



Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

# ΣΗΨΗ

**Infection**

**SIRS**

**Sepsis**

**Severe Sepsis**

# ΜΕΘ

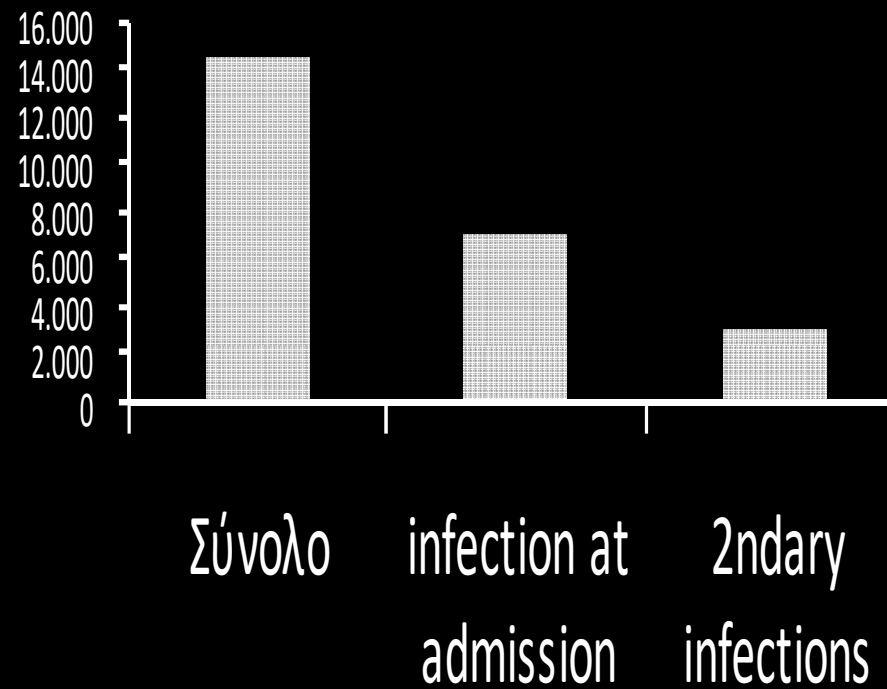
- Γέφυρα σε μια δύσκολη κατάσταση
- Υποστήριξη βασικών οργάνων

- Τώρα σώζονται >> 50% από 50 χρόνια πριν

**Ποιο είναι το πρόβλημά μας ?**

% ICU mortality

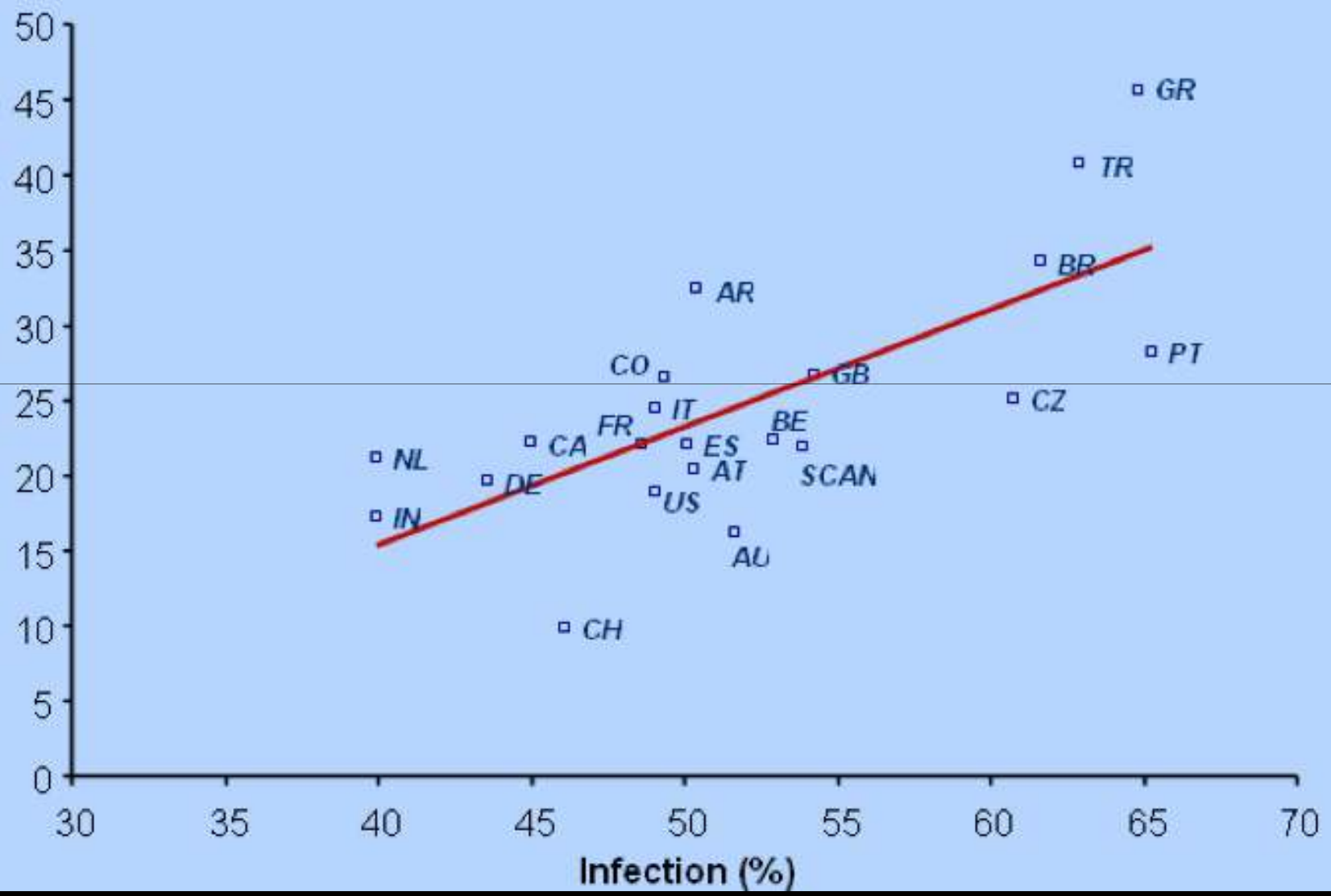
# ΜΕΘ νοσηλείες λόγω λοίμωξης



# Βασικές λοιμώξεις στη ΜΕΘ

- . Λοιμώξεις από Κεντρικούς Φλεβικούς Καθετήρες  
Central Venous Catheters Bloodstream Infections (CVC-BI)
- . Πνευμονίες  
Ventilator-Associated Pneumonia (VAP),  
Ventilator-associated Tracheobronchitis (VAT)  
Community-Acquired Pneumonia (CAP )  
Hospital-Acquired Pneumonia (HAP)  
Healthcare-associated pneumonia (HCAP)
- . Ενδοκοιλιακές λοιμώξεις
- . Λοιμώξεις Χειρουργικών τραυμάτων  
Surgical Site Infections (SSI)

### Hospital mortality (%)



- ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΚΑΙ ΠΩΣ  
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΖΕΤΑΙ Η  
ΣΗΨΗ?

- **Λοίμωξη** –αναφέρεται στη εισβολή του παθογόνου σε στείρα περιοχή του ξενιστή
- **Βακτηραιμία**– ζώντα μικρόβια στο αίμα



Σήψη είναι τα κλινικά σημεία συμπτώματα που είναι αποτέλεσμα της εισβολής ενός βλαπτικού μικροοργανισμού στο σώμα μας

- Τοξικότητα μικροοργανισμού
- Απάντηση του οργανισμού μας

# Τι είναι η Σήψη - Παθοφυσιολογία Σήψης

Κλινικά σημεία  
λοίμωξης



Nature Reviews | Immunology

# SIRS

Το σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (ΣΣΦΑ) ορίζεται ως η φυσιολογική απάντηση σε βλαπτική επίδραση που εκδηλώνεται με δύο ή παραπάνω από τα ακόλουθα:

- 1.  $T > 38^{\circ} \text{ C}$  or  $< 36^{\circ} \text{ C}$ .
- 2.  $\text{HR} > 90 / \text{min}$ .
- 3.  $\text{RR} > 20 / \text{min}$  or  $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$ .
- 4.  $\text{WBC} > 12.000 / \text{mm}^3$  or  $< 4000 / \text{mm}^3$  .

## **Η «διάγνωση» του SIRS δεν δίνει πληροφορίες για την υποκείμενη νόσο**

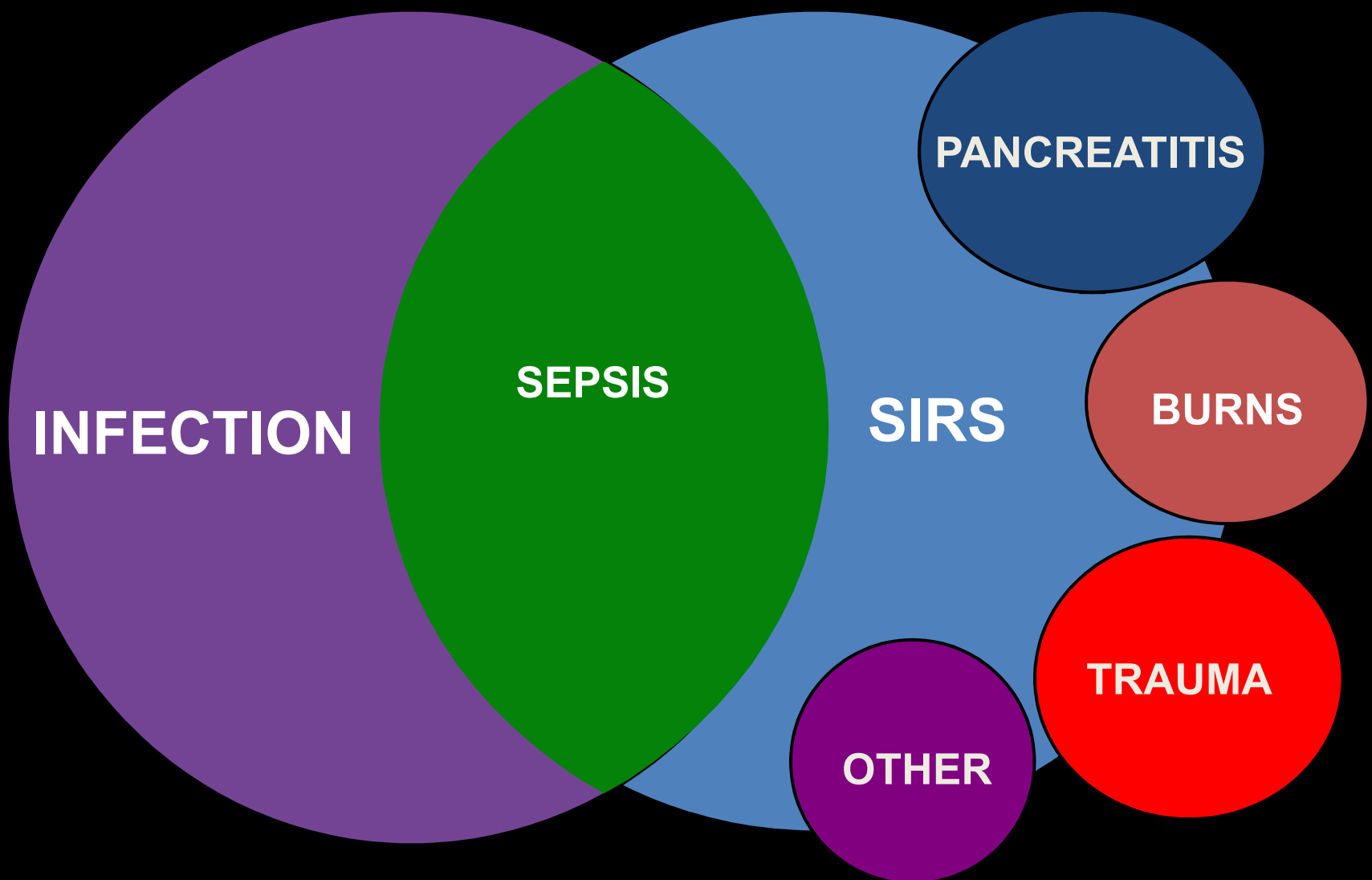
**Πυρετός:** σήψη, ΟΕΜ, ΠΕ, μετεγχειρητικά, κτλ

**Ταχυκαρδία και ταχύπνοια:** σήψη, αναιμία, αναπνευστική ανεπάρκεια, υποβολαιμία, κτλ

**Αύξηση Λευκών:** σήψη, τραύμα, παγκρεατίτιδα, κτλ

**Μας πληροφορεί όμως για μια αντίδραση προσαρμογής του οργανισμού απέναντι σε έναν εισβολέα/πρόβλημα**

Relationship Of Infection, SIRS, Sepsis Severe Sepsis and Septic Shock



Σήψη είναι τα κλινικά σημεία συμπτώματα που είναι αποτέλεσμα της εισβολής ενός βλαπτικού μικροοργανισμού στο σώμα μας

- Τοξικότητα μικροοργανισμού
- Απάντηση του οργανισμού μας

### **Σοβαρή σήψη (severe sepsis)**

Ορίζεται ως, η σήψη που επιπλέκεται από οξεία δυσλειτουργία τουλάχιστον ενός οργάνου ή συστήματος

## Σηπτική καταπληξία (septic shock)

οξεία κυκλοφορική ανεπάρκεια που οφείλεται σε σήψη (αποτελεί υποκατηγορία της *σοβαρής σήψης*) και χαρακτηρίζεται από εμμένουσα υπόταση παρά την επαρκή χορήγηση υγρών, παράλληλα με την παρουσία διαταραχών αιμάτωσης, οι οποίες συμπεριλαμβάνουν αλλά δεν περιορίζονται στη γαλακτική οξέωση, ολιγουρία, ή/και οξεία μεταβολή του επιπέδου συνείδησης .

**Υπόταση:** ορίζεται η συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) <90 mmHg ή η μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ) <60 mmHg, ή η μείωση της ΣΑΠ >40 mmHg από τις τιμές αναφοράς, παρά την επαρκή χορήγηση υγρών.

**Ανθεκτικό shock:** Shock που δεν ανταποκρίνεται στη κλασσική θεραπεία (ΕΦ υγρά, ινóτροπα /αγγειοσυσπαστικά) μέσα σε 1 ώρα.

# Sepsis: Defining a Disease Continuum

Infection/  
Trauma

SIRS

Sepsis

Severe Sepsis

**Shock**

**Mechanical  
Ventilation**

**Acute  
Dialysis**



# The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

## Box 3. New Terms and Definitions

- Sepsis is defined as life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection.
- Organ dysfunction can be identified as an acute change in total SOFA score  $\geq 2$  points consequent to the infection.
  - The baseline SOFA score can be assumed to be zero in patients not known to have preexisting organ dysfunction.
  - A SOFA score  $\geq 2$  reflects an overall mortality risk of approximately 10% in a general hospital population with suspected infection. Even patients presenting with modest dysfunction can deteriorate further, emphasizing the seriousness of this condition and the need for prompt and appropriate intervention, if not already being instituted.
- In lay terms, sepsis is a life-threatening condition that arises when the body's response to an infection injures its own tissues and organs.

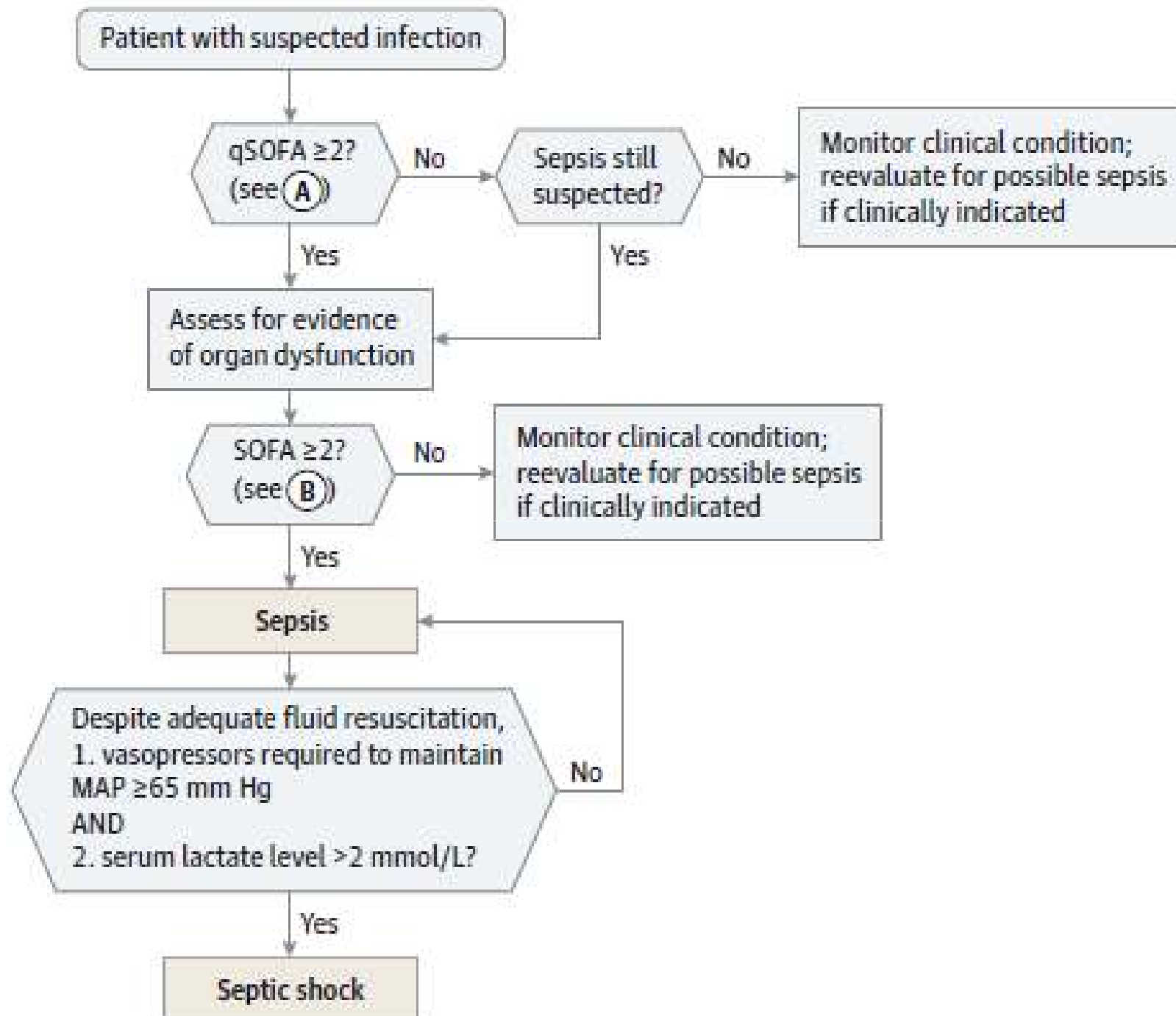
- Patients with suspected infection who are likely to have a prolonged ICU stay or to die in the hospital can be promptly identified at the bedside with qSOFA, ie, alteration in mental status, systolic blood pressure  $\leq 100$  mm Hg, or respiratory rate  $\geq 22$ /min.
- Septic shock is a subset of sepsis in which underlying circulatory and cellular/metabolic abnormalities are profound enough to substantially increase mortality.
- Patients with septic shock can be identified with a clinical construct of sepsis with persisting hypotension requiring vasopressors to maintain MAP  $\geq 65$  mm Hg and having a serum lactate level  $>2$  mmol/L (18 mg/dL) despite adequate volume resuscitation. With these criteria, hospital mortality is in excess of 40%.

## Box 4. qSOFA (Quick SOFA) Criteria

Respiratory rate  $\geq 22$ /min

Altered mentation

Systolic blood pressure  $\leq 100$  mm Hg

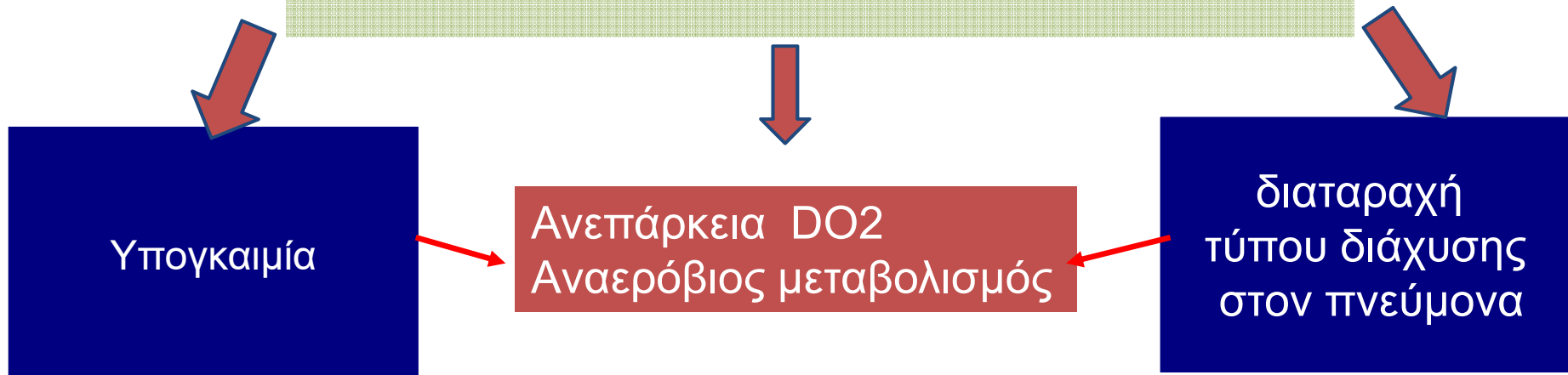


# ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ

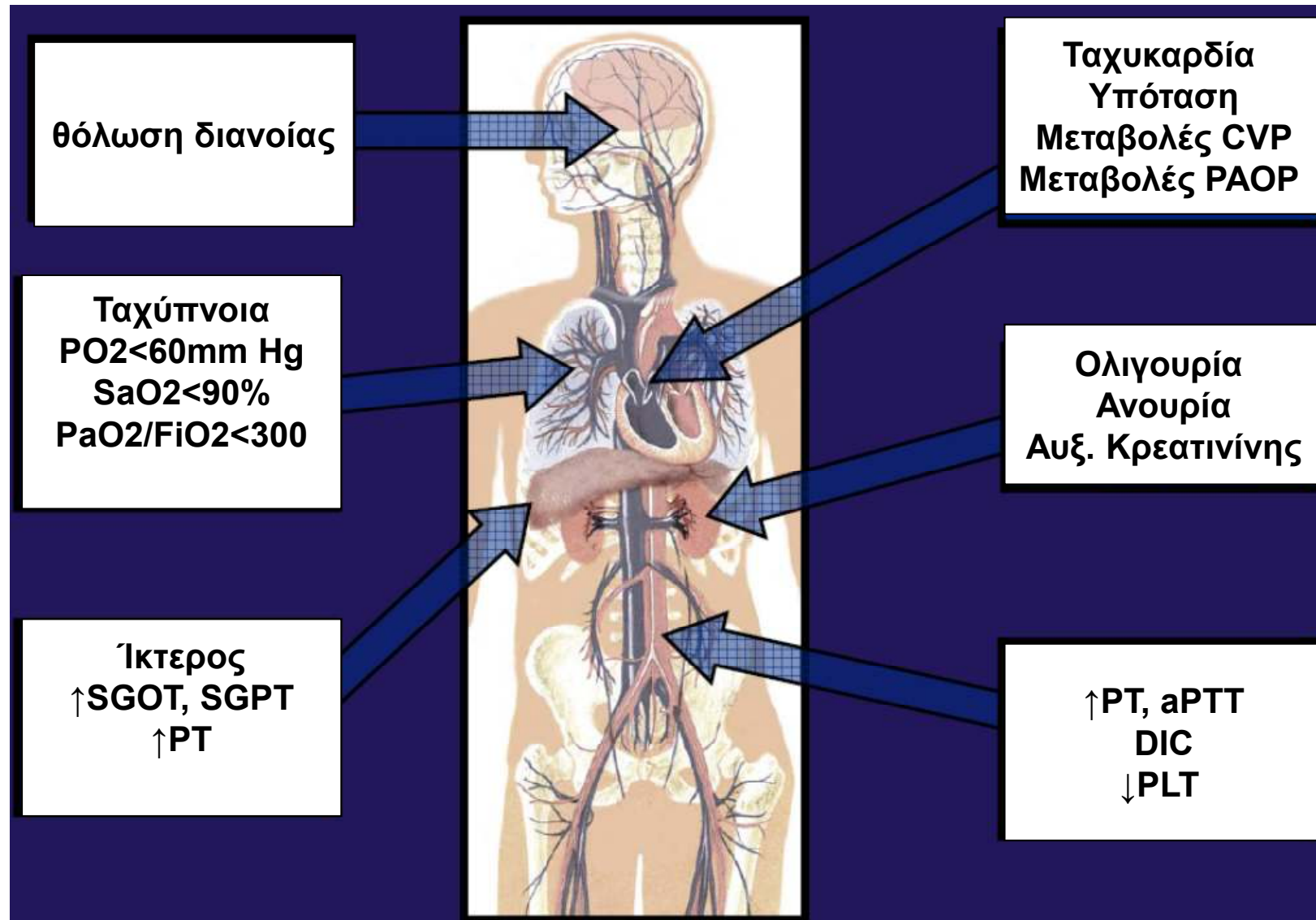
- Μικρά αρτηριόλια
- Κυταροκίνες → iNOS → NO → αγγειοδιαστολή → υπογκαιμία → μείωση χρόνου για να διανεμηθεί O<sub>2</sub>.

- Απώλεια κυττάρων + απώλεια συνέχειας μεταξύ κυττάρων (tight junctions)
- Απώλεια πρωτεϊνών στο διάμεσο χώρο

1. Περιφερική αγγειοδιαστολή
2. Διαταραχή διαπερατότητας τριχοειδών
3. Διαταραχή κατανομής αίματος/θρομβώσεις (θρόμβοι, λευκοκύτταρα, αποδομημένα, ερυθροκύτταρα)
4. Σηπτική μυοκαρδιοπάθεια



# Μειωμένη άρδευση και διαταραχές οργάνων ή συστημάτων

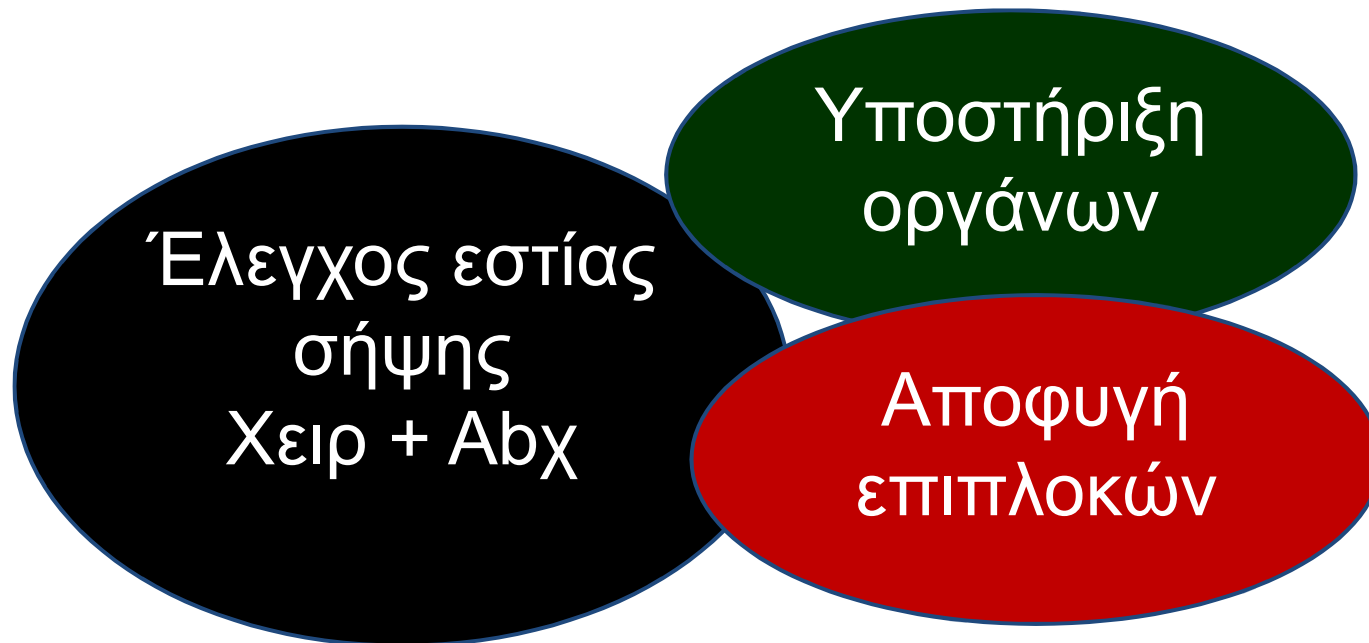


Η άμεση παρέμβαση θα κρίνει την έκβαση

**Υπάρχει διαφορά-ποικιλία στην απάντηση-έκβαση των ασθενών με σήψη?**

**Η κλινική παρατήρηση είναι ότι:  
οι ασθενείς με όμοιους εισβολείς μικροβίων δύναται να έχουν πολύ διαφορετικές κλινικές απαντήσεις και διαφορετική πρόγνωση.**

# Βασικές αρχές ελέγχου λοιμώξεων σε στη ΜΕΘ



# Βασικά Υποστηρικτικά μέτρα

## Αναζωογόνηση με Υγρά

Αγγειοσυσπαστικά

Μετάγγιση/ Ινóτροπα

Επιπλέον θεραπείες  
Υποστήριξη επιμέρους οργάνων

Παρακολούθηση άρδευσης ιστών

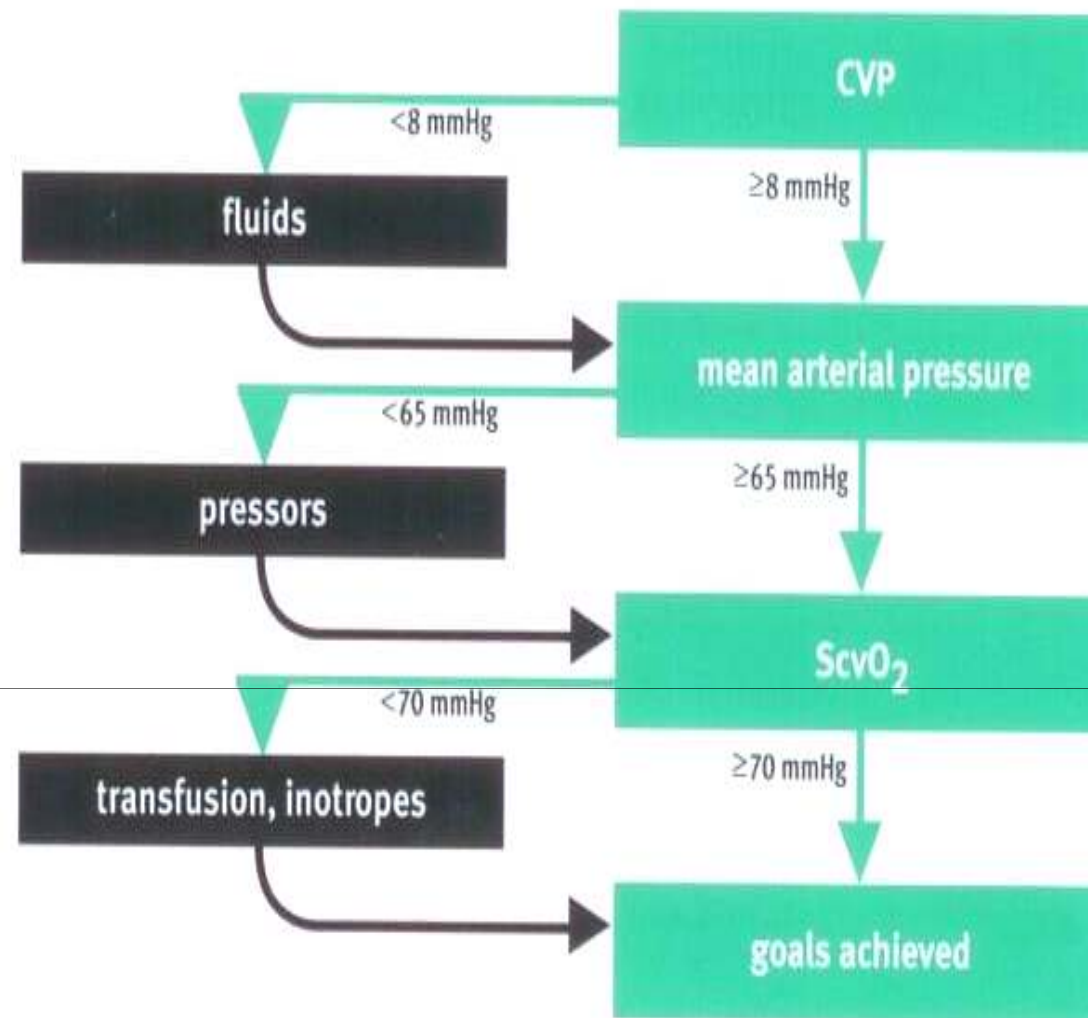
ScVO<sub>2</sub>, CVP...PPV.....PaoP...ECHO

Αποφυγή π. οιδήματος  
Αποφυγή πολλαπλής  
ανεπάρκειας οργάνων

Αποφυγή δευτερογενούς  
λοίμωξης



## TREATMENT ALGORITHM OF SEPTIC SHOCK



- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. *Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Intensive Care Med* 2008; 34(1): 17-60. Epub 2007 Dec 4. PMID 18058085
- <http://www.survivingsepsis.org/>



# ΔΙΑΓΝΩΣΗ

# ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- ΥΠΑΡΧΕΙ ΛΟΙΜΩΞΗ?
- ΣΕ ΠΟΙΟ ΣΗΜΕΙΟ?
- ΤΙ ΜΙΚΡΟΒΙΟ?

# ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- ΙΣΤΟΡΙΚΟ – ΕΞΕΤΑΣΗ
- ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ
- ΕΙΔΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ = Biomarkers of infection (CRP, PCT, TREM-1, endotoxin activity levels)

# ΕΣΤΙΑ?

ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ  
ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ chest X-ray - Ultrasonography - CT



# ΠΟΙΟ ΜΙΚΡΟΒΙΟ?

- Αρχική εκτίμηση με βάση το ιστορικό την εστία, τη χλωρίδα, την ύπαρξη ξένου σώματος

# Organisms Responsible for Septic Shock in Relation to Host Factors

Asplenia	Encapsulated organisms <i>Pneumococcus</i> spp., <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Capnocytophaga</i> <i>canimorsus</i> Babesiosis
Cirrhosis	<i>Vibrio</i> , <i>Yersinia</i> , and <i>Salmonella</i> spp., other Gram-negative rods (GNRs), encapsulated organisms
Alcoholism	<i>Klebsiella</i> spp., <i>pneumococcus</i>

Diabetes	<i>Mucormycosis</i> and <i>Pseudomonas</i> ssp. (malignant external otitis), <i>Escherichia coli</i>
Steroids	Tuberculosis, fungi, <i>herpes</i> virus
Neutropenia	Enteric GNR, <i>Pseudomonas</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Candida</i> , and <i>Mucor</i> spp., <i>Staphylococcus aureus</i>
T-cell abnormalities	<i>Listeria</i> , <i>Salmonella</i> , and <i>Mycobacteria</i> spp., herpes virus group (herpes simplex virus, cytomegalovirus, varicella zoster virus)

## Επαρκής κατάλληλη εμπειρική αντιβιοτική αγωγή

1. Αξιολόγηση μικροβιολογικών δεδομένων
2. Σωστό αντιβιοτικό
  - Σωστή δόση
  - Σωστή διάρκεια
  - Σωστή χορήγηση
3. Μονοθεραπεία ή συνδυασμένη αγωγή όπου χρειάζεται
4. Έγκαιρη χορήγηση
5. Προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών (ιστορικό)
6. Ισχυρή κλινική υποψία για λοίμωξη
7. Τοξικότητα



Στη ΜΕΘ κυρίως Λοιμώξεις από Πολυανθεκτικά  
μικρόβια (multidrug resistant organisms-MDR)

- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Acinetobacter baumannii*
- *E.coli ESBL*
- *Klebsiella pneumonia KPC*
- *Proteas mirabilis ESBL*
- *Providencia stuartii ESBL*

# Extended Spectrum $\beta$ -Lactamase (ESBL) παθογόνα

Συχνότερα απομονώνεται στα στελέχη *Klebsiella spp*, *E.Coli*, *Proteas mirabilis*

Μεταδίδονται υπό μορφή πλασμιδίου

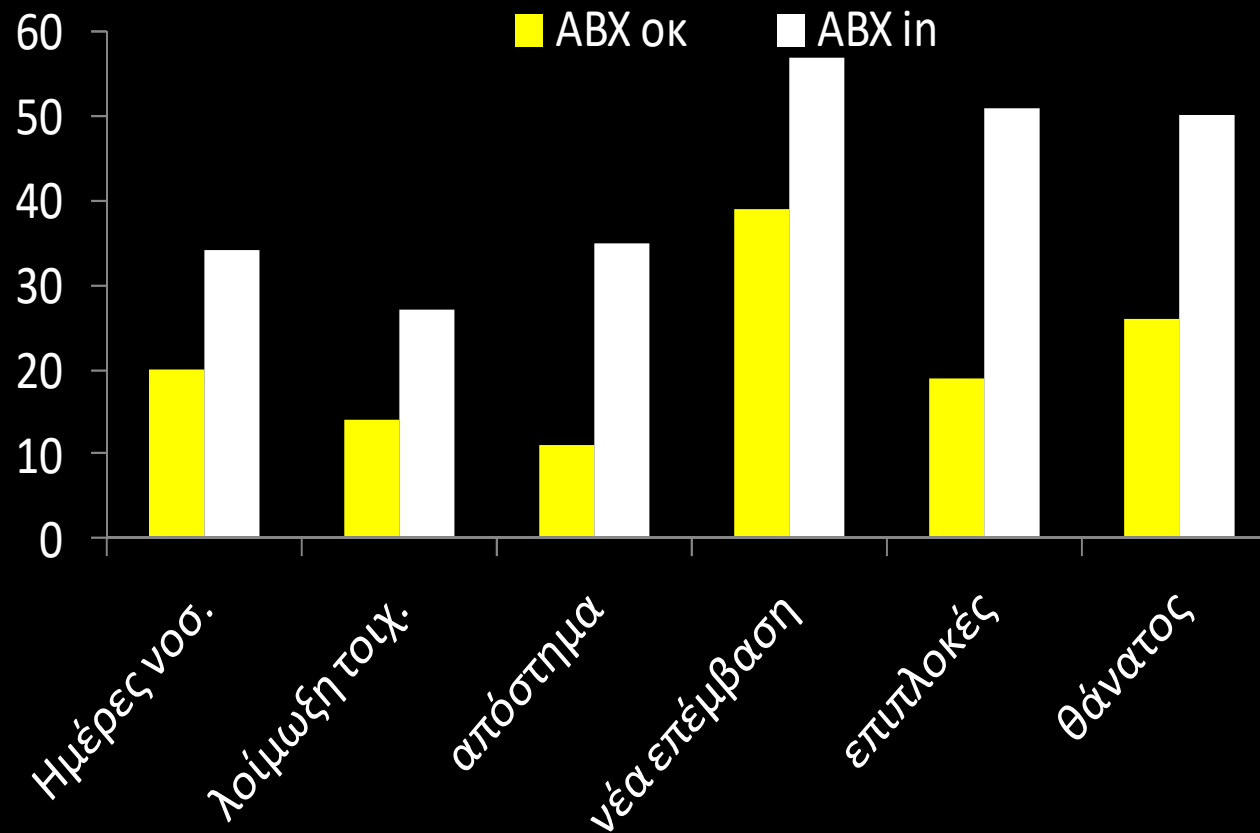
Ανθεκτικά στις κεφαλοσπορίνες (κεφταζιδίμη) και αζτρεονάμη.

Συχνά δύσκολη η εργαστηριακή εντόπιση

## Risk factors:

- προηγούμενη χρήση και διάρκεια 3<sup>ης</sup> γ κεφαλοσπορινών, αζτρεονάμης, φλουοροκινολονών
- προηγούμενη νοσηλεία

# Απαραίτητα ορθή επιλογή

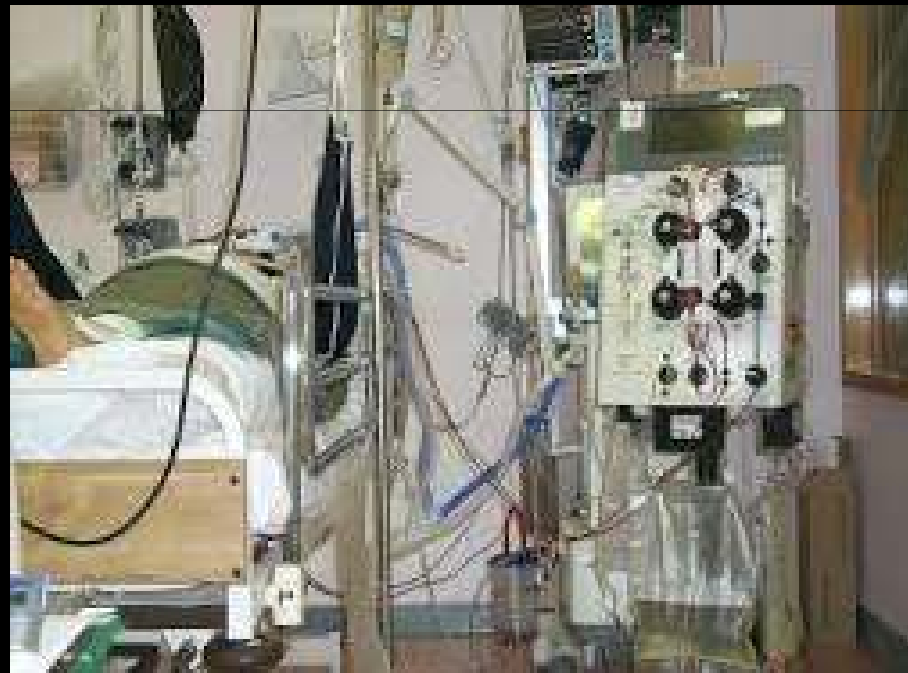


Carlet, 1986

Mosdell Ann Surg 1991

# Νεφρική υποκατάσταση

Intermittent haemodialysis  
continuous veno-venous haemofiltration (CVVH)(2B)



# Εν τω βαθει φλεβοθρόμβωση

- low-dose unfractionated heparin (UFH)
- low-molecular weight heparin (LMWH)
- Use a mechanical prophylactic device, such as compression stockings or an intermittent compression device, when heparin is contra - indicated.



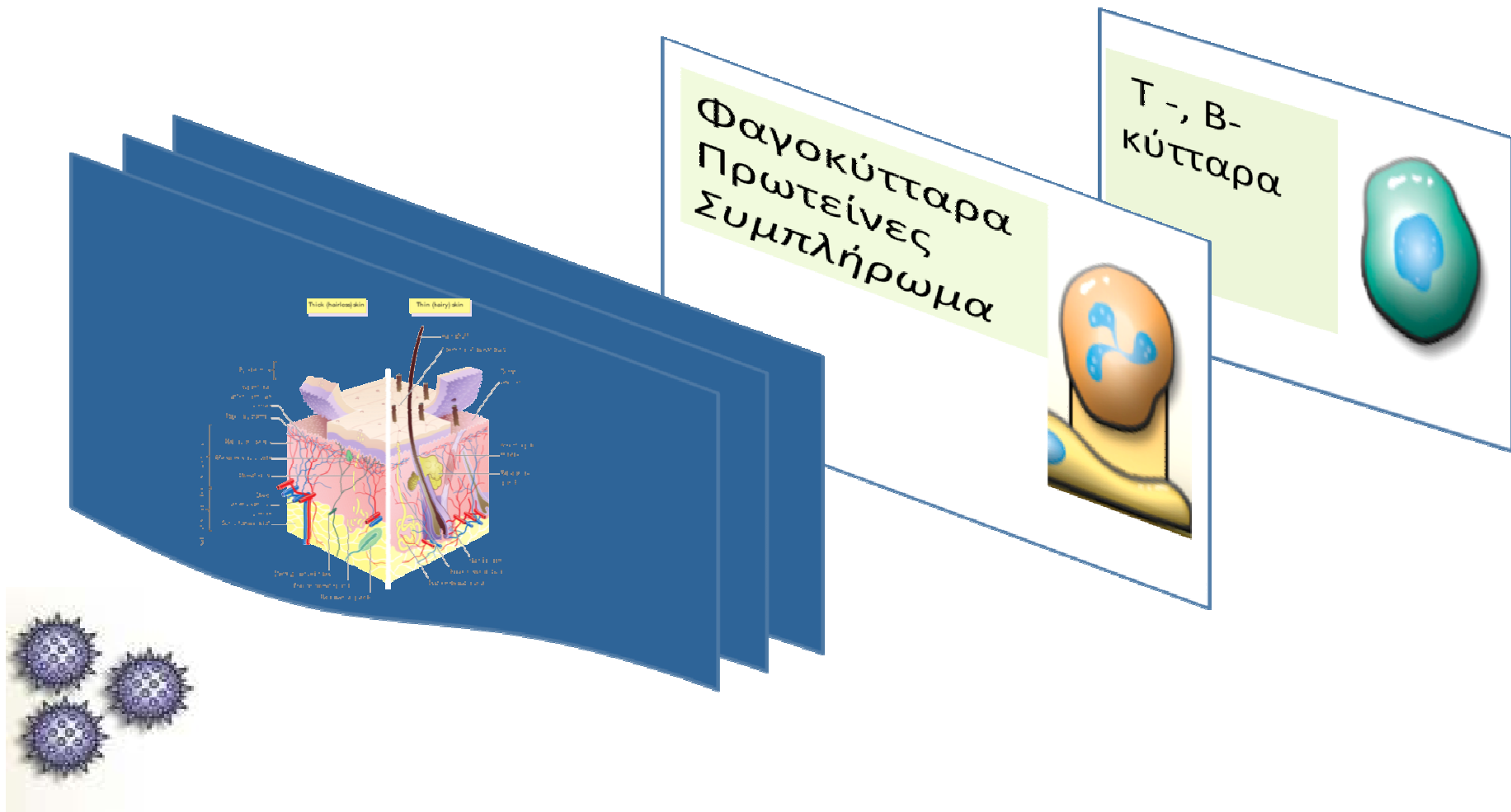
# Stress Ulcer

- H2 blocker
- or proton pump inhibitor

Benefits of prevention of upper GI bleed must be weighed against the potential for development of ventilator-associated pneumonia.



# Γιατί να συμβαίνει σήψη ?....



# Παράγοντες κινδύνου σήψης

Σχετιζόμενοι με τον ασθενή/ασθένεια

- Ηλικία
- Βαρύτητα νόσου
- Κατάργηση φυσ. αντανακλαστικών
- Ανοσοκαταστολή
- Υποθρεψία
- Μικροβιακός αποικισμός
- Τραύμα, Εγκάυματα

Εξωγενείς παράγοντες

## Τροποποιήσιμοι

Σωλήνες και γραμμές  
Θέση και κινητοποίηση  
Φάρμακα  
Σίτιση  
Διάρκεια παραμονής

Kett Crit Care Med 2011

Mouloudi Infect Control Hosp Epidemiol. 2010

Michalopoulos, Am J Infect Control. 2011

Richards, Semin Respir Crit Care Med 2003



# Τροποποιήσιμοι εξωγενείς παράγοντες κινδύνου σήψης



## Pub Med

“Risk” AND “critical” OR “ICU” AND  
“sepsis” OR “infection” OR “VAP” OR  
“bacteremia” OR “Bloodstream”  
2009-2012  
2000-2012

# Φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό

## Παράγοντας

## Επίδραση

Κυτταροτοξικά φάρμακα  
*ΧΜΘ*

Ουδετεροπενία, λεμφοπενία

Ειδικά ανοσοκατασταλτικά  
Παραγωγή-έκφραση κυταροκινών  
*anti-TNF*

Ουδετεροφιλία, Λεμφοπενία

Στεροειδή  
Υδροκορτιζόνη

Table 4. Odds of Poor Outcome, Controlling for Confounders, by Logistic

Variable	Pneumonia	BSI
Steroid use	2.64 (1.21-5.76)*	3.25 (1.26-8.38)*
APACHE II score	1.07 (1.00-1.13)*	1.04 (0.97-1.11)
Age	1.00 (0.98-1.03)	1.00 (0.98-1.04)
Pulmonary disease	4.16 (1.00-17.26)*	2.64 (0.56-12.41)
Diabetes	2.02 (0.55-7.47)	1.10 (0.25-4.82)
Hypertension	0.71 (0.23-2.16)	0.75 (0.22-2.55)
Other medical conditions	1.13 (0.41-3.08)	2.40 (0.82-7.08)

# Φάρμακα επηρεάζουν το ανοσοποιητικό?

apoptosis

Table 1 Results of studies reporting on relation between sedation and infection



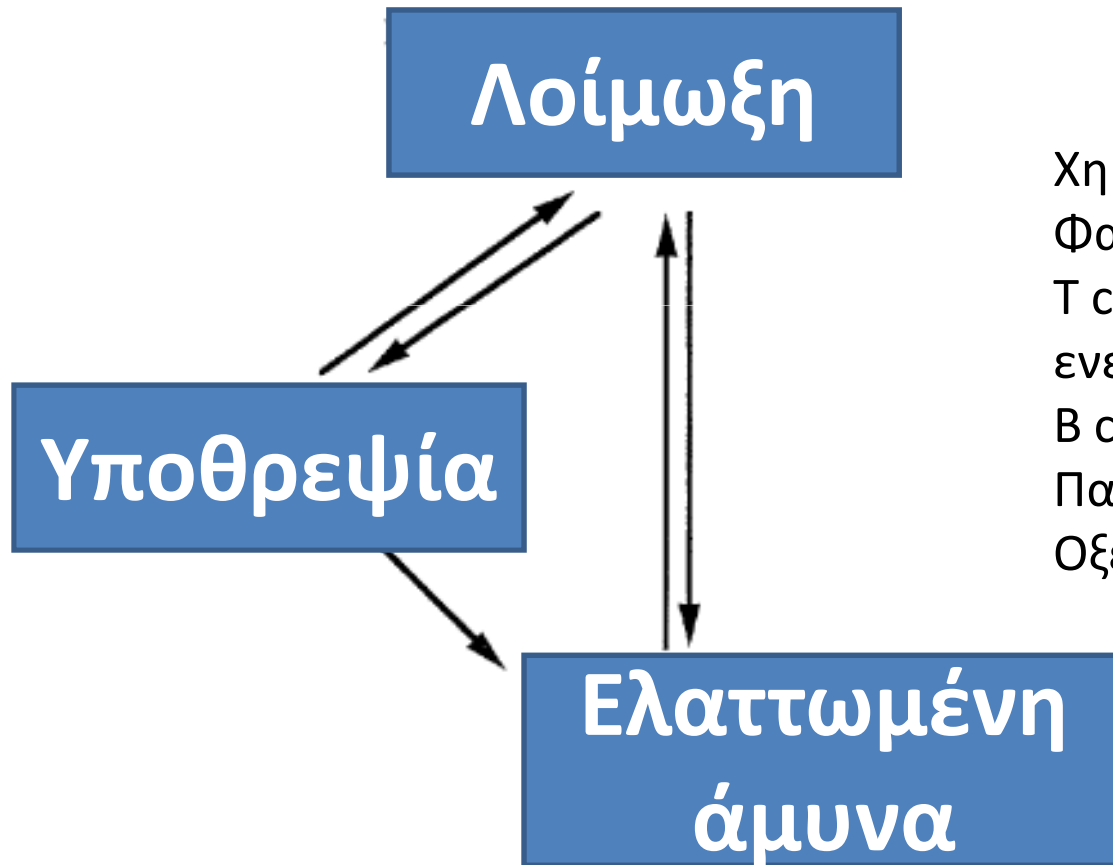
First author [Reference]	Year of publication/ country	Setting	Study design/ Number of patients	Type of infection	Number of patients with sedation				
					Type of sedation	Infection	Number of infections	P	OR (95% CI)
Bornstain [29]	2004/France	Mixed ICUs	Prospective cohort/ 747	Early-onset VAP	NR*	42/80 (52)	251/667 (37)	0.03	1.9 (1.2-3.1)**
Schwacha [22]	2006/USA	Burn unit	Retrospective nested case-control study/ 374	Hospital-acquired infection	Opiate analgesics	NR	NR	0.049 <sup>§</sup>	1.2 (1-1.5)
Metheny [23]	2006/USA	Mixed ICUs	Prospective cohort/ 360	VAP	NR	150/173 (86)	132/187 (70)	0.006	2.3 (1.3-4.1)**
Nseir [24]	2009/France	Mixed ICU	Prospective cohort/ 587	ICU-acquired infection	Remifentanyl with or without midazolam	203/233 (87)	191/354 (53)	<0.001	5.7 (3.7-8.9)

Inhibited by Opioids  
 Enhanced by Opioid withdrawal  
 Inhibited by Opioid withdrawal  
 Inhibited by Barbiturates  
 Inhibited by Propofol  
 Cell receptor -  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$  = opioid receptors  
 Inhibited by Clonidine  
 Inhibited by Dexmedetomidine

# Τροποποιήσιμοι εξωγενείς παράγοντες κινδύνου σήψης



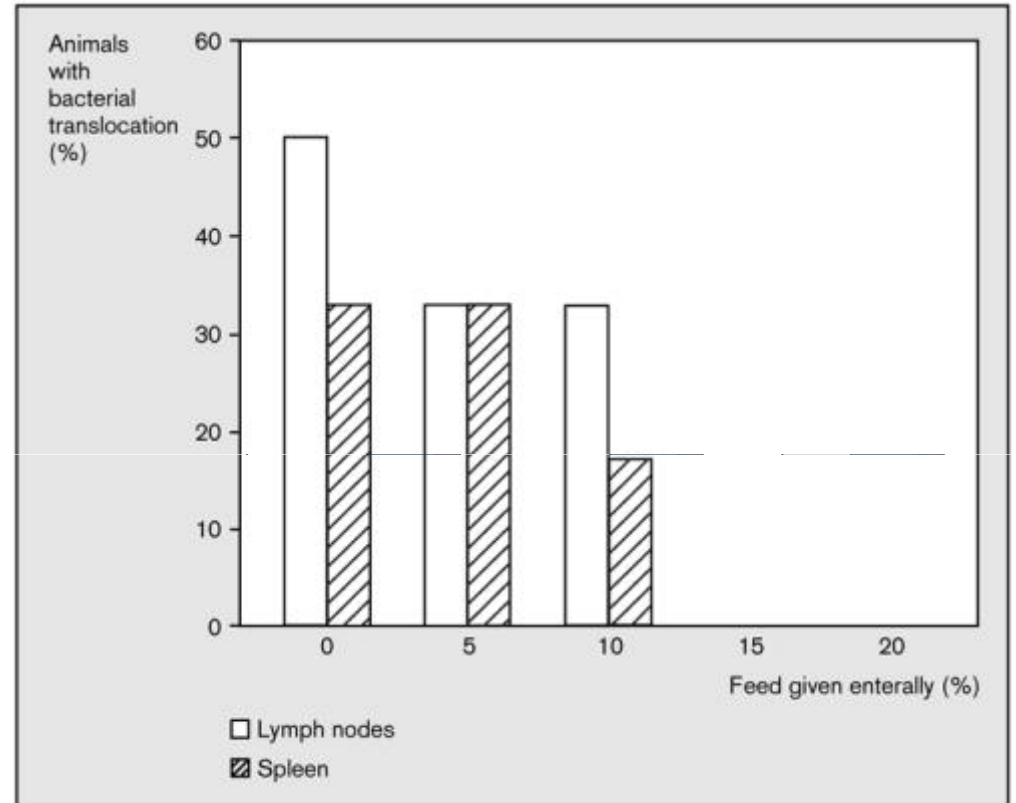
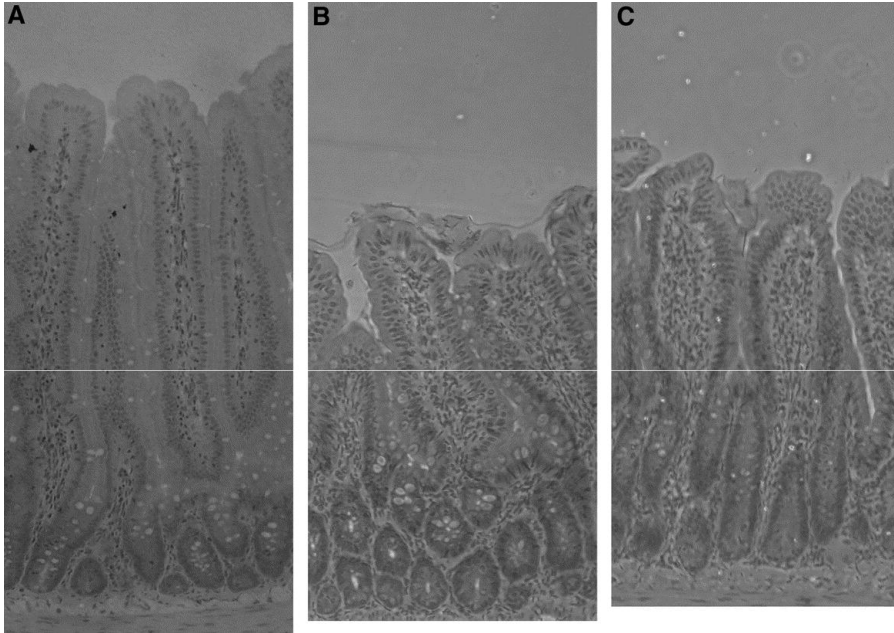
# Διατροφική κατάσταση



Χημειοταξία λευκοκυτάρων  
Φαγοκυττάρωση (ΣΔ)  
T cell πολλαπλασιασμός  
ενεργοποίηση, μνήμη  
B cell παραγωγή αντισωμάτων  
Παραγωγή κυτταροκινών  
Οξειδωτικό stress

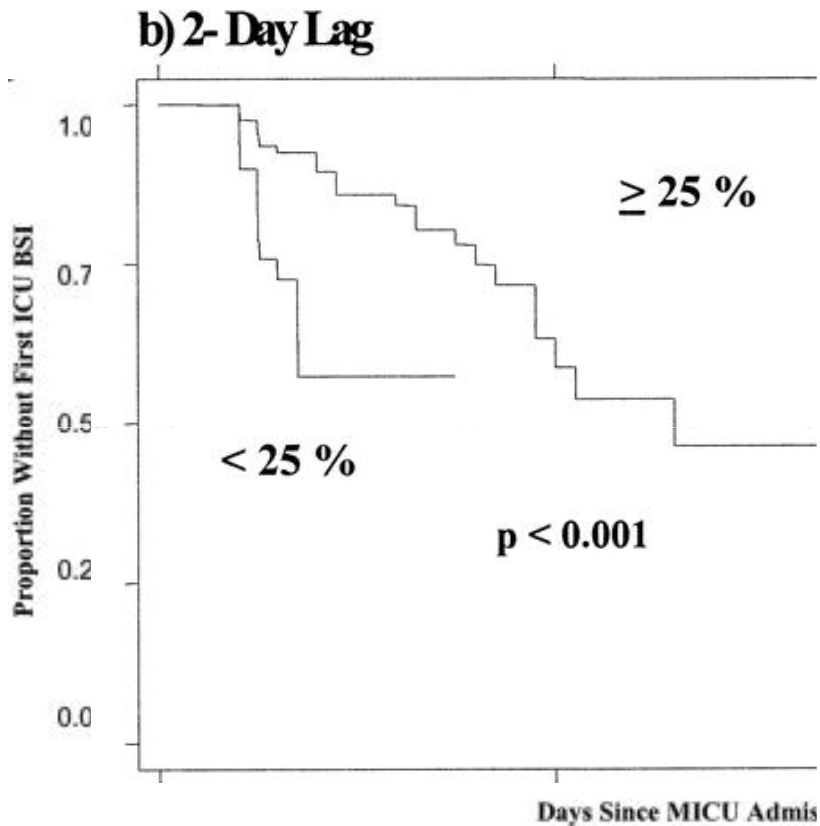
Shauible Plos Med 2007

# Bacterial translocation

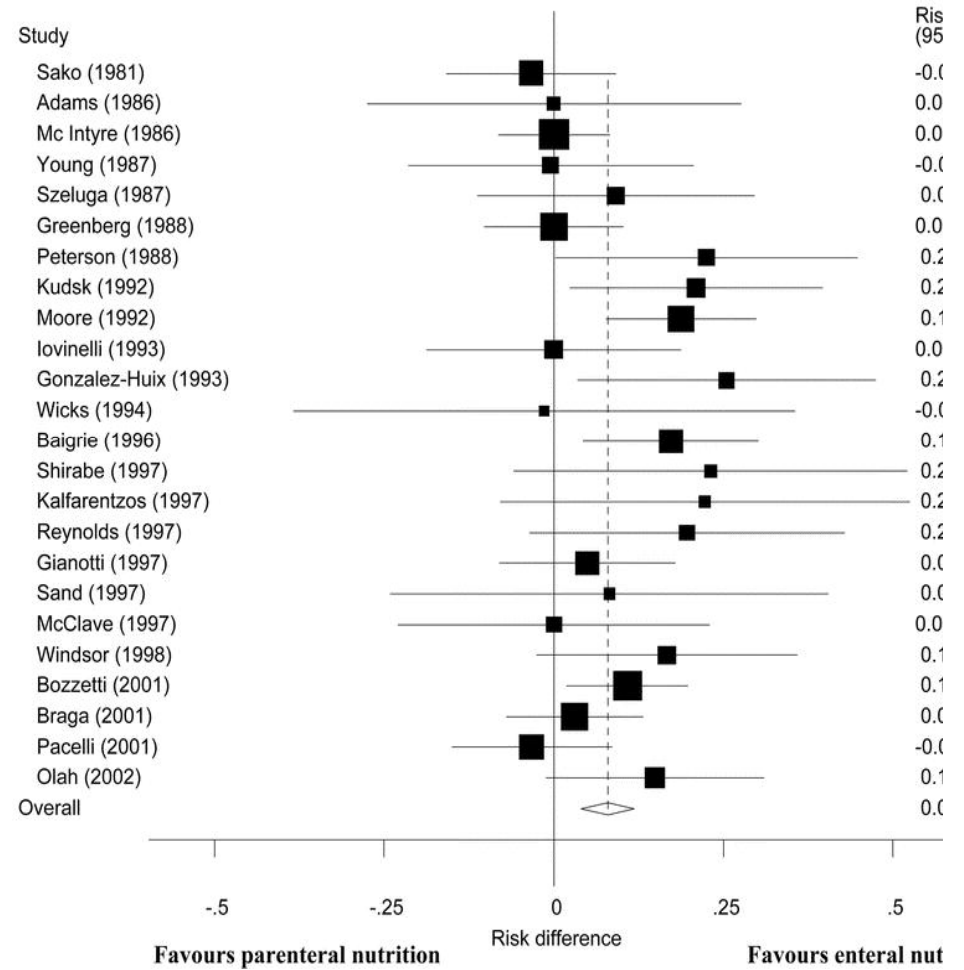


Burn or bacterial overgrowth mammal models

# Διατροφή στη ΜΕΘ



Rubinson CCM 2005

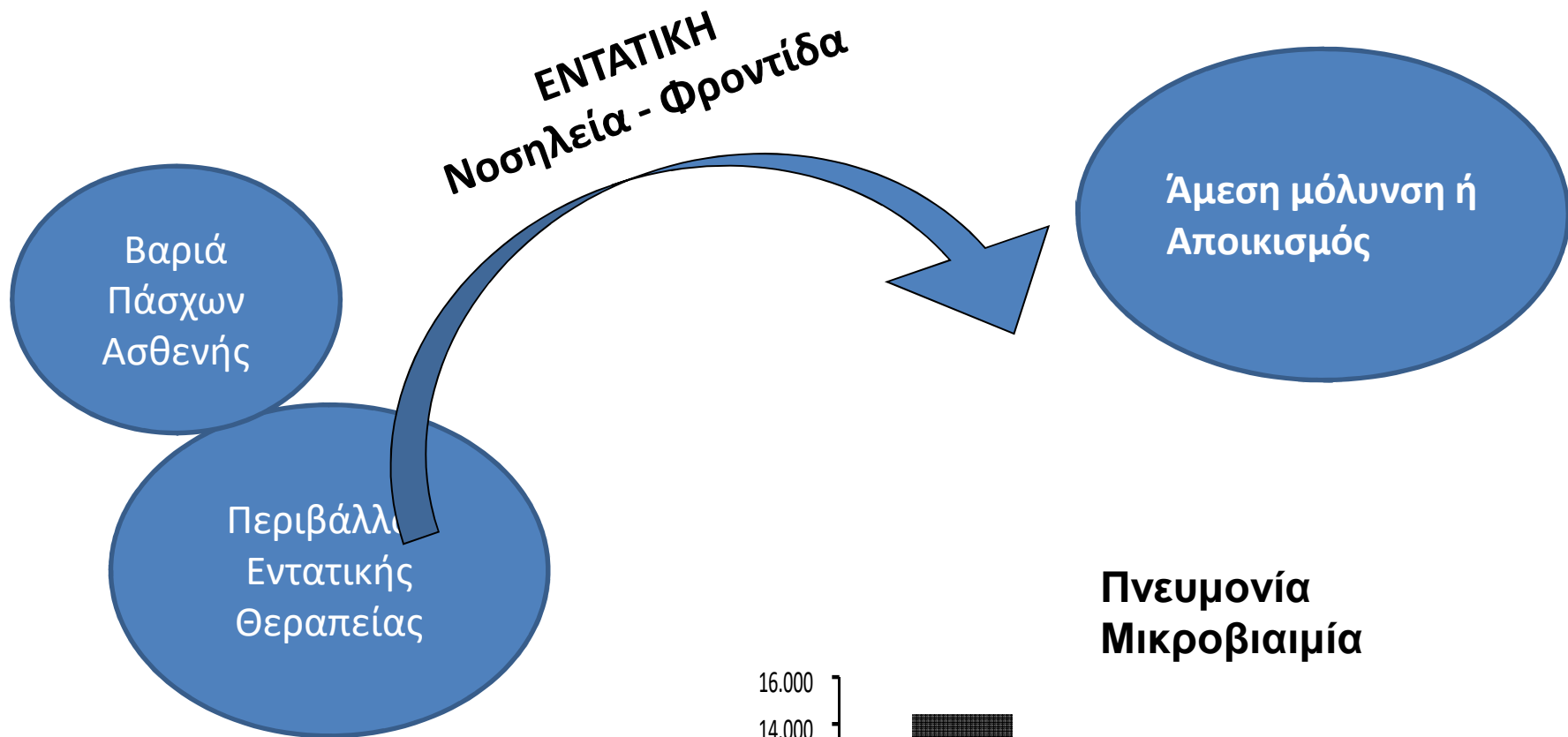


Peter CCM 2005

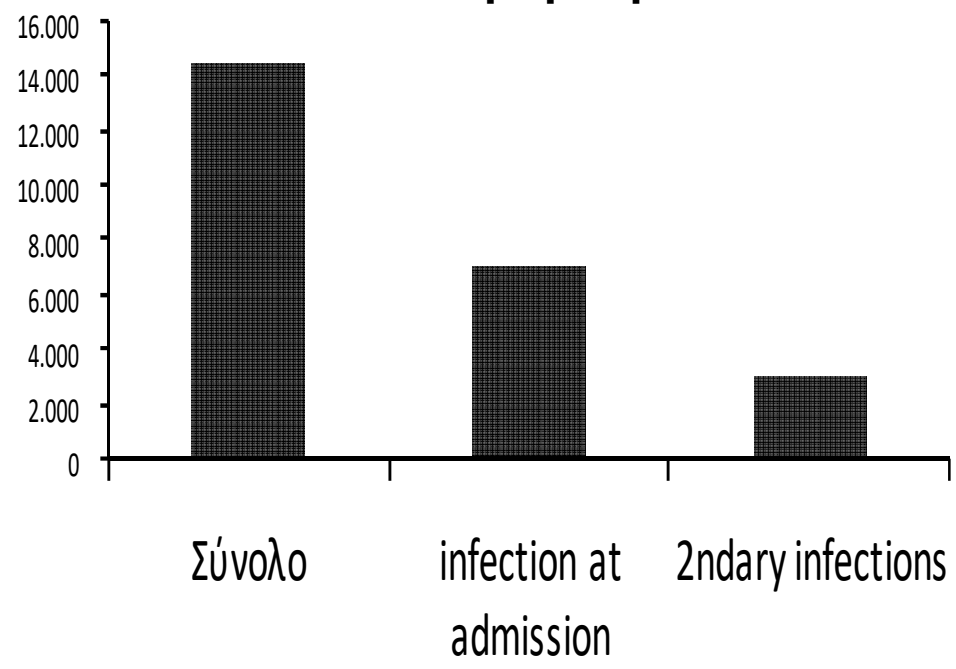
# Τροποποιήσιμοι εξωγενείς παράγοντες κινδύνου σήψης





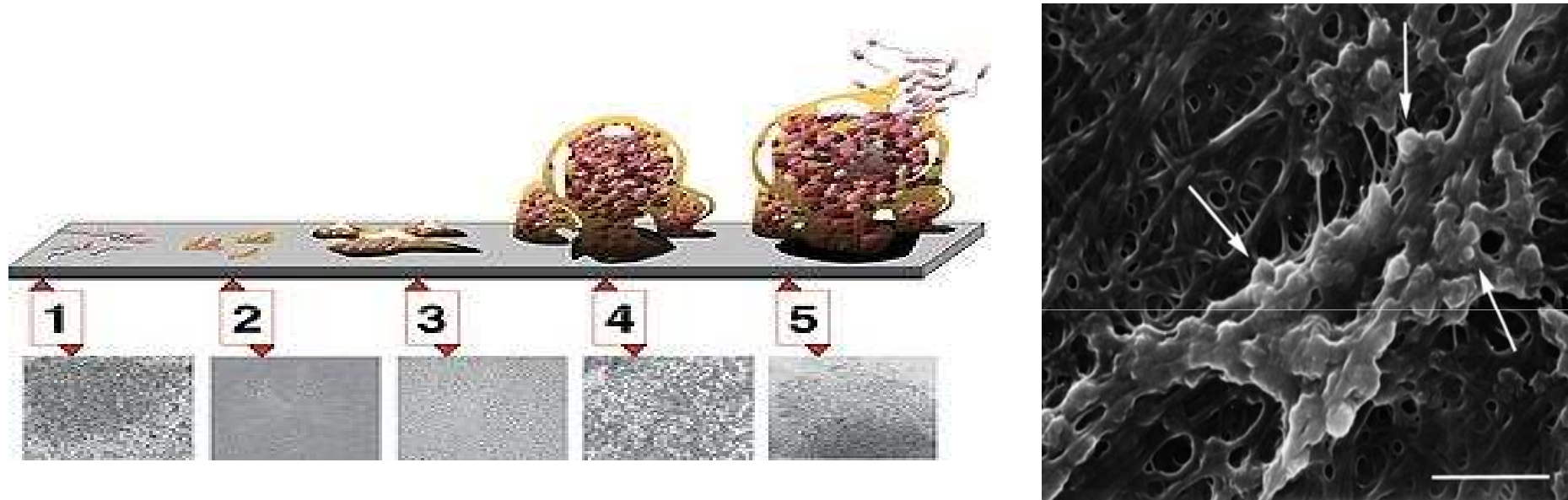


**Πνευμονία Μικροβιαίμια**



Edgeworth J Antimicrob Chemother. 2011  
 Fontela Am J Infect Control 2009  
 Vincent J et al. JAMA 2009

# Παρεμβάσεις στη ΜΕΘ: Παράγοντες κινδύνου για Μικροβιαμία



1. Ασθενής προσκόλληση  
μικροοργανισμών στο βιο-υλικό

2. Προσέλκυση και άλλων κυττάρων

3. Ωρίμανση και ανάπτυξη

4. Μη αντιστρεπτή προσκόλληση  
δια μέσου εξωπολυσακχαριτών –εξαιρετικά  
ισχυρός σχηματισμός μη εξουδετερώσιμος από  
αντιβιοτικά

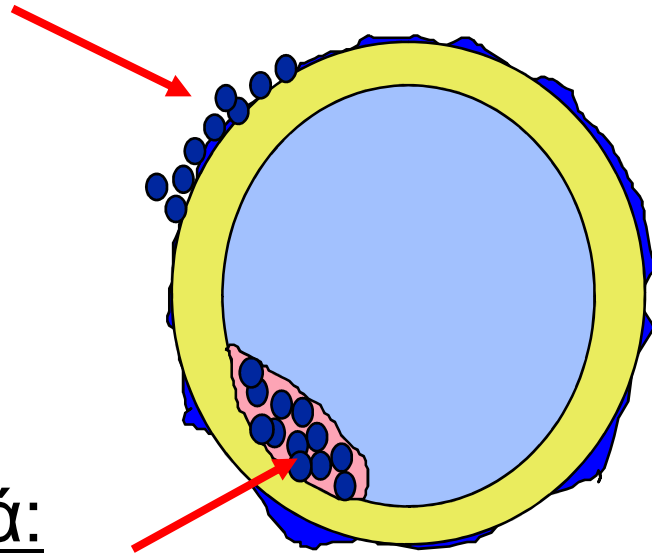
5. Διασπορά των κυττάρων και νέα  
προσκόλληση σε άλλο σημείο του βιο-υλικού

# BIOFILM formation

Εξωτοιχωματικά:

και

Ενδοαυλικά:



# Παρεμβάσεις στη ΜΕΘ: Παράγοντες κινδύνου για Μικροβιαμία

1. Αριθμός παρεμβάσεων
2. Είδος υλικών – καθετήρων
3. Αποικισμός
  - προσωπικό,
  - ασθενείς
  - περιβάλλον
5. Υποβαθμισμένη φροντίδα

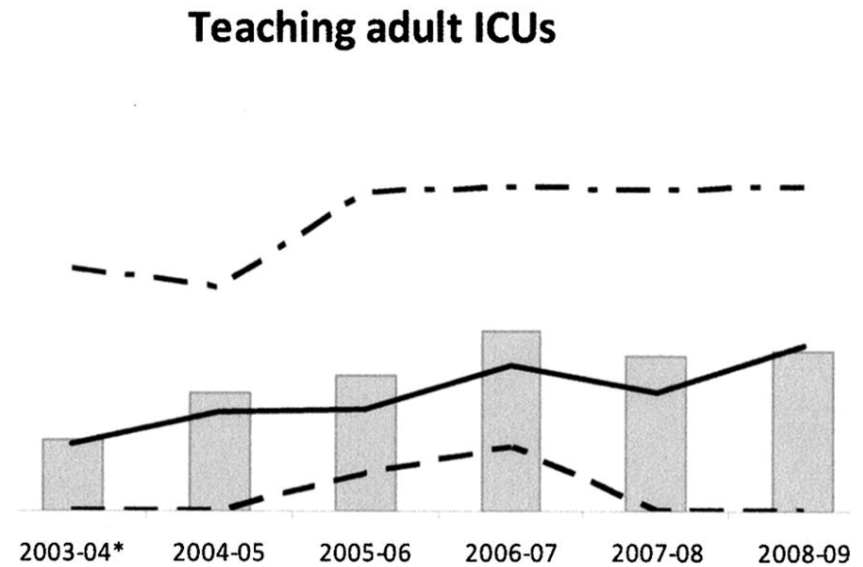
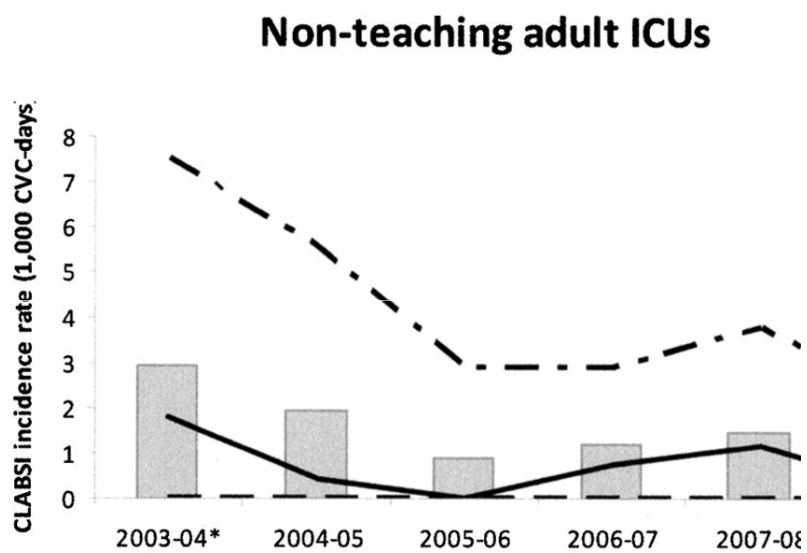


Fontela Am J Infect Control 2009

Vincent J et al. JAMA 2009

Astagneau ICHE DIU 1999-2010

# 1. Πολλές Παρεμβάσεις = Συχνή Μικροβιαμία

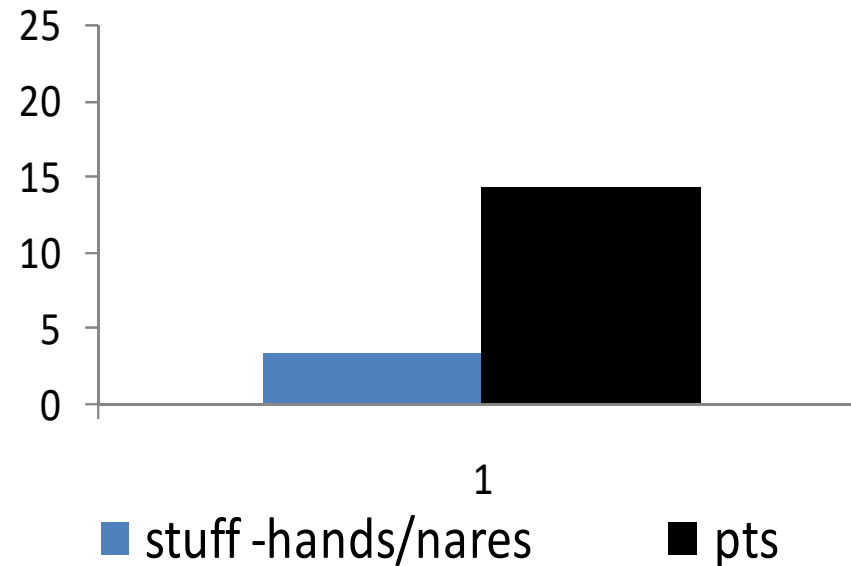


# 3. Αποικισμός – πρόσεχε που βάζεις τα χέρια σου...

Bode et al NEJM 2010

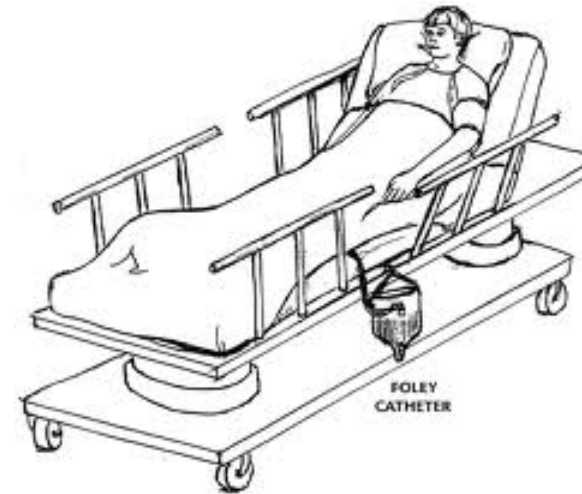
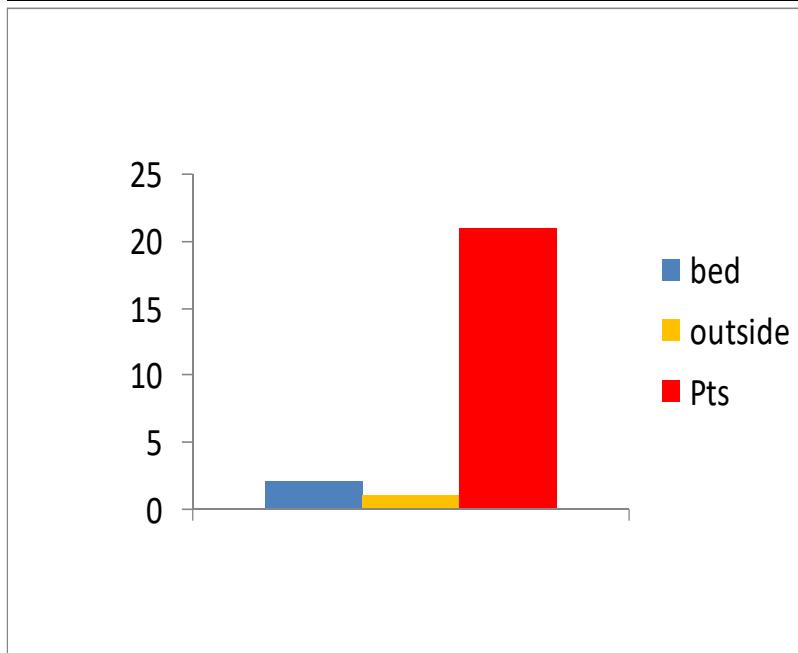
Orsi J Chemother. 2008

Jang, J Hosp Infect. 2009



Harrington, Infect Control Hosp Epidemiol. 2007

### 3. Αποικισμός – πρόσεχε που βάζεις τα χέρια σου...



Catalano J Hosp Infect. 1999

Datta, Huang Arch Intern Med. 2006, 2011

Goodman, Infect Control Hosp Epidemiol. 2008

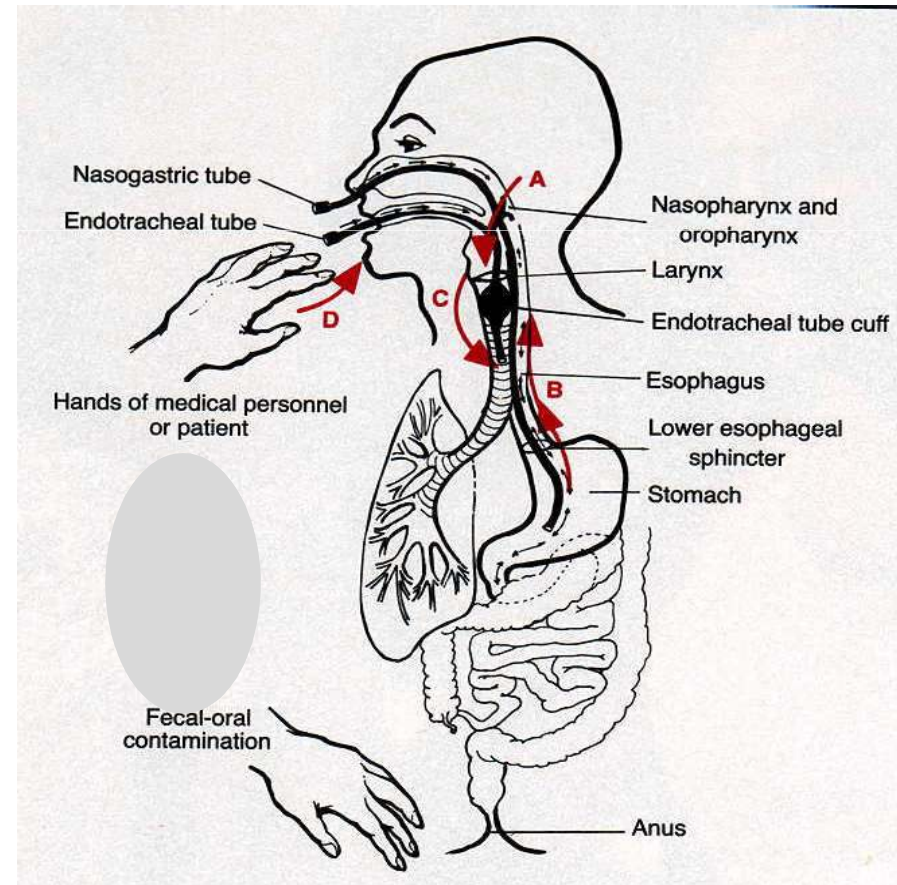
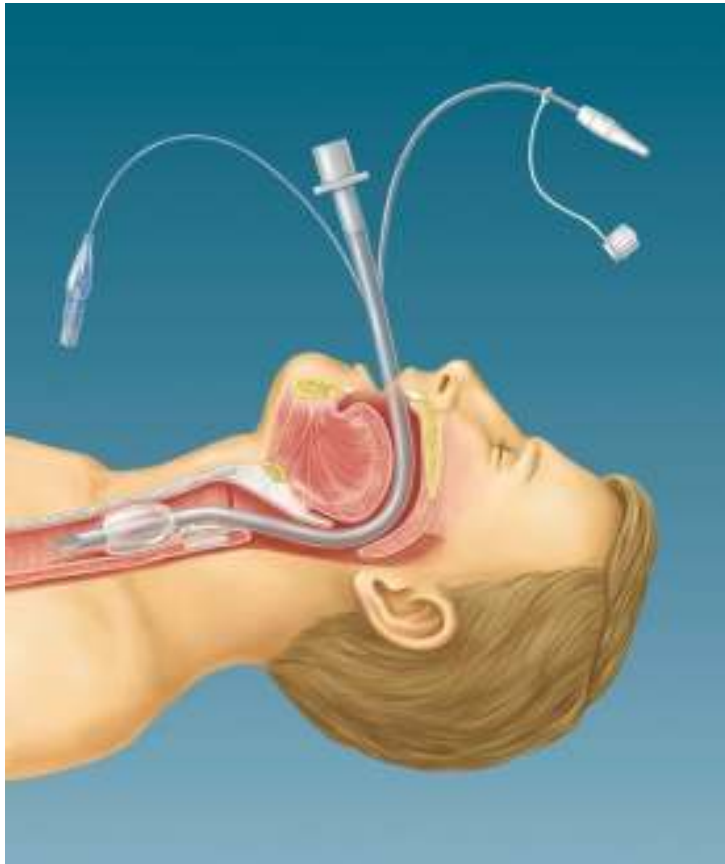
## Γιατί χρησιμοποιώ ΚΦΚ στη ΜΕΘ

1. Ανάγκη ταχείας χορήγησης μεγάλου όγκου υγρών.
2. Αδυναμία τοποθέτησης περιφερικού φλεβοκαθετήρα
3. Μέτρηση κεντρικής φλεβικής πίεσης
4. Χορήγηση παρεντερικής διατροφής
5. Χορήγηση διαλυμάτων ή φαρμάκων που ερεθίζουν τις περιφερικές φλέβες (υπέρτονα, χημειοθεραπευτικά, κ.ά).
6. Τοποθέτηση καθετήρων προσωρινής αιμοδιάλυσης



# Ventilator-associated Tracheobronchitis (VAT) Ventilator-associated Pneumonia (VAP)

- Μικροεισροφήσεις παθογόνων από το ρινοφάρυγγα του αρρώστου
- Διαφυγή αυτών γύρω από ET cuff
- Κακή υγιεινή των χεριών του προσωπικού



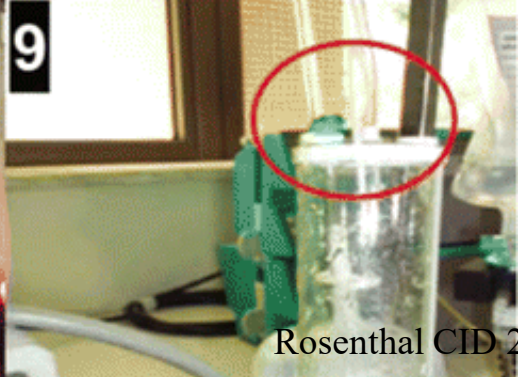
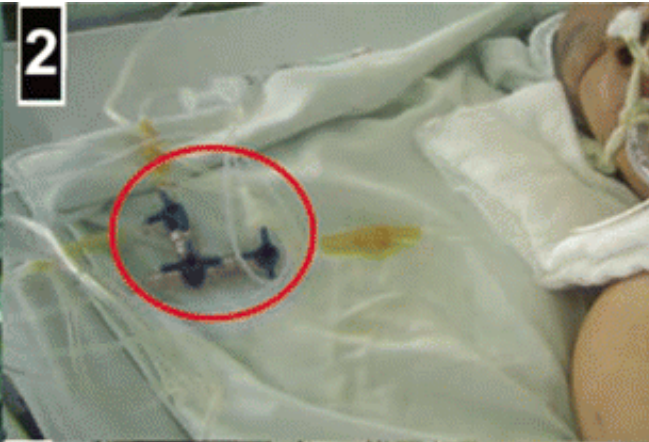
## 4. Υποβάθμιση φροντίδας

Central Line–Associated Bloodstream Infections  
in Limited-Resource Countries: A Review of the Literature

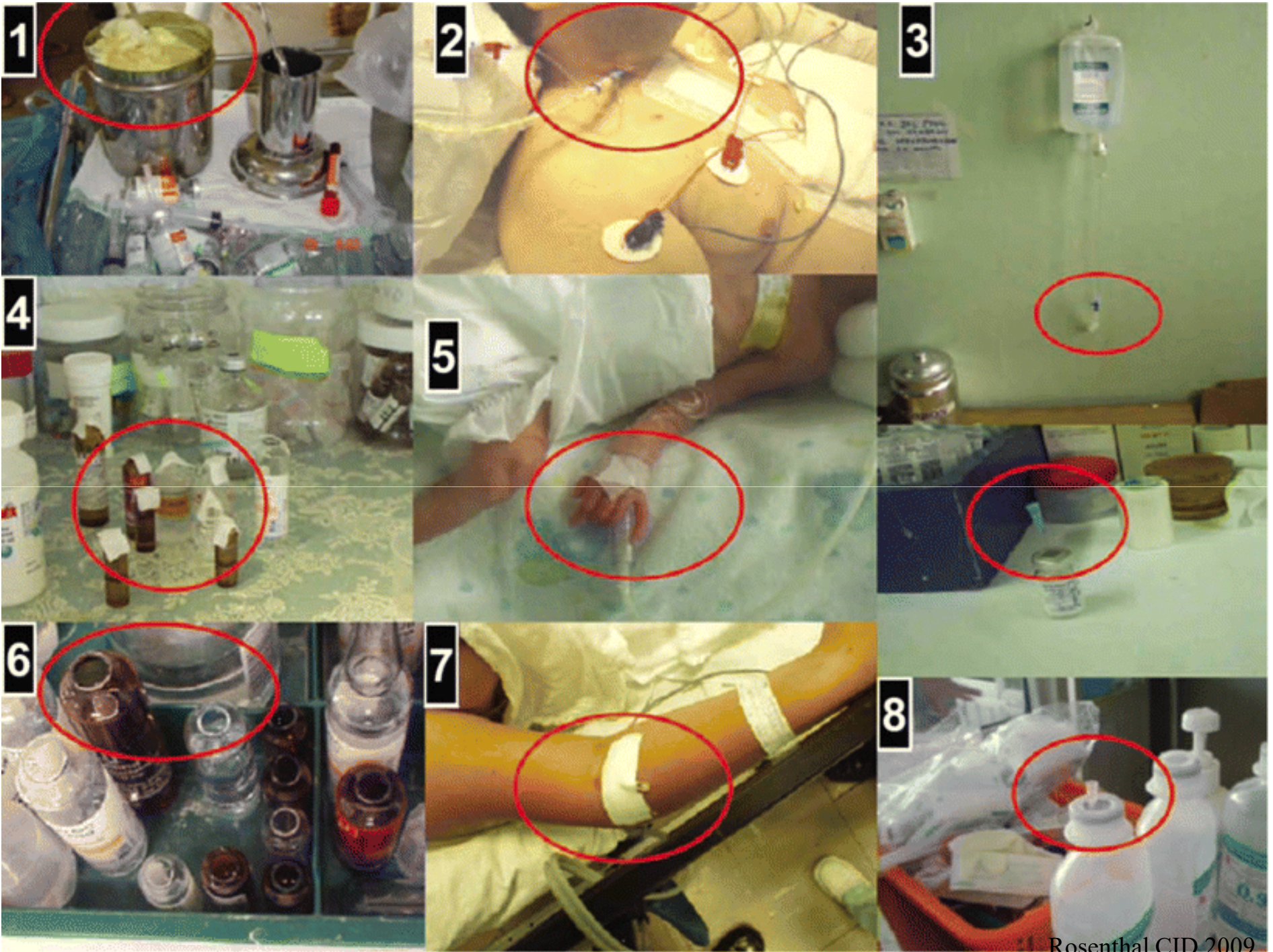
Rosenthal CID 2009

Huggonet, Crit Care Med 2007



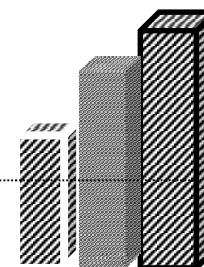






# 4. Υποβάθμιση φροντίδας

CLABSI / 1000cd



Fontela Am J Infect Control 2009

Astagneau ICHE DIU 1999-2010

Rosenthal CID 2009

Mnatzagagnan J Hos Infection 2005



# All is lost ?

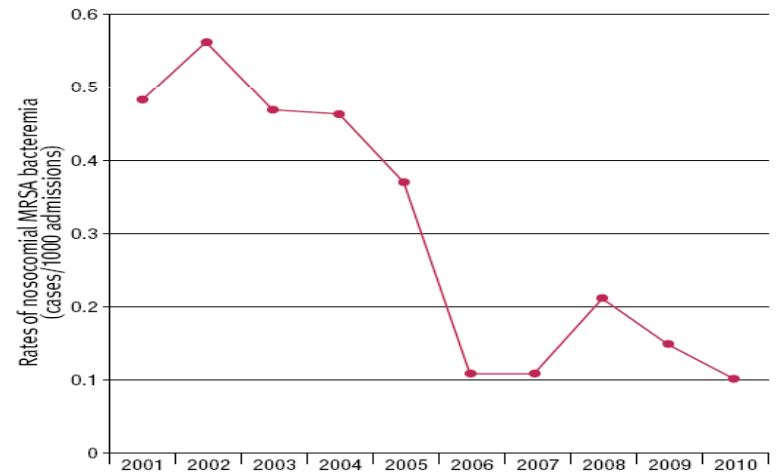
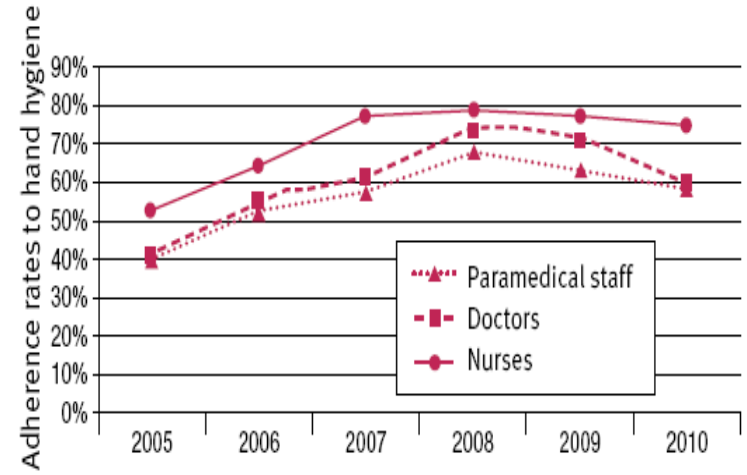
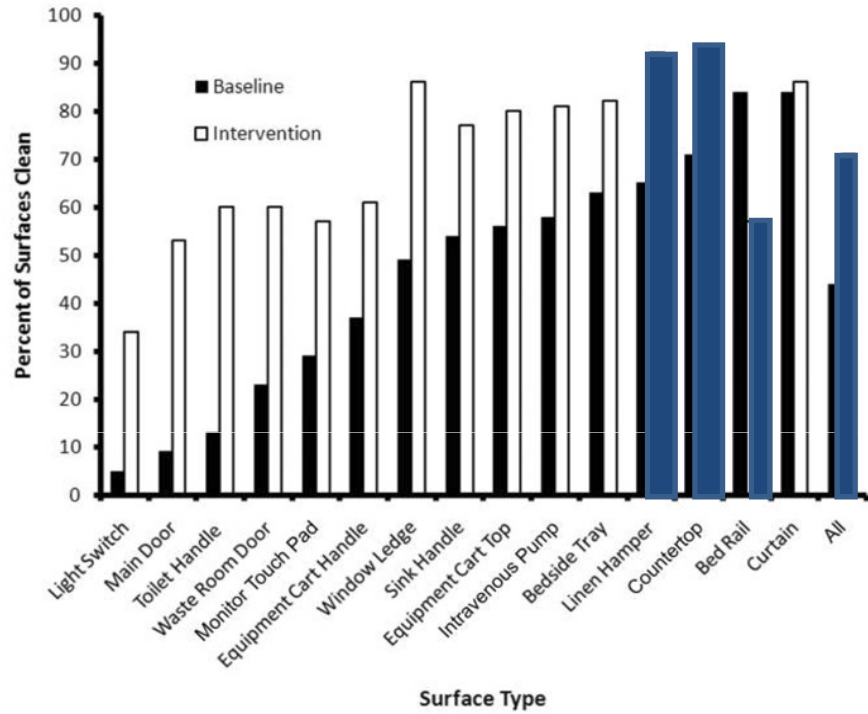


# Τι μπορεί να γίνει?

- Απομόνωση περιστατικών
- Επιτήρηση Αντιβιοτικών
- Μέτρα ασηψίας-καθαρισμού
  
- Συμμόρφωση σε οδηγίες
- Έλεγχος συμμόρφωσης-επικοινωνία

Rosenthal CID 2009

Huggonet, Crit Care Med 2007



Zoabi IMAJ 2011

Goodman, Infect Control Hosp Epidemiol. 2008

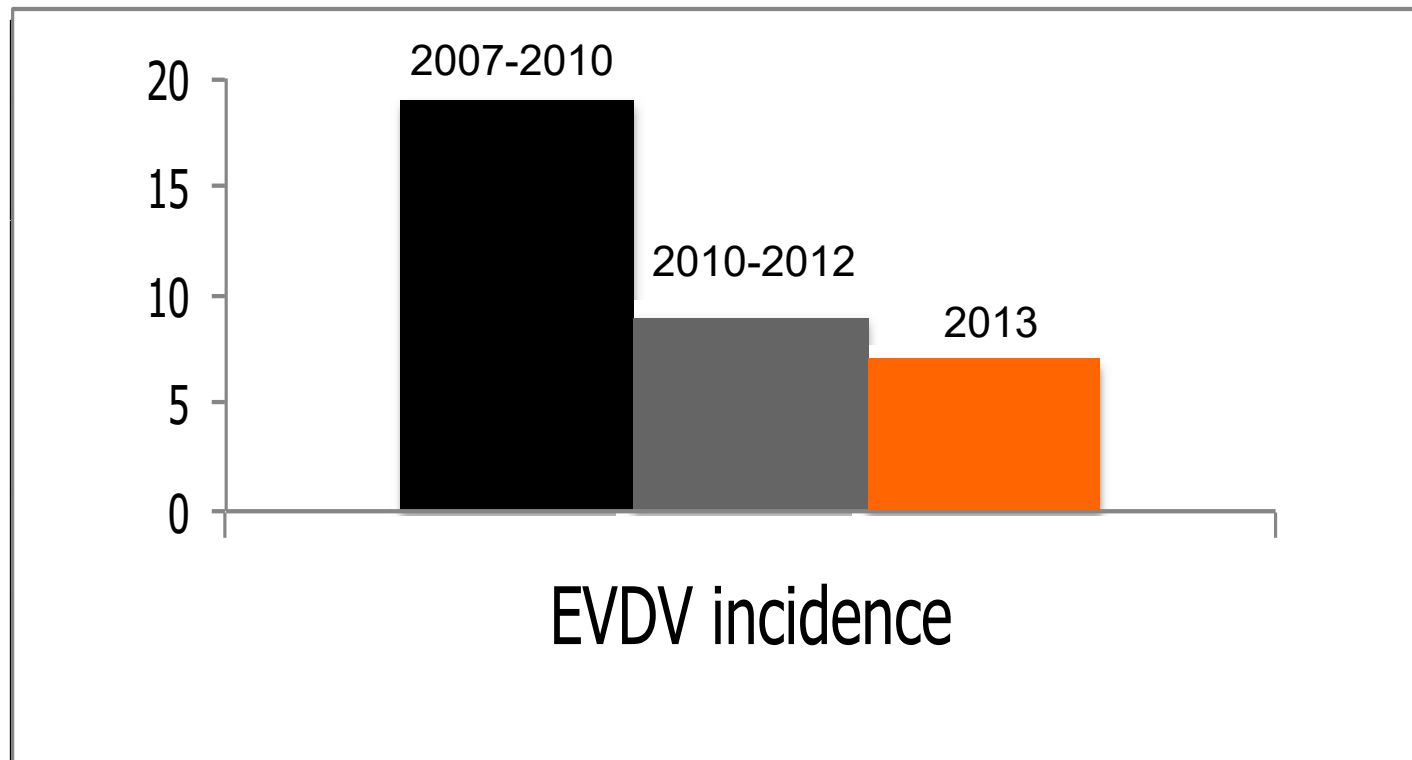
Datta, Huang Arch Intern Med. 2006, 2011



# To prevent complications : Intracranial Infection

## Critical Care Medicine

### Bundle of Measures For External Cerebral Ventricular Drainage Associated Ventriculitis (EVDV)



There appears to be **too much emphasis on developing evidence and too little emphasis on making sure it is expeditiously adopted and employed**; to much emphasis on diagnosis, too little emphasis on evidence-based treatment; too much focus on the "rule of rescue" too little focus on the "power of prevention".

Scott Abberg New Yorker 2007 for Provonost NEJM 2006