

ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ – ΣΗΠΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Ε. Ι. Γιαμαρέλλος-Μπουρμούλης
Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας
Δ' Παθολογική Κλινική
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

Ιστορικό (1)

- Άνδρας 65 ετών
- Εισαγωγή στα ΤΕΠ λόγω δύσπνοιας

ΠΑΡΟΥΣΑ ΝΟΣΟΣ

- Δυσχέρεια αναπνοής από 24ωρου
- Από 3ημέρου υψηλός πυρετός (39°C) που εισβάλλει με ρίγος, υποχωρεί με αντιπυρετικά, για να υποτροπιάσει με 2 ακόμα κύματα το 24ωρο

Ιστορικό (2)

- Ο ασθενής έχει ΣΔ-2 που ρυθμίζει με 2 δισκία μετφορμίνης το 24ωρο, όπως και ήπια υπέρταση που υποτίθεται ότι ρυθμίζει με αναστολέα αγγειοτενσίνης (αλλά δεν την παρακολουθεί)
- Από 2ετίας ήπιες κρίσεις άλγους στην δεξιά οσφυϊκή χώρα με συνοδό τάση για έμετο, αντανάκλαση στη δ. οσφυϊκή χώρα, που υποχωρεί με σπασμολυτικά (3-4 φορές το χρόνο)
- Δεν έχει κάνει στο παρελθόν κανένα ακτινολογικό ή εργαστηριακό έλεγχο και δεν έχει συμβουλευτεί ιατρό

Ιστορικό (3)

- Τον τελευταίο χρόνο αναφέρει περιοδική λήψη:
 - ▣ Σιπροφλοξασίνης,
 - ▣ Τριμεθοπρίμης-σουλφαμεθοξαζόλης, και
 - ▣ Κεφουροξίμης

για 2-4 εβδομάδες το καθένα

για υποτροπιάζον άλγος στην περινεϊκή χώρα και καύσο στην ούρηση, που ο θεράπων ιατρός του θεώρησε ως προστατίτιδα, με αμφίβολη ανταπόκριση

Αντικειμενική εξέταση

- Ευαίσθητο δεξιό υποχόνδριο (όχι σημείο Murphy)
- Ευαισθησία δεξιάς οσφύος στη πλήξη: Giordano (+)
- Ζωτικά σημεία:
 - ΑΠ 100/55 (είναι υπερτασικός!)
 - Σφύξεις 110/min
 - Αναπνοές 30/min
 - $\Theta=38,5^{\circ}\text{C}$
- Μη μουσικοί τελοεκπνευστικοί ρόγχοι στα κάτω πνευμονικά πεδία
- Από 24ώρου ολιγουρία
- Από 8ώρου ανουρία,
- Σύγχυση ως προς τον τόπο και τον χρόνο
- Δυσκολία στον καθορισμό του ονόματός του
- Δεν αναγνωρίζει τους οικείους του

Ερώτηση

Τι λοίμωξη έχει ο ασθενής?

1. Οξεία πυελονεφρίτιδα
2. Οξεία προστατίτιδα
3. Οξεία χολοκυστίτιδα-χολαγγειΐτιδα
4. Οξεία παγκρεατίτιδα
5. Οξεία εκκολπωματίτιδα
6. Πνευμονία της κοινότητας
7. Οποιαδήποτε από τις ανωτέρω λοιμώξεις

Ερώτηση

Γιατί ανησυχείτε για τον ασθενή?

1. Είναι αφυδατωμένος!
2. Είναι υποτασικός
3. Είναι ταχυπνοϊκός
4. Είναι ταχύκαρδος
5. Είναι σηπτικός

Ερώτηση

Κατά τη γνώμη σας ο ασθενής πάσχει από:

1. Απλή σήψη
2. Σοβαρή σήψη
3. Σηπτική καταπληξία
4. Κανένα από τα ανωτέρω

Ερώτηση

Ο ασθενής πάσχει από νοσοκομειακή λοίμωξη?

1. Ναι
2. Όχι

Απλή ή Ανεπίπλεκτη Σήψη

Κάθε κλινικά ή μικροβιολογικά τεκμηριωμένη λοίμωξη, η οποία συνοδεύεται από τουλάχιστον 2 από τα κάτωθι:

- Θερμοκρασία $>38^{\circ}\text{C}$ ή $<36^{\circ}\text{C}$
- Σφύξεις $>90/\text{λεπτό}$
- Αναπνοές $>20/\text{λεπτό}$ ή $\text{PaCO}_2 <32 \text{ mmHg}$
- Λευκά αιμοσφαίρια $>12000 \text{ κκχ}$ ή $<4000 \text{ κκχ}$ ή $>10\%$ άωρες μορφές

Σοβαρή Σήψη

Η σήψη η οποία συνοδεύεται από ανεπάρκεια ≥ 1 οργάνου. Η ανεπάρκεια των οργάνων ορίζεται ως εξής:

- **Αναπνευστική ανεπάρκεια:** $PaO_2/FiO_2 < 200$ και διάχυτα διάμεσα διηθήματα στην απλή ακτινογραφία θώρακος ή κορεσμός $O_2 < 92$ mmHg
- **Οξεία νεφρική ανεπάρκεια:** ποσότητα αποβαλλόμενων ούρων < 0.5 ml/ώρα/kg βάρους σώματος εντός των τελευταίων 2 ωρών εφόσον έχει αποκατασταθεί το αρνητικό ισοζύγιο υγρών του ασθενούς

Σοβαρή Σήψη

- **Μεταβολική οξέωση:** pH <7.30 ή τιμή γαλακτικού οξέος > 2 φορές την ανώτερη φυσιολογική
- **Οξεία διαταραχή πήξεως:** αιμοπετάλια <100.000 κκχ ή INR >1.5
- **Διαταραχή του ΚΝΣ:** Οξεία μεταβολή επιπέδου συνείδησης
- **Δυσλειτουργίες άλλων οργάνων/συστημάτων:** πχ ήπατος, εντέρου, καρδιάς

Σηπτική Καταπληξία

- Η σοβαρή σήψη η οποία συνοδεύεται από συστολική αρτηριακή πίεση < 90 mmHg για την οποία, παρά την επαρκή χορήγηση υγρών, απαιτείται η χορήγηση ινοτρόπων/αγγειοσυσπαστικών

Προσοχή στον υπερτασικό ασθενή

Ερώτηση

Ποια πρέπει να είναι η πρώτη ιατρική πράξη στον ασθενή?

1. Λήψη καλλιεργείων αίματος, ούρων
2. Οξυμετρία-δειγματοληψία αερίων αίματος
3. Έναρξη αντιμικροβιακών και υγρών ενδοφλεβίως
4. Χορήγηση ινοτρόπων
5. Χορήγηση O₂ με μάσκα
6. Ακτινογραφία θώρακος
7. Υπέρηχο άνω και κάτω κοιλίας
8. Το 1, 4 και 5
9. Το 1, 5 και 6, 7, 8
10. Όλα τα ανωτέρω

ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΚΑΙ ΑΡΧΙΚΗΣ ΑΝΑΖΩΟΓΟΝΗΣΗΣ ΣΗΠΤΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ



Ερώτηση

Πόσο γρήγορα πρέπει να αρχίσουν τα αντιβιοτικά από τη στιγμή που εκδηλώνεται η Σοβαρή Σήψη ή το Σηπτικό Shock?

1. Εντός 10 λεπτών
2. Εντός 1 ώρας
3. Εντός 4 ωρών
4. Με το αποτέλεσμα της αιμοκαλλιέργειας

Προσοχή

Στον ασθενή με σήψη/σηπτικό shock:

Απαιτείται Έναρξη Αντιβιοτικών εντός της 1^{ης} ώρας!

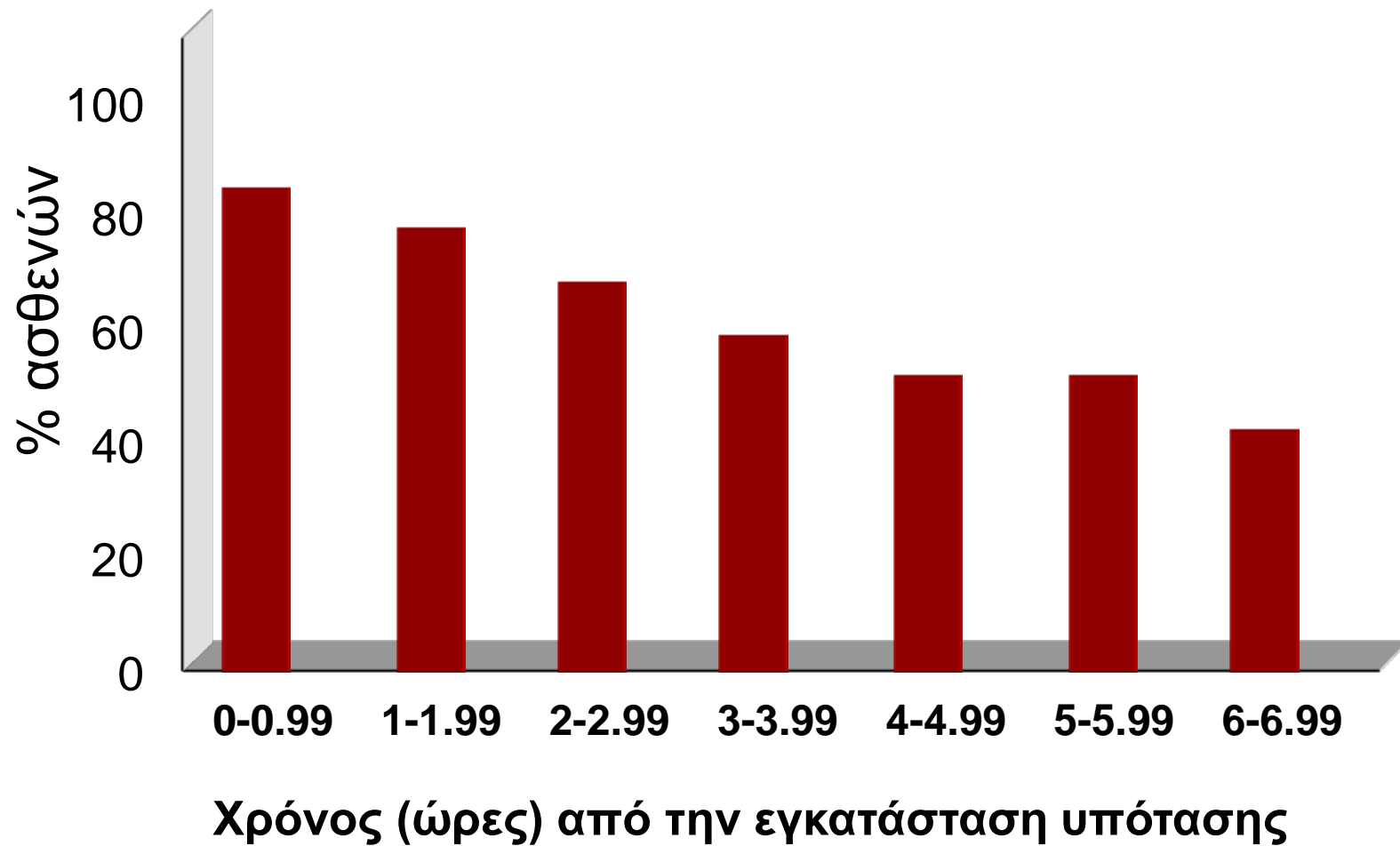
Κάθε ώρα καθυστέρησης ισοδυναμεί με αύξηση κατά 8% στη θνητότητα!

ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΑ ΕΝΤΟΣ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΩΡΑΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΤΗΣ ΣΟΒΑΡΗΣ ΣΗΨΗΣ/ΣΗΠΤΙΚΗΣ ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑΣ (Kumar A, et al. Crit Care Med 2006, 34: 1589)

- Αναδρομική μελέτη παρατήρησης Ιούλιος 1999-Ιούνιος 2004
- 2731 ασθενείς με σηπτική καταπληξία.
- Ο σημαντικότερος παράγοντας τελικής έκβασης είναι η έγκαιρη έναρξη αποτελεσματικής αντιμικροβιακής θεραπείας
- Σε ≤ 1 ώρα από την εγκατάσταση της υπότασης
- Τελική επιβίωση 79.9%
- Μείωση της επιβίωσης κατά 7.6% για κάθε ώρα καθυστέρησης

ΤΕΛΙΚΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΚΑΙ ΕΓΚΑΙΡΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΩΝ

(Kumar A, et al. *Crit Care Med* 2006, 34: 1589)



Άρα...

- Μετά τη λήψη καλλιεργείων στα ΤΕΠ, άμεση έναρξη αντιβιοτικών στα ΤΕΠ και μετά η διαδικασία εισαγωγής σε κλινική
- Τα αντιμικροβιακά που χορηγούνται bolus ενδοφλέβια πρέπει να προηγούνται. Στη συνέχεια πρέπει να χορηγούνται άμεσα όσα έχουν βραδύ χρόνο έγχυσης

Ερώτηση

Ποιες εξετάσεις είναι άμεσα αναγκαίες?

1. Αέρια αίματος
2. Καλλιέργεια αίματος
3. Βιοχημικός έλεγχος
4. Προκαλσιτονίνη (PCT)
5. Όλα τα ανωτέρω
6. Τα 2 και 4
7. Τα 1 και 2

Ερώτηση

Με τι σκεπτικό επιλέγεται το αντιβιοτικό στη Σήψη?

1. Είδος λοίμωξης: από την κοινότητα ή νοσοκομειακή
2. Αναμενόμενο παθογόνο
3. Γνώση επιπέδων αντοχής στην κοινότητα και στο νοσοκομείο
4. Αποφυγή αντιβιοτικού από την ίδια ομάδα που τυχόν χορηγήθηκε το τελευταίο 3-6μηνο
5. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες στην εστία της λοίμωξης
6. Να χορηγείται στη μέγιστη δοσολογία και σε σωστά χρονικά διαστήματα
7. Όλα τα ανωτέρω

Το Αναμενόμενο Παθογόνο

1. Πνευμονία → Πνευμονιόκοκκος (άτυπα!)
2. Ουρολοίμωξη κοινότητας → Κολοβακτηρίδιο, Κλεμπσιέλλα
3. Λοίμωξη μαλακών μορίων → Σταφυλόκοκκος/Στρεπτόκοκκοι
4. Χειρουργικές λοιμώξεις: Κολοβακτηρίδιο + Αναερόβια
5. Νοσοκομειακή λοίμωξη:
 - ▣ *Escherichia coli* (ESBL+)
 - ▣ *Klebsiella pneumoniae*
 - ▣ *Pseudomonas aeruginosa*
 - ▣ *Acinetobacter baumannii*

**Πολυανθεκτικά στα
αντιβιοτικά**

Γνώσεις για το Αντιμικροβιακό Φάσμα

Δεν είναι δραστικές:

Αμινογλυκοσίδες και Παλιές Κινολόνες
(σιπροφλοξασίνη, νορφλοξασίνη, οφλοξασίνη)



Στρεπτόκοκκος, Πνευμονιόκοκκος, Αναερόβια

Τα Ταχέως Βακτηριοκτόνα Αντιβιοτικά

- Αμινογλυκοσίδες
- Κινολόνες

Σκοτώνουν σε <1 ώρα

Γι' αυτό κατά κανόνα συγχορηγείται μια αμινογλυκοσίδη (αμικασίνη ή γενταμικίνη με δόση φόρτισης) σε ασθενή με σήψη → σοβαρή σήψη → σηπτικό shock

Γενικές Αρχές Αντιμικροβιακής Αγωγής

- Τα αντιμικροβιακά που επιλέγονται πρέπει να τροποποιούνται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια
- Να χορηγείται συνδυασμός αντιμικροβιακών σε ουδετεροπενικούς ασθενείς με σοβαρή σήψη και σε ασθενείς με σοβαρή σήψη από στελέχη *Klebsiella*, *Acinetobacter* και *Pseudomonas*
- Η συνολική διάρκεια θεραπείας είναι 8-12 ημέρες σε λοιμώξεις από *Acinetobacter* και *Pseudomonas* ή σε ασθενείς με ανοσοανεπάρκεια, ουδετεροπενία, βακτηριαιμία από *Staphylococcus aureus* ή βραδεία κλινική ανταπόκριση

Στοιχεία από το ιστορικό που προσανατολίζουν για λοίμωξη από πολυανθεκτικά βακτήρια:

1. Νοσηλεία για διάστημα ≥ 2 ημερών το τελευταίο 3μηνο στο νοσοκομείο ή ΜΕΘ
2. Παρούσα νοσηλεία στο νοσοκομείο ≥ 5 ημερών
3. Γνωστός αποικισμός από πολυανθεκτικά μικρόβια
4. Διαμονή σε Οίκο Ευγηρίας ή σε Ιδρύματα Χρονίως Πασχόντων και Κέντρων Αποκατάστασης
5. Χορήγηση καρμπαπενέμης το τελευταίο 6μηνο
6. Ανοσοκαταστολή
7. Αιμοκάθαρση
8. Όλα τα ανωτέρω

Τι σημαίνει Ανοσοκαταστολή;

- Αιματολογικά νοσήματα
- Ουδετεροπενία
- Νεοπλάσματα υπό χημειοθεραπεία-ακτινοθεραπεία
- Μεταμόσχευση
- Λήψη κορτικοειδών ($\geq 20\text{mg}/24\text{ωρο}$ επί >4 εβδομάδες ισοδυνάμου πρεδνιζόνης ή $>700\text{mg}$ αθροιστικά)
- Λήψη ανοσοκατασταλτικών

Προσοχή:

**Δεν πρέπει να χορηγούνται
αντιβιοτικά της ίδιας ομάδας
με αυτά που χορηγήθηκαν
το τελευταίο 3-6μηνο!**

Στον ασθενή ελήφθησαν αιμοκαλλιέργειες και ουροκαλλιέργεια και έγινε άμεση έναρξη κεφτριαξόνης 2g και Αμικασίνη 1g IV

- Στο U/S χοληφόρων διαπιστώθηκε πάχυνση του τοιχώματος της χοληδόχου κύστεως με συνοδό διάταση και παρουσία αέρα στο τοίχωμα

CT Χοληδόχου Κύστεως: Γαγγραινώδης Χολοκυστίτιδα



- Εντούτοις η ΑΠ ↓ 80/50
- Έγινε άμεση μεταφορά σε χειρουργικό τμήμα Γενικού Νοσοκομείου, όπου έγινε επείγουσα χολοκυστεκτομή

ΣΟΒΑΡΗ ΣΗΨΗ:

Πρόταση Εμπειρικής Θεραπείας εκτός ΜΕΘ με Βάση την Ελληνική Αντοχή στην Κοινότητα σε ασθενή χωρίς Παράγοντες Κινδύνου για πολυανθεκτικά βακτήρια:

- Κεφαλοσπορίνη γ' γενεάς ± μετρονιδαζόλη*

ή

- Σιπροφλοξασίνη** ± μετρονιδαζόλη*

ή

- Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη***

+ Αμινογλυκοσίδη

* επί υποψίας συμμετοχής αναεροβίων → Λοιμώξεις κοιλιάς!

** εφόσον δεν έλαβε κινολόνη το τελευταίο 6μηνο για οποιονδήποτε λόγο

*** εφόσον έλαβε κάποια από τις άλλες επιλογές το τελευταίο τρίμηνο

Αντιμικροβιακή Θεραπεία σε Ασθενείς με Σηπτική Καταπληξία και Παράγοντες Κινδύνου για Πολυανθεκτικά Gram(-) Νοσοκομειακά Μικρόβια εκτός ΜΕΘ

Επιδημιολογικά Δεδομένα Καταγραφής στη χώρα μας

Από τους συνδυασμούς αντιμικροβιακών που χρησιμοποιήθηκαν σε ασθενείς με σηπτικό shock, η καλύτερη επιβίωση παρατηρήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν:

- Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη 4.5g x4 ± λινεζολίδη ή δαπτομυκίνη ή βανκομυκίνη
- Καρβαπενέμη*
- Καρβαπενέμη ± λινεζολίδη ή δαπτομυκίνη ή βανκομυκίνη

* Ιμιπενέμη 1g x3, μεροπενέμη 2g x3

Αντιμικροβιακή Θεραπεία σε ασθενείς με Σηπτική Καταπληξία και Παράγοντες Κινδύνου για Πολυανθεκτικά Gram(-) Μικρόβια εντός ΜΕΘ

Σύμφωνα με την Επιδημιολογία της Ελληνικής Μικροβιακής
Αντοχής και μέχρι να ληφθούν τα αποτελέσματα των
καλλιιεργειών:

□ Κολιστίνη iv: 4,5 εκ. x2 (προηγείται φόρτιση 9εκ. iu)

+

□ Τιγκεκυκλίνη iv: 100mg x2 (προηγείται φόρτιση 200mg)

+

□ Γενταμικίνη iv: 320mg/24ωρο (ή 5mg/kg με φόρτιση 7mg/kg)

Ο ασθενής βελτιώθηκε, αποσωληνώθηκε 24 ώρες μετά τη χειρουργική αφαίρεση της χοληδόχου κύστεως και παρέμεινε απύρετος 48 ώρες μετά το χειρουργείο

Την 4^η ημέρα από την εισαγωγή του, το Μικροβιολογικό Εργαστήριο ειδοποιεί ότι και στις 3 αιμοκαλλιέργειες ανεπτύχθη *Klebsiella pneumoniae*, ευαίσθητη σε όλα τα αντιβιοτικά εκτός από την αμπικιλίνη.

Θα αλλάξετε την αντιμικροβιακή θεραπεία αποκλιμακώνοντας σε παλαιότερα αντιβιοτικά?

- ΌΧΙ, ο ασθενής είναι καλά!
- ΝΑΙ, διότι με την αποκλιμάκωση ο ασθενής δεν κινδυνεύει να υποτροπιάσει!

Μετά τη λήψη του αποτελέσματος
των αιμοκαλλιεργείων

Αποκλιμάκωση!

Αποκλιμάκωση-Τροποποίηση της Αντιμικροβιακής Αγωγής

Ορίζεται η αλλαγή της αγωγής ανάλογα με τα αποτελέσματα του αντιβιογράμματος των παθογόνων.

Περιλαμβάνει:

- Την αντικατάσταση του χορηγούμενου αντιμικροβιακού από άλλο στενότερου φάσματος, εφόσον το τελευταίο είναι δραστικό έναντι του απομονωθέντος παθογόνου μικροοργανισμού
- Τη διακοπή πιθανής αντισταφυλοκοκκικής ή αντιμυκητιασικής αγωγής ή άλλου αντιβιοτικού που έχει δοθεί εμπειρικά, εφόσον δεν απομονωθούν τα αντίστοιχα παθογόνα
- Η στρατηγική της αποκλιμάκωσης πρέπει να εφαρμόζεται και για σηπτικούς ασθενείς εκτός ΜΕΘ και για σηπτικούς ασθενείς σε ΜΕΘ