolare della popolazione afferente in urgenza per patologia infettiva.

Questo dato è di fondamentale importanza clinica: il paziente anziano e fragile con ridotta riserva funzionale d'organo si presenta spesso con una sintomatologia sfumata e/o atipica, e questo inevitabilmente complica il giudizio clinico e aumenta il rischio di inappropriately prescrittiva.

Dal punto di vista sindromico, la netta prevalenza delle infezioni delle vie respiratorie e delle CAP (23,59%) seguite dalle infezioni di cute e tessuti molli (21,03%) e delle vie urinarie (17,95%) concorda con i dati di letteratura internazionale relativi all'epidemiologia delle infezioni in regime d'emergenza. Interessante è anche il *trend* di riduzione dei quadri di sepsi e shock settico all'accesso, passati dal 12,70% del 2023 a circa il 3%; tali dati, pur inseriti nel contesto di finestre temporali molto limitate, potrebbero riflettere un miglioramento nell'intercettazione precoce del paziente grave sul territorio o nelle primissime fasi della presa in carico in Pronto Soccorso.

5.4.2 Appropriately prescrittiva e diagnostica mediante INFOSCORE

Il nucleo centrale del nostro studio si colloca nella valutazione dell'appropriately prescrittiva, quantificata tramite l'applicazione dell'INFOSCORE.

L'andamento temporale di questo indicatore ($p = 0.0329$) riflette chiaramente l'impatto e i limiti nel medio termine dell'integrazione di strategie di *Antimicrobial Stewardship* nelle procedure aziendali.

Il passaggio dell'INFOSCORE da un valore basale di $5,84 \pm 3,80$ nel 2023 al picco di $7,52 \pm 3,03$ nel 2024 testimonia l'efficacia immediata e rivoluzionaria del Progetto A.M.I.C.O. L'introduzione di linee guida dedicate, la formazione e sensibilizzazione del personale sanitario e la standardizzazione di percorsi condivisi hanno generato una risposta virtuosa immediata, con importanti conseguenze sulla correttezza nella somministrazione (o non somministrazione) della terapia antibiotica, sulla scelta ragionata della molecola di prima linea e sull'adeguamento posologico in base alla funzione renale ed epatica.

Tuttavia, i dati relativi al 2025 offrono interessanti elementi di riflessione.

La flessione dell'INFOSCORE medio a $6,71 \pm 3,35$ e soprattutto il crollo statisticamente significativo dell'aderenza alle indicazioni racchiuse nel Progetto A.M.I.C.O. (sceso dal 60,94% del 2024 ad un preoccupante 38,24% nel 2025, $p = 0.009$) configurano il fenomeno descritto in letteratura come *Stewardship Fatigue* ("stanchezza da protocollo"), definito come il progressivo calo di aderenza, l'esaurimento cognitivo o la resistenza psicologica degli operatori nei confronti delle linee guida, degli *audit* e dei blocchi prescrittivi imposti dai programmi di *Stewardship*. Nelle fasi iniziali di implementazione attiva di un progetto si osserva in genere un picco di appropriatezza, seguito poi nel tempo dalla *fatigue*, che si manifesta con una flessione o un *plateau* della *compliance*.

Questo si verifica per tre motivi principali:

- *Alert fatigue* e sovraccarico cognitivo: l'introduzione di nuove *checklist*, nuovi *software* e passaggi burocratici obbligatori satura la capacità di attenzione del medico, soprattutto se sono troppo numerosi e percepiti come clinicamente non rilevanti nell'immediato.
- Contesto critico del Pronto Soccorso: il medico d'urgenza lavora sotto costante pressione temporale e gestisce situazioni a rischio di evoluzione rapida e/o sfavorevole. In questo contesto si genera un conflitto cognitivo ed emotivo dovuto alla necessità di bilanciare la restrittività di un protocollo di *stewardship* e la gestione di un paziente instabile a cui di deve somministrare velocemente la terapia antibiotica empirica.

- Percezione di perdita di autonomia: i protocolli rigidi possono essere percepiti come un'ingerenza nella libertà prescrittiva del medico, che involontariamente tenta di riaffermare la propria autonomia decisionale.

Dal nostro studio emerge come in una realtà complessa e iper-affollata come il Pronto Soccorso dell'IRCCS AOM Ospedale Policlinico San Martino, i clinici, sotto la pressione dell'elevato carico lavorativo, si sono progressivamente orientati verso abitudini diagnostiche prescrittive difensive e/o consolidate, come dimostrato anche dal parziale ritorno all'iper-prescrizione antibiotica alla dimissione dal PS o dall'OBI registrato nel 2025 (88,24% contro il 67,65% del 2024; $p = 0.024$).

Un'eccezione notevole a questo *trend* di declino è rappresentata dall'appropriatezza della diagnostica microbiologica tramite prelievo di emocolture: la percentuale di set numericamente adeguata è passata dal 42,11% del 2023 al 95,24% nel 2024, raggiungendo il 100,00% nel 2025 ($p < 0.001$).

Questa tendenza totalmente incrementale suggerisce che le modifiche di tipo procedimentale (standardizzazione del prelievo dei due set) entrano in pratica clinica e si radicano più facilmente rispetto ai comportamenti prescrittivi, che rimangono legati a variabili decisionali più fluide, complesse e individuali.

5.4.3 Impatto della consulenza infettivologica in Pronto Soccorso

Uno dei pilastri dei programmi di ottimizzazione delle terapie antibiotiche è rappresentato dalla collaborazione interdisciplinare tra il medico di medicina d'urgenza e lo specialista infettivologo; dai dati raccolti nel nostro studio emerge un'eccellente sinergia operativa all'interno dell'IRCCS AOM Ospedale Policlinico San Martino.

Nei periodi successivi all'attivazione della formazione attiva e all'applicazione del protocollo si è assistito ad un netto incremento nel ricorso alla consulenza specialistica, con un tasso di richieste quasi raddoppiato (dall'11,11% del 2023 al 23,44% del 2024 e 19,12% del 2025). Questo aumento dimostra una progressiva perdita di isolamento decisionale da parte del medico di accettazione, che vede nello specialista chiamato in consulenza un alleato per gestire i casi più complessi e i profili più fragili.

La totale appropriatezza delle richieste formulate (100,00% in tutti gli anni) è segnale della capacità di collaborazione tra clinici nella selezione dei quadri clinici meritevoli di approfondimento.

Altro dato rilevante è l'altissimo tasso di recepimento delle indicazioni terapeutiche infettivologiche indicate nel referto di consulenza (94,29% complessivo, con picco del 100,00% registrato nel 2024). Questo livello quasi assoluto di *compliance* evidenzia come le indicazioni dell'infettivologo non siano percepite come un vincolo burocratico o una limitazione dell'autonomia clinica, ma come un reale valore aggiunto per la gestione del paziente, con maggiore garanzia per la sicurezza del paziente, poiché favoriscono l'impostazione di regimi terapeutici mirati e appropriati e la *de-escalation* terapeutica anche in un contesto frenetico come quello dei reparti d'urgenza.

5.4.4 Outcome clinici e implicazioni epidemiologiche

Tra gli obiettivi dei programmi di *Antimicrobial Stewardship* dichiarati dal PNCAR 2022-2025 rientrano anche la sicurezza del paziente e il miglioramento degli *outcome* clinici.

I risultati del nostro studio offrono delle importanti rassicurazioni: l'applicazione rigorosa delle linee guida del Progetto A.M.I.C.O. nel corso del 2024 non ha minimamente compromesso la sicurezza dei pazienti, con azzeramento completo della mortalità a 30 giorni (0,00% nel 2024, rispetto al 6,35% del 2023; $p = 0.038$).

In perfetta corrispondenza con il picco di appropriatezza prescrittiva che emerge dai valori dell'INFOSCORE, si è registrato un azzeramento della mortalità a 30 giorni nel 2024 (0,00% rispetto al 6,35% del 2023; $p = 0.038$), dato che suggerisce che l'aderenza ai protocolli di terapia empirica ragionata favorisce un'appropriata copertura dei principali patogeni responsabili di infezione, riducendo contestualmente l'esposizione a trattamenti potenzialmente tossici, le interazioni con altri farmaci e le complicanze sistemiche di una terapia ad ampio spettro.

Il successivo incremento della mortalità a 30 giorni documentato nel 2025 (8,82%) e la comparsa degli unici due casi di infezione da *Clostridioides difficile* registrati nell'intera coorte (5,88% dei pazienti ricoverati nel 2025) è coerente con la riduzione dell'appropriatezza prescrittiva e con il calo nell'aderenza al Progetto A.M.I.C.O. osservati nello stesso anno.

Nonostante la dimensione del campione considerato non permetta di stabilire un nesso di causalità diretta mediante regressione multivariata, l'associazione temporale che emerge dall'analisi dei dati ha un suo ruolo nell'evidenziare la necessità di tenere alta l'attenzione sull'applicazione dei protocolli: l'abbandono delle buone pratiche di *stewardship* si ripercuote rapidamente sull'ecologia di reparto e sugli *endpoint* di sopravvivenza dei pazienti più fragili.

La stabilità, invece, della mortalità generale a lungo termine indica che, mentre l'appropriatezza terapeutica ha un certo peso sulla sopravvivenza a breve termine (30 giorni), la prognosi a lungo termine è fortemente condizionata dall'età avanzata e dalla complessità data dalle patologie croniche di base dei pazienti, parametro espresso dall'elevato *Charlson Comorbidity Index* basale.

5.4.5 Limiti dello studio

Nel valutare e discutere i risultati ottenuti dal nostro studio, è necessario riconoscere alcuni limiti intrinseci legati al suo disegno metodologico.

5.4.5.1 Natura retrospettiva dell'analisi

La raccolta dei dati è stata condotta mediante revisione manuale delle cartelle cliniche elettroniche reperite sul sistema *OneSys*; questo espone il lavoro al rischio di *missing data*, a potenziali *bias* di documentazione, soprattutto nei casi in cui il medico di guardia non abbia refertato alcune variabili cliniche o anamnestiche, e a potenziali *selection bias* con esclusione di casi rilevanti per mancanza di dati clinici completi.

5.4.5.2 Monocentricità dello studio

Lo studio include 195 pazienti arruolati in un unico centro (IRCCS AOM Ospedale Policlinico San Martino di Genova). La conduzione della ricerca presso un singolo centro di riferimento limita la possibilità di generalizzare i risultati ad altri presidi ospedalieri o territoriali privi di supporto specialistico infettivologico o con diversa epidemiologia locale o diverse risorse.

5.4.5.3 Campione ridotto e limitata ampiezza delle finestre di osservazione

L'aver analizzato periodi temporali ristretti a 3 giorni per anno (seppur perfettamente sovrapponibili e omogenei) limita la numerosità dei pazienti arruolati (N = 195), impedendo l'esecuzione di analisi inferenziali stratificate più profonde.

Inoltre, possono essere presenti dei fattori di confondimento storici, poiché durante i periodi analizzati potrebbero essersi verificati *turnover* del personale (arrivo di nuovi medici

più o meno sensibili al tema), pubblicazione di nuove linee guida internazionali che cambiano la percezione dell'appropriatezza a prescindere dai protocolli locali e fluttuazioni anomale nell'affollamento del PS che spesso portano alla necessità di decisioni più rapide e meno aderenti ai protocolli.

5.4.5.4 Variabilità inter-operatore

Trattandosi di uno studio *real-world*, le decisioni diagnostico-prescrittive risentono inevitabilmente dell'eterogeneità del personale medico in termini di anni di esperienza.

I medici strutturati *senior* tendono, infatti, a mostrare maggiore resistenza ad abbandonare abitudini prescrittive consolidate, mentre medici neoassunti sono spesso più propensi a seguire nuove linee guida e nuovi progetti aziendali.

Anche l'attitudine individuale al rischio e la propensione alla medicina difensiva influenzano i dati: la tolleranza individuale all'incertezza varia da medico a medico e un operatore più incline alla medicina difensiva tenderà a prescrivere un antibiotico ad ampio spettro o a richiedere più esami diagnostici, anche quando i criteri del protocollo suggerirebbero un approccio più conservativo.

Infine, la presenza in reparto di un operatore particolarmente sensibile al tema dell'*Antimicrobial Stewardship* può influenzare positivamente l'operato di tutti i colleghi del turno, mentre un contesto guidato da un medico più scettico verso il protocollo può generare un insieme di prescrizioni inappropriate.

5.4.5.5 Evoluzione dell'assetto organizzativo e logistico del Pronto Soccorso

Nel corso degli anni oggetto di studio sono state introdotte importanti modifiche strutturali e gestionali all'interno del nostro Pronto Soccorso.

Nel 2023 vi era un canale assistenziale interamente dedicato alle patologie respiratorie e un secondo canale separato per le restanti acuzie, mentre a partire dal 2024 questa configurazione è stata superata con un'uniformazione delle procedure di accettazione e *triage*. Questa transizione introduce un potenziale *bias* di gestione clinica: nel 2023 potrebbe esserci stata una sistematicità o una minore flessibilità nell'*iter* diagnostico e terapeutico dei quadri respiratori.

5.4.5.6 Effetti residui della pandemia da SARS-CoV-2

L'analisi relativa al periodo del 2023 risente inevitabilmente degli strascichi e degli effetti residui della pandemia da SARS-CoV-2, sebbene la fase emergenziale acuta fosse ormai conclusa. La persistenza di una radicata attitudine alla medicina difensiva di fronte ai sintomi respiratori e la consuetudine di eseguire *screening* virologici estesi potrebbe aver alterato la soglia di richiesta di accertamenti laboratoristici e strumentali.

5.4.5.7 Pressione gestionale e differimento diagnostico ai reparti di degenza

Il sovraffollamento del Pronto Soccorso e l'esigenza clinico-organizzativa di ottimizzare il *turnover* dei posti letto in urgenza ha introdotto un potenziale *bias* di sottostima della reale aderenza ai protocolli diagnostici in urgenza. Questo fenomeno si è verificato soprattutto nel periodo del 2023, quando era ancora radicato il *modus operandi* logistico attuato durante l'emergenza pandemica.

La gestione del paziente con sospetta infezione da ricoverare è stata talvolta guidata dal bisogno di accelerare il trasferimento nei reparti di degenza, con la conseguenza di differire o demandare l'*iter* diagnostico, compresa l'esecuzione di esami colturali o di indagini di secondo livello, al medico di reparto, frammentando la tracciabilità del dato nei *database* del Pronto Soccorso.

5.4.5.8 Definizione rigida di appropriatezza

In genere l'appropriatezza viene misurata in relazione a linee guida o protocolli interni; tuttavia, in medicina d'urgenza un comportamento considerato inappropriato secondo l'algoritmo rigido dello studio potrebbe essere del tutto razionale dal punto di vista clinico per un paziente complesso, anziano, con comorbidità multiple.

6 CONCLUSIONI

Il nostro studio ha permesso di analizzare in modo retrospettivo e comparativo l'impatto dell'introduzione del Progetto A.M.I.C.O. sulla gestione diagnostico-terapeutica delle patologie infettive all'interno di un *setting* di urgenza e ad alto afflusso come il Pronto Soccorso dell'IRCCS AOM Policlinico San Martino di Genova.

La valutazione sequenziale di tre finestre temporali sovrapponibili prima, durante e nel medio termine rispetto all'implementazione del protocollo ha fornito importanti risposte sull'efficacia immediata e sulla sostenibilità nel tempo dei programmi di *Antimicrobial Stewardship* in emergenza.

Sulla base dei risultati emersi dall'analisi statistica, si possono delineare le conclusioni riportate nei seguenti paragrafi.

Efficacia immediata del Progetto A.M.I.C.O.

L'avvio della formazione nel 2024 ha determinato una svolta positiva nell'appropriatezza prescrittiva globale, come comprovato dal netto incremento dell'INFOSCORE medio da un valore basale di $5,84 \pm 3,80$ nel 2023 al picco di $7,52 \pm 3,03$ nel 2024.

Il personale del Pronto Soccorso ha mostrato un'eccellente capacità di recepimento delle linee guida aziendali nell'immediato, ottimizzando la scelta della molecola empirica di prima linea, la correttezza del *timing* di avvio della terapia e l'adeguamento del dosaggio in base alla funzionalità epatica e renale del paziente.

Standardizzazione duratura delle procedure diagnostiche

Il riscontro più solido al passare del tempo ha riguardato l'adeguatezza della diagnostica microbiologica preliminare. La percentuale di set di emocolture numericamente corretti (2 set) è passata da un insufficiente 42,11% nel periodo pre-intervento al 95,24% nel 2024 durante il periodo di formazione, raggiungendo il 100,00% nel 2025 post-intervento. Questo *trend* dimostra che le modifiche procedurali standardizzate tendono a radicarsi permanentemente nella pratica clinica in modo stabile.

Fenomeno della Stewardship Fatigue nel medio termine

I dati relativi al 2025 evidenziano una parziale flessione dell'INFOSCORE medio ($6,71 \pm 3,35$ punti) e un crollo statisticamente significativo dell'aderenza specifica alle indicazioni del Progetto A.M.I.C.O., scesa dal 60,94% dell'anno precedente al 38,24%. Questo fenomeno descrive la difficoltà di mantenere una *compliance* elevata in contesti critici con

overcrowding e frequente *turnover* del personale: i clinici tendono fisiologicamente a tornare verso abitudini prescrittive tradizionali in assenza di programmi di formazione e aggiornamento continui.

Sinergia interdisciplinare della consulenza specialistica

Il nostro studio ha confermato il ruolo cruciale e l'ottima efficacia della consulenza infettivologica in Pronto Soccorso. Le richieste specialistiche sono state totalmente appropriate (100,00%) in tutte le annate, il tasso di recepimento delle indicazioni terapeutiche da parte del medico d'urgenza è stato pari al 94,29% complessivo.

Questi dati dimostrano che la collaborazione interprofessionale è uno strumento utilissimo per guidare la gestione del paziente, indirizzandolo verso il corretto *iter* diagnostico e terapeutico.

Sicurezza clinica e correlazione con gli outcome

L'ottimizzazione prescrittiva raggiunta nel 2024 ha mostrato una corrispondenza con il miglioramento degli *endpoint* clinici a breve termine (mortalità a 30 giorni 0,00%).

Al contrario, la riduzione della *compliance* al protocollo del 2025 si è associata ad una risalita della mortalità a 30 giorni e alla comparsa degli unici due casi di infezione da *Clostridioides difficile*, a testimonianza di come l'appropriatezza terapeutica incida direttamente sulla prognosi.

6.1 Strategie future

I risultati emersi dal nostro studio nel medio termine mettono in luce come il vero ostacolo ad una corretta applicazione dei programmi di *Antimicrobial Stewardship* in un Dipartimento di Emergenza e Accettazione non sia l'efficacia intrinseca delle indicazioni delle linee guida, bensì la loro sostenibilità nel tempo.

Per contrastare il fenomeno della *Stewardship Fatigue* e stabilizzare i successi ottenuti, le strategie future dovranno riguardare tre aspetti principali:

- Integrazione strutturale dell'*Antimicrobial Stewardship* nella pratica clinica del Pronto Soccorso: le indicazioni per la corretta prescrizione antibiotica non devono essere percepite come un progetto di ricerca a termine o come una restrizione burocratica, ma devono essere integrate stabilmente nella gestione del Pronto Soccorso.

- Programmi di formazione continua e ciclica: il *setting* della medicina d'urgenza è caratterizzato da un'elevata turnazione del personale medico e da frequenti rotazioni di medici in formazione specialistica e neoassunti. È strategico strutturare corsi di formazione ripetitivi a cadenza fissa, incentrati sull'orientamento ai protocolli aziendali e sui criteri di appropriatezza diagnostica e prescrittiva.
- Rafforzamento della cultura di collaborazione interdisciplinare: il modello collaborativo solido tra Pronto Soccorso e Clinica di Malattie Infettive e Tropicali deve essere preservato e strutturato. Una strategia vincente da implementare prevede la creazione di gruppi multidisciplinari (*Stewardship Team*), con l'obiettivo di organizzare periodiche discussioni congiunte dei casi clinici più complessi, consolidando la fiducia reciproca e l'allineamento terapeutico.

6.2 Prospettive future e proposte operative

Tradurre la visione strategica in azioni quotidiane richiede l'adozione di soluzioni pratiche applicabili nel contesto dell'emergenza.

Analizzando tutto ciò che emerge dal nostro lavoro, si avanzano le seguenti proposte operative:

- Integrazione digitale di sistemi di supporto nel *software* aziendale: è importante implementare sistemi informatici di supporto alle decisioni cliniche direttamente nel *software* operativo *OneSys*. L'inserimento di *alert* o di schemi prescrittivi preimpostati sulla base del sospetto diagnostico potrebbe favorire l'aderenza alle linee guida del Progetto A.M.I.C.O., riducendo l'errore umano legato al sovraccarico di lavoro e al ritmo frenetico.
- Istituzione di *audit* clinici periodici e sistemi di *feedback*: è indispensabile strutturare un monitoraggio attivo con cicli di aggiornamento per il personale medico e infermieristico, in considerazione anche del frequente *turnover*. L'attivazione di *audit* clinici periodici con l'analisi dei dati di appropriatezza prescrittiva estrapolati dalle cartelle rappresenta uno strumento volto al mantenere alta l'attenzione e la *compliance* nel tempo.

- Estensione dei sistemi a punteggio come l'INFOSCORE: la valutazione quantitativa dell'appropriatezza diagnostica e prescrittiva tramite l'INFOSCORE si è rivelata una metodica efficace, riproducibile e di facile applicazione. L'utilizzo sistematico di questo *score* in pratica clinica, magari digitalizzato nella cartella del paziente, potrebbe rivelarsi un indicatore di qualità assistenziale permanente per il monitoraggio aziendale nell'ambito della gestione delle patologie infettive e delle resistenze antimicrobiche.
- Istituzione di un *Bundle* digitale di *Stewardship* per la Dimissione: il forte rialzo delle prescrizioni antibiotiche alla dimissione registrato nel 2025 evidenzia la necessità di un intervento specifico per la gestione dei pazienti dimessi direttamente dal Pronto Soccorso o dall'OBI. Si propone l'attivazione di una *checklist* informatica da utilizzare al momento della dimissione del paziente, con un calcolatore integrato della funzione renale ed epatica per il corretto dosaggio domiciliare e, soprattutto, di un *alert* che evidenzi la possibilità di non prescrivere la terapia antibiotica nei quadri di verosimile eziologia virale o a risoluzione spontanea.

In conclusione, il Progetto A.M.I.C.O. ha dimostrato di possedere grandi potenzialità cliniche e scientifiche per ottimizzare la gestione delle infezioni in Pronto Soccorso, riducendo l'uso eccessivo e inappropriato delle molecole ad ampio spettro e tutelando i pazienti più fragili.

La vera sfida futura risiede nella capacità di trasformare un progetto osservazionale a termine in una pratica assistenziale strutturata, quotidiana e costantemente monitorata.

7 BIBLIOGRAFIA

1. Prescott HC, Antonelli M, Alhazzani W, et al. Executive Summary: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2026. *Crit Care Med.* 2026;54(4):715-724. doi:10.1097/CCM.0000000000007089.
2. Procedura Aziendale Ospedale Policlinico San Martino. Progetto A.M.I.C.O.: Approccio ragionato per la gestione Malattie Infettive in Collaborazione con il Pronto Soccorso.
3. Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR) 2022-2025.
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Assessing the health burden of infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU/EEA, 2016-2020. Stockholm: ECDC; 2022.
5. OECD (2017), Tackling Wasteful Spending on Health, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264266414-en>.
6. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso degli antibiotici in Italia. Rapporto Nazionale 2024. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2026.
7. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2024. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2025.
8. [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/HTML/?uri=CELEX:32023H0622\(01\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/HTML/?uri=CELEX:32023H0622(01)).
9. Shlaes DM, Gerding DN, John JF Jr, et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Clin Infect Dis.* 1997;25(3):584-599. doi:10.1086/513766.
10. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis.* 2007;44(2):159-177. doi:10.1086/510393.
11. Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America; Pediatric Infectious Diseases Society. Policy statement on antimicrobial stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(4):322-327. doi:10.1086/665010.
12. Baur D, Gladstone BP, Burkert F, et al. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(9):990-1001. doi:10.1016/S1473-3099(17)30325-0.
13. May L, Cosgrove S, L'Archeveque M, et al. A call to action for antimicrobial stewardship in the emergency department: approaches and strategies. *Ann Emerg Med.* 2013;62(1):69-77.e2. doi:10.1016/j.annemergmed.2012.09.002.

14. Bernstein SL, Aronsky D, Duseja R, et al. The effect of emergency department crowding on clinically oriented outcomes. *Acad Emerg Med*. 2009;16(1):1-10. doi:10.1111/j.1553-2712.2008.00295.x.
15. Ong S, Moran GJ, Krishnadasan A, Talan DA; EMERGENCY ID NET Study Group. Antibiotic prescribing practices of emergency physicians and patient expectations for uncomplicated lacerations. *West J Emerg Med*. 2011;12(4):375-380. doi:10.5811/westjem.2011.2.2115.
16. Stearns CR, Gonzales R, Camargo CA Jr, Maselli J, Metlay JP. Antibiotic prescriptions are associated with increased patient satisfaction with emergency department visits for acute respiratory tract infections. *Acad Emerg Med*. 2009;16(10):934-941. doi:10.1111/j.1553-2712.2009.00522.x.
17. Huang DT, Yealy DM. Antibiotic stewardship-what should I do tomorrow?. *Ann Emerg Med*. 2013;62(1):78-79. doi:10.1016/j.annemergmed.2013.02.019.
18. Gonzales R, Camargo CA Jr, MacKenzie T, et al. Antibiotic treatment of acute respiratory infections in acute care settings. *Acad Emerg Med*. 2006;13(3):288-294. doi:10.1197/j.aem.2005.10.016.
19. "Accessi in Pronto Soccorso e Implementazione DM 77/2022 per una migliore presa in carico dei pazienti" Comunicato Stampa AGENAS 22 aprile 2024.
20. <https://www.epicentro.iss.it/focus/sorveglianza/prontosoccorso>.
21. <https://respivirnet.iss.it/Default.aspx>.
22. <https://mabi.iss.it/>.
23. Paziente potenzialmente infettivo: il triage in corso di pandemie. Assunta De Luca, Luciana Moschettini. Sistema Sanitario Regionale Salute Lazio. https://www.regione.lazio.it/sites/default/files/2023-05/11_paziente_potenzialmente_infettivo.pdf.
24. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287.
25. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. 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. doi:10.1001/jama.2016.0288.
26. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, et al. Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. *JAMA*. 2017;317(3):301-308. doi:10.1001/jama.2016.20329.
27. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2: Standardising the Assessment of Acute-Illness Severity in the NHS. Updated report of a working party. London, England: Royal College of Physicians; 2017.

28. Prescott HC. The epidemiology of sepsis. In: Wersinga WJ, Seymour CW, eds. *Handbook of Sepsis*. Cham, Switzerland: Springer International Publishing; 2018:15-28.
29. Lamy B, Dargère S, Arendrup MC, Parienti JJ, Tattevin P. How to Optimize the Use of Blood Cultures for the Diagnosis of Bloodstream Infections? A State-of-the Art. *Front Microbiol*. 2016;7:697. Published 2016 May 12. doi:10.3389/fmicb.2016.00697.
30. Lee A, Mirrett S, Reller LB, Weinstein MP. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed?. *J Clin Microbiol*. 2007;45(11):3546-3548. doi:10.1128/JCM.01555-07.
31. Towns ML, Jarvis WR, Hsueh PR. Guidelines on blood cultures. *J Microbiol Immunol Infect*. 2010;43(4):347-349. doi:10.1016/S1684-1182(10)60054-0.
32. Self WH, Speroff T, Grijalva CG, et al. Reducing blood culture contamination in the emergency department: an interrupted time series quality improvement study. *Acad Emerg Med*. 2013;20(1):89-97. doi:10.1111/acem.12057.
33. Doern GV, Carroll KC, Diekema DJ, et al. Practical Guidance for Clinical Microbiology Laboratories: A Comprehensive Update on the Problem of Blood Culture Contamination and a Discussion of Methods for Addressing the Problem. *Clin Microbiol Rev*. 2019;33(1):e00009-19. Published 2019 Oct 30. doi:10.1128/CMR.00009-19.
34. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):e45-e67. doi:10.1164/rccm.201908-1581ST.
35. Carlos P, Gomes R, Coelho J, Chaves C, Tuna C, Louro M. CURB-65 and Long-Term Mortality of Community-Acquired Pneumonia: A Retrospective Study on Hospitalized Patients. *Cureus*. 2023;15(3):e36052. Published 2023 Mar 12. doi:10.7759/cureus.36052.
36. Shah BA, Ahmed W, Dhobi GN, Shah NN, Khursheed SQ, Haq I. Validity of pneumonia severity index and CURB-65 severity scoring systems in community acquired pneumonia in an Indian setting. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2010;52(1):9-17.
37. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010;50(5):625-663. doi:10.1086/650482.
38. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2019;68(10):e83-e110. doi:10.1093/cid/ciy1121.
39. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis*. 2005;41(10):1373-1406. doi:10.1086/497143.

40. Borschitz T, Schlicht S, Siegel E, Hanke E, von Stebut E. Improvement of a Clinical Score for Necrotizing Fasciitis: “Pain Out of Proportion” and High CRP Levels Aid the Diagnosis. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132775. Published 2015 Jul 21. doi:10.1371/journal.pone.0132775.
41. Bechar J, Sepehrpour S, Hardwicke J, Filobos G. Laboratory risk indicator for necrotising fasciitis (LRINEC) score for the assessment of early necrotising fasciitis: a systematic review of the literature. *Ann R Coll Surg Engl*. 2017;99(5):341-346. doi:10.1308/rcsann.2017.0053.
42. Shane AL, Mody RK, Crump JA, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2017;65(12):e45-e80. doi:10.1093/cid/cix669.
43. Francesco Voli. Algoritmi diagnostico terapeutici in medicina interna. Seconda edizione.
44. van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27 Suppl 2:S1-S21. doi:10.1016/j.cmi.2021.09.038.
45. Sartelli M, Coccolini F, Kluger Y, et al. WSES/GAIS/SIS-E/WSIS/AAST global clinical pathways for patients with intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg*. 2021;16(1):49. Published 2021 Sep 25. doi:10.1186/s13017-021-00387-8.
46. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med*. 2015;372(21):1996-2005. doi:10.1056/NEJMoa1411162.
47. Calendario Vaccinale Regionale della Liguria. In recepimento del Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2023-2025 oggetto di intesa tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano (Rep. Atti n. 193/CSR del 2 agosto 2023).
48. van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22 Suppl 3:S37-S62. doi:10.1016/j.cmi.2016.01.007.
49. Bauer M, Gerlach H, Vogelmann T, Preissing F, Stiefel J, Adam D. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019- results from a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020;24(1):239. Published 2020 May 19. doi:10.1186/s13054-020-02950-2.
50. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34(6):1589-1596. doi:10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9.
51. Laserna A, Cuenca JA, Martin P, et al. Mortality time frame variability in septic shock clinical trials: A systematic review. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2026;50(2):502172. doi:10.1016/j.medine.2025.502172.

52. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644-1655. doi:10.1378/chest.101.6.1644.
53. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1250-1256. doi:10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B.
54. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(4):c179-c184. doi:10.1159/000339789.
55. Sharma Y, Obidigbo B, P N. Diagnostic Applications of Point-of-Care Ultrasound in Emergency Medicine: A Narrative Review. *Cureus*. 2026;18(1):e101501. Published 2026 Jan 14. doi:10.7759/cureus.101501.
56. Mauro Fallani, Antionietta Merola, Rodolfo Ferrari, Fabrizio Giostra. *Handbook dell'Urgenza in Medicina*. Sesta Edizione.
57. https://www.istat.it/wp-content/uploads/2025/04/Censimento-permanente-popolazione_Anno-2023_Liguria.pdf.

RINGRAZIAMENTI

Un ringraziamento va al Professor Pontremoli, per la disponibilità dimostrata e l'estrema cortesia con cui ha fornito riscontri in ogni occasione di confronto.

Alla mia correlatrice, Dottoressa Elisa Gesu, punto di riferimento fondamentale e insostituibile, dedico un immenso grazie per la pazienza, la costante disponibilità e il supporto non solo in tutte le fasi di questo lavoro, ma anche in ogni ora passata insieme durante il tirocinio e la mia frequenza in Pronto Soccorso. La tua dedizione, competenza e il tuo modo di lavorare sono stati una grandissima fonte di ispirazione per la mia vita futura.

Desidero ringraziare anche la Professoressa Eleonora Arboscello e, insieme a lei, tutti i medici e gli infermieri del Pronto Soccorso dell'Ospedale San Martino. Grazie per avermi trasmesso la passione per la Medicina d'Urgenza e per avermi mostrato il valore fondamentale del lavoro di squadra.

Un grazie di cuore alla Dottoressa Anna Parodi, per il prezioso aiuto e il supporto concreto nella gestione dei dati e nell'approfondimento sulle Malattie Infettive. Il tuo contributo è stato fondamentale per la realizzazione di questa tesi.