Sepsis : Antibiyotik dışı tedaviler

Dr. Figen Esen
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji Anabilim Dalı
Yoğun Bakım Bilim Dalı

Sepsiste Sağkalım Kampanyası 2002 - 2012

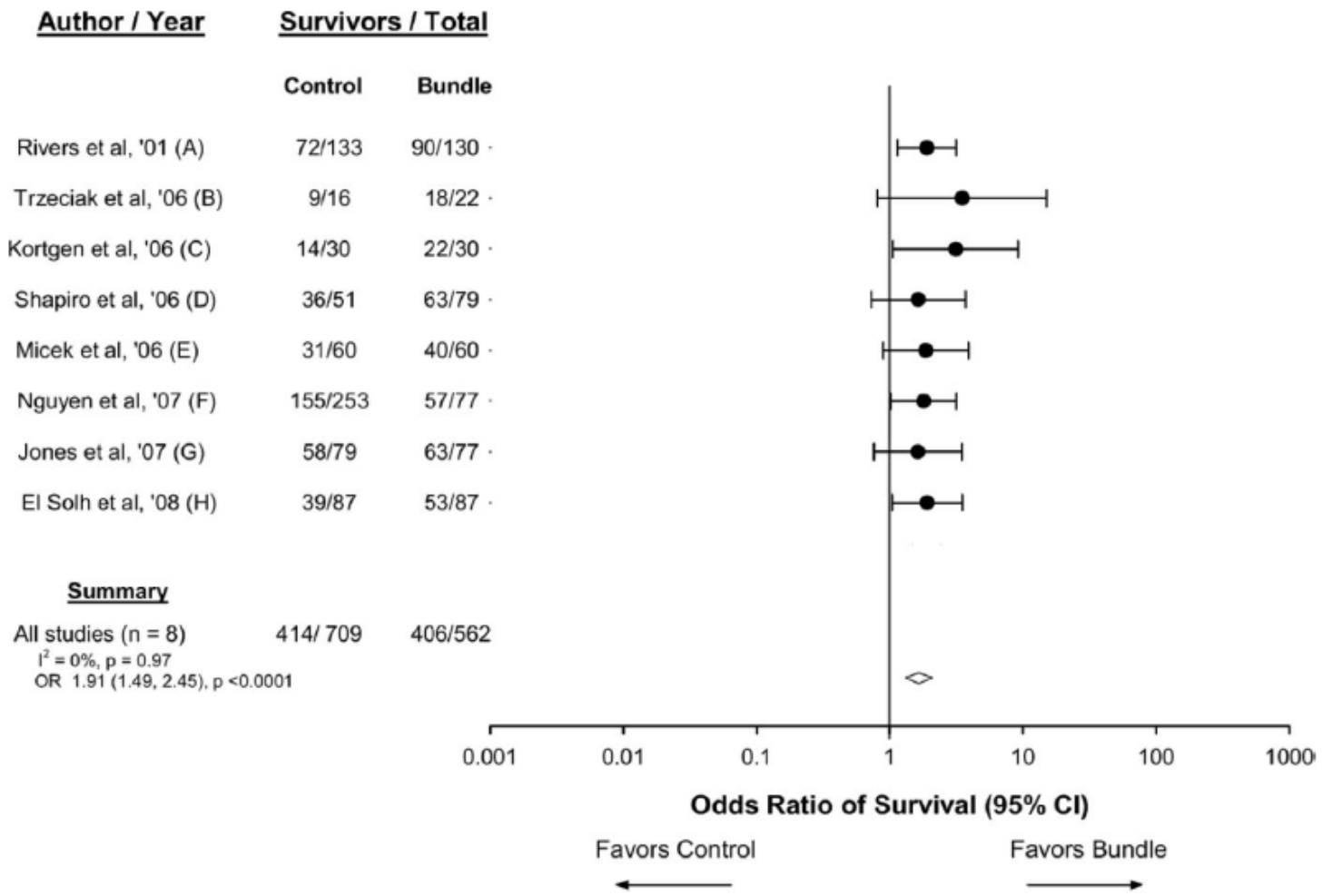
- Performans geliştirici stratejiler
  - 3 senede mortalitede %5.4 azalma

    Levy MM. et al Crit Care Med 2010
- Etki – belirsiz
  - Metoda ait problemler

  Finfer S.et al Crit Care Med 2010

Klavuz tedavi paketinin sağkalıma etkisi

Barochia AV. et al Crit Care Med 2010



Tedavi Paketleri

- Resüsitasyon paketi

  İlk 6 saat içersinde uygulanmalı

  uygun AB – sıvı tedavisi hedef SVB 8-12 mmHg,
  vazopresör, hedef MAB > 65 mmHg
  SVO2 > %70 – ES, inotrop

- Tedavi paketi

  İlk 24 saat içersinde uygulanmalı

  - Düşük doz kortikosteroidler
  - rAPC
  - Kan şekeri kontrolü (120 – 150 mg/dl)
  - Yapay solunumda koruyucu stratejiler (PaP < 30 cmH2O)

Dellinger RP et al. Crit Care Med 2008

EN YENI KLAVUZ

R. P. Dellinger
Mitchell M. Levy
Andrew Rhodes
Djillali Annane
Herwig Gerlach
Steven M. Opal
Jonathan E. Sevransky
Charles L. Sprung
Ivor S. Douglas
Roman Jaeschke
Tiffany M. Osborn
Mark E. Nunnally
Sean R. Townsend
Konrad Reinhart
Ruth M. Kleinpell
Derek C. Angus
Clifford S. Deutschman
Flavia R. Machado
Gordon D. Rubenfeld
Steven Webb
Richard J. Beale
Jean-Louis Vincent
Rui Moreno
The Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee
including The Pediatric Subgroup*

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012

3 saat icinde uygulanacaklar

1. Laktat ölçümü
2. Kan kültürü al AB çncesi
3. Antibiyotik tedavisi
4. 30 ml/kg kristalloid

6 saat içersinde uygulanacaklar

1. MAB > 65mmHg için vazopressor
2. Sıvıya rağmen hipotansiyon laktat>4mmol/l
    1. SVB
    2. ScvO2

Sepsis ve Steroidler

"reinkarnasyon"

- Sağkalıma etkisi yok

Sprung CL, Caralis PV, Marcial EH, et al: The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock.
A prospective, controlled study. *N Engl J Med* 1984

Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, et al: A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987

- Septik şok, düşük doz (LDC) – rölatif adrenal yetersizlik

Bollaert PE, et al: Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1988; 26

Briegel J, et al: Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized, double-blind, single center study. *Crit Care Med* 1999

Annane D, et al: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002

- SSC – Sepsiste Sağkalım Kampanyası, klavuz önerileri

Dellinger P , et al: Surviving sepsis gyuidelines for the management of severe sepsis and septic shock Crit Care Med,2004

- CORTICUS çalışması

Sprung CL, et al: The CORTICUS randomized, double blind, placebo controlled double-blind study of hydrocortisone therapy in patients with septic shock. NEJM 2008.

Annals of Intensive Care
a SpringerOpen Journal

REVIEW Open Access

Corticosteroids for severe sepsis: an evidence-based guide for physicians

Djillali Annane

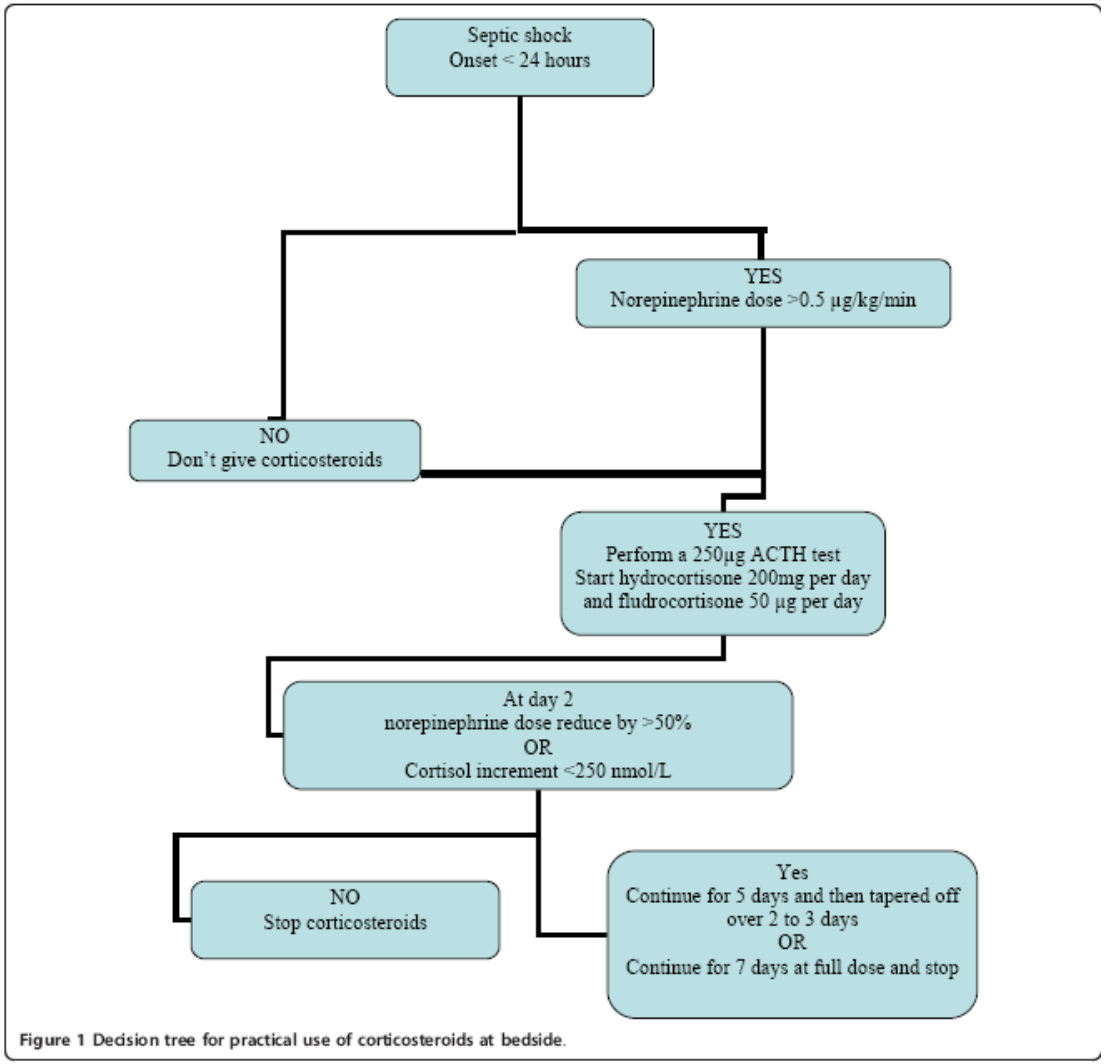


Figure 1 Decision tree for practical use of corticosteroids at bedside.

CORTICUS sonuçları

Sprung et al, N Engl J Med 2008 ***358****:111*

- ***Etki yok*** 28 günlük mortalite – tüm hasta grupları ve belirlenmiş alt gruplarda

- ***Etki yok*** şoktan çıkış oranında – tüm hasta grupları ve belirlenmiş alt gruplarda

- ***Etki var*** şoktan çıkış süresinde
  Enfeksiyonla ilgili anlamlı bir problem yok

Beale *et al. Critical Care* 2010, **14**:R102
http://ccforum.com/content/14/3/R102

CRITICAL CARE

RESEARCH Open Access

Global utilization of low-dose corticosteroids in severe sepsis and septic shock: a report from the PROGRESS registry

Richard Beale*[1,2], Jonathan M Janes[3], Frank M Brunkhorst[4], Geoffrey Dobb[5], Mitchell M Levy[6], Greg S Martin[7], Graham Ramsay[8], Eliezer Silva[9], Charles L Sprung[10], Benoit Vallet[11], Jean-Louis Vincent[12], Timothy M Costigan[3], Amy G Leishman[3], Mark D Williams[3] and Konrad Reinhart[4]

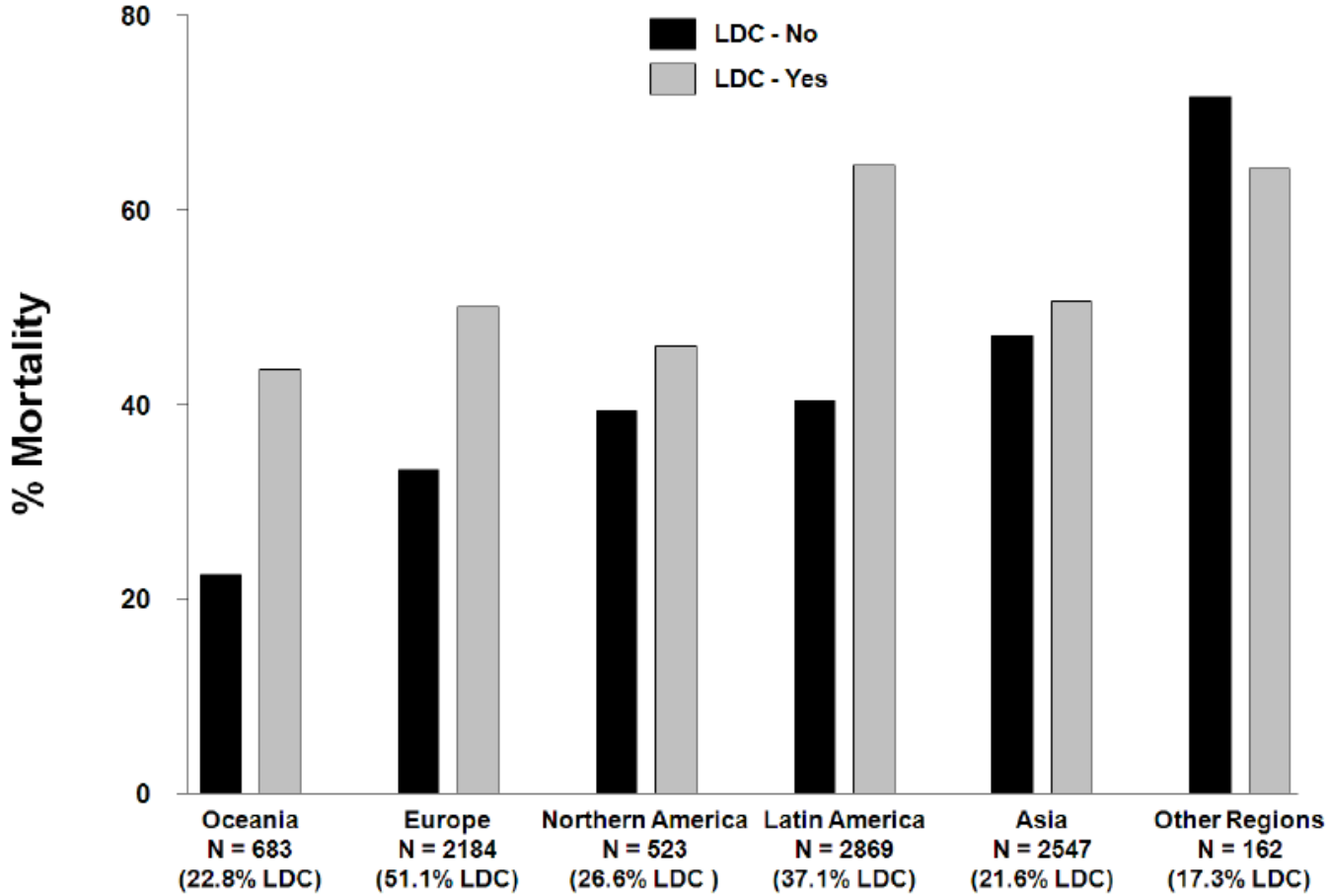


Figure 2 Comparison of within-region mortality. N, the number of patients within the region, and the % of LDC represents the percentage of low-dose corticosteroid use within the region.

Intensive Care Med (2012) 38:1946–1954
DOI 10.1007/s00134-012-2720-z

ORIGINAL

Brian Casserly
Herwig Gerlach
Gary S. Phillips
Stanley Lemeshow
John C. Marshall
Tiffany M. Osborn
Mitchell M. Levy

Low-dose steroids in adult septic shock: results of the Surviving Sepsis Campaign

- **Kampanya veri tabanı**
- **2005 – 2010 arası kayıtlı veriler**

Hospital mortality and administration of low-dose steroids using random-effects logistic regression models

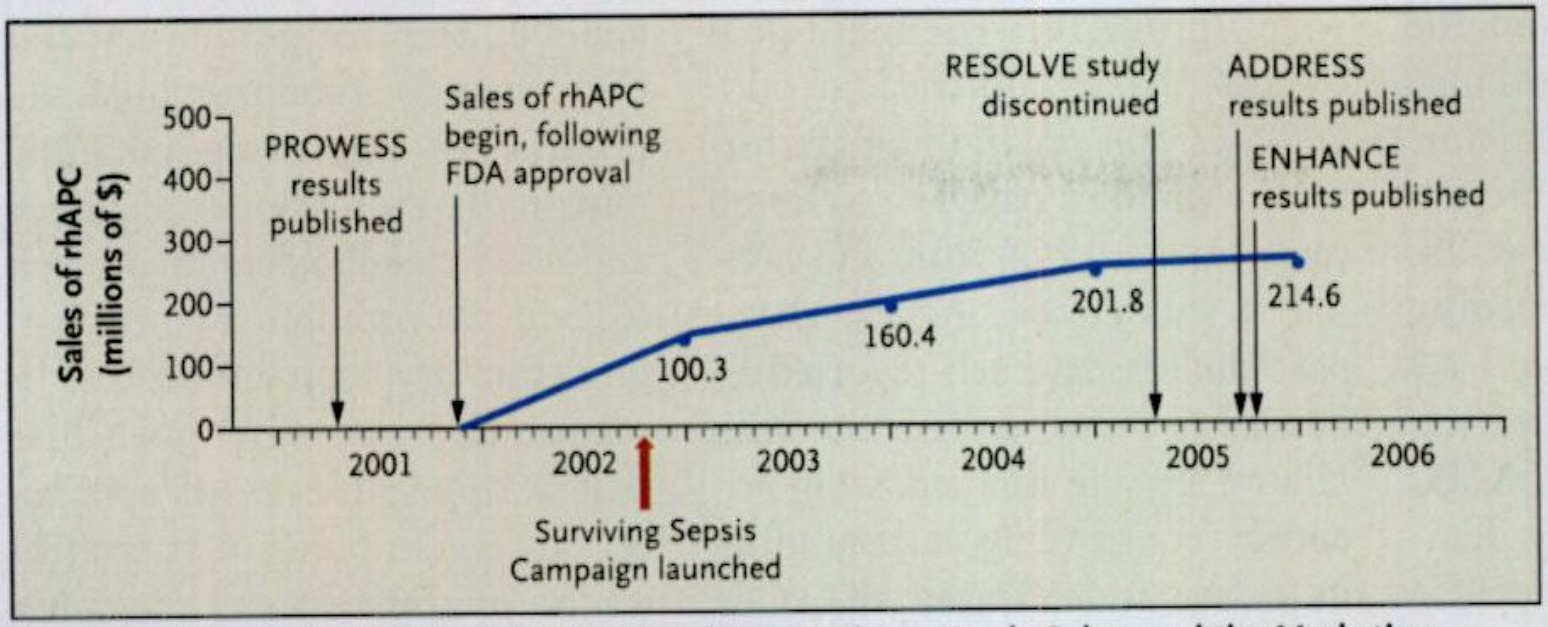
Group[a]	Mortality odds ratio[b,c]	95 % CI		p value[d]
Model 1				
Steroid administered	1.18	1.09	1.26	<0.001
Model 2				
Steroid administered <8 h	1.23	1.13	1.34	<0.001
Steroid administered in 8–24 h	1.05	0.95	1.15	0.365
Steroid administered >24 h	1.36	1.18	1.57	<0.001

Düşük doz kortikosteroid kullanımı artmış mortalite ile ilişkili

Kortikosteroidler – yeni klavuz (2013)

- Sıvı tedavisi ve vazopresor tedavisi ile hemodinamik stabilite kazanılmış hastalarda hidrokortizon önerilmiyor. Bu hedefe ulasılamıyorsa 200 mg/ gün hidrokortizon öneriliyor. (grade 2C).
- Hidrokortizon alacak hastalarda yanıt grubunu tespit icin ACTH testinin yapılması önerilmiyor.
- Vazopresör tedavisi kesilen hastalarda hidrokortizon azaltılmalıdır.
- Şok olmayan grupta kullanımı önerilmez
- Uygulamada kontinü infuzyon önerilmektedir.

recombinant activated protein C



Timeline of Controlled Trials of rhAPC, Regulatory Actions, Yearly Sales, and the Marketing Initiative by Eli Lilly.

SSC - yüksek ölüm riski taşıyan sepsise bağlı organ disfonksiyonlu hasta APACHE II > 25

•Piyasadan geri çekildi

Evaluating the use of recombinant human activated protein C in adult severe sepsis: Results of the Surviving Sepsis Campaign*

Brian Casserly, MD; Herwig Gerlach, MD, PhD; Gary S. Phillips, MAS; John C. Marshall, MD; Stanley Lemeshow, PhD; Mitchell M. Levy, MD

Crit Care Med 2012; 40:1417–1426

- **Kampanya veri tabanı**
- **2005 – 2008 arası kayıtlı veriler**

aPC nin sağkalıma etkisi

Table 3. Hospital mortality and the administration of recombinant human activated protein C using random-effects logistic regression on recombinant human activated protein C

Group[a]	Mortality Odds Ratio[b,c]	95% Confidence Interval	p^d	p^e
rhAPC administered	0.76	0.66–0.86	<.001	Not applicable
rhAPC administered ⩽24 hrs	0.71	0.60–0.84	<.001	0.068
rhAPC administered >24 hrs	0.95	0.72–1.26	.737	

Hastane mortalitesi üzerinde anlamlı azaltıcı etkisi mevcut

Kan Şekerinin Kontrolu

- 80 – 110 mg/dl tedavide en uygun aralık (mortalite %8 den %4.6 ya düşüyor)

  Van den Berghe et al. 2001

- < 150 mg/dl (Hipoglisemi riski , risk vs yarar)

  Dellinger RP et al. SSC 2008

The Glucocontrol çalışması

Preiser JC et al. Intensive Care Med 2009

- 80 – 110 mg/dl vs 140 -160 mg/dl, karışık SICU/MICU hasta grubu
- 1101 hst (3500 hst. yerine – hipoglisemi endişesi)
- SKK grubunda hipoglisemi oranı %8.6 – Kontrol grubunda %2.4
- SKK grubunda mortalite (17% ve 32.6% hipoglisemik kohort) kontrol grubunda (15.2% ve 50% hipoglisemik kohort)

The NICE-SUGAR çalışması

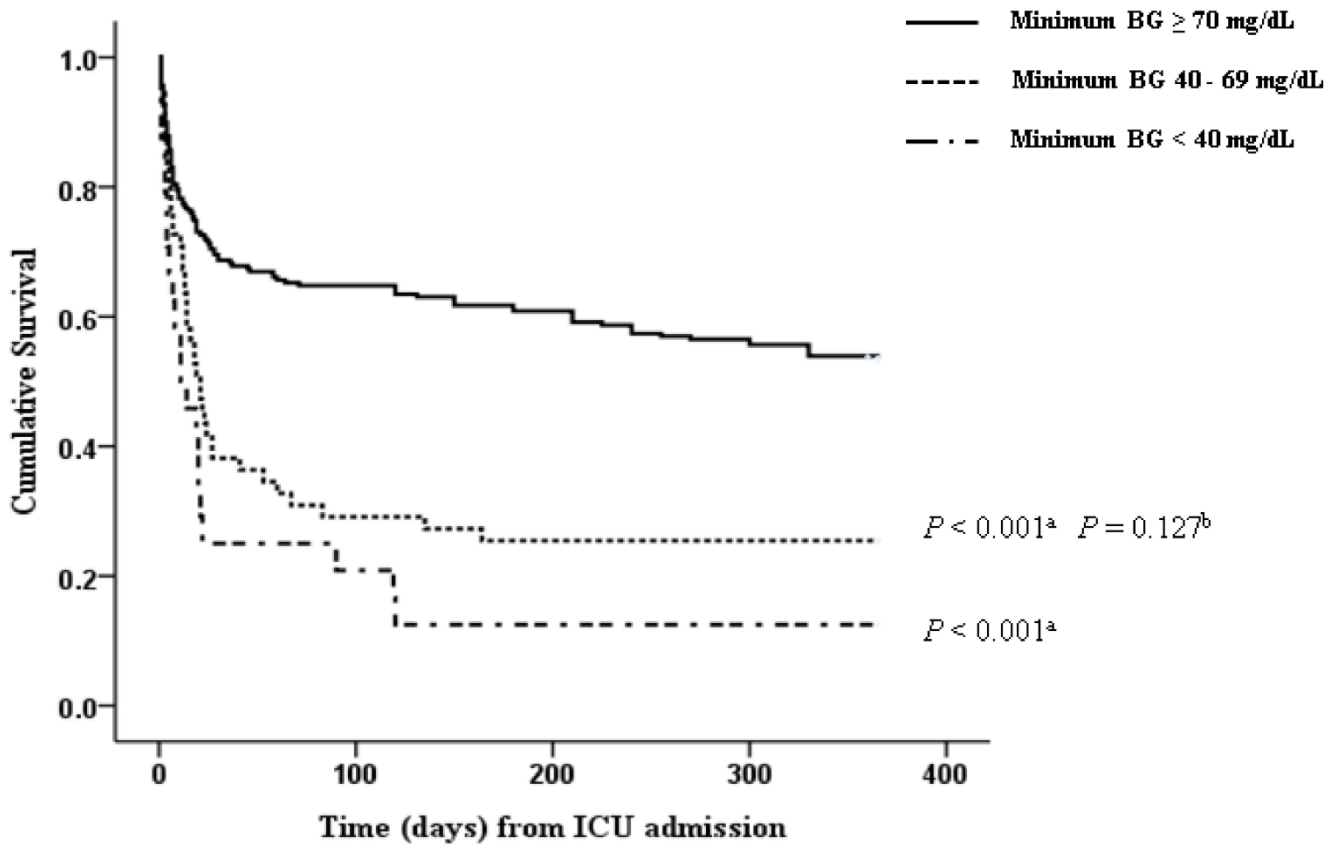
Finfer S. et al NEJM 2009

- 80-110mg/dl vs < 180 mg/dl karışık hst. grubu.
- 90 günlük mortalite; SKK grubunda %27.5, kontrol grubunda %24.9
- Hipoglisemi oranı; SKK grubunda %6.8, kontrol grubunda %0.5
- *Finfer S. et al NEJM 2012* *mortalite*
  - *Hipoglisemi görülmeyen hst. %23.5*
  - *Orta derece hipoglisemi görülen hst. %28.5*
  - *Ciddi hipoglisemi görülen hst. %35.4*

Mild hypoglycemia is independently associated with increased risk of mortality in patients with sepsis: a three-year retrospective observational study

Sunghoon Park; Dong-Gyu Kim; Gee Young Suh; Jun Goo Kang; Young-Su Ju; Yong-Jae Lee; Ji Young Park; Seok Won Lee; Ki-Suck Jung

***Critical Care* 2012, 16:R189**



Kan şekeri kontrolü – yeni klavuz

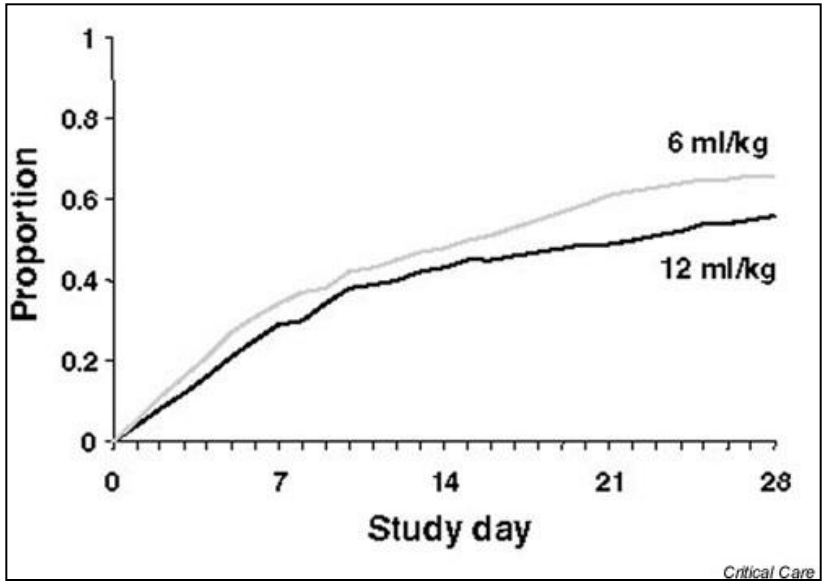
- Protokolize yaklaşım öneriliyor. İki kez > 180 mg/dl ölçümü sonrası insulin – Hedef kan şekerinin

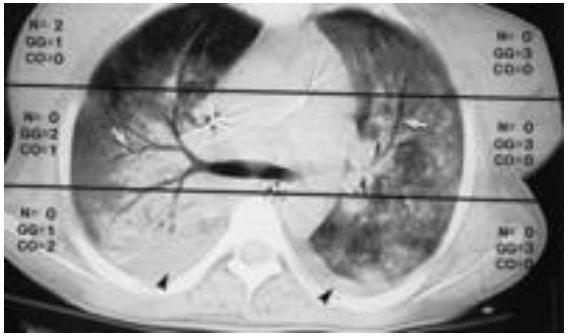
  < 180mg/dl olması
- 1-2 saatte bir ölçüm- stabil olana kadar – sonrası 4 saatte bir ölçüm
- Kapiller ölçüm sonuçlarına dikkatli yaklaşım

Yapay solunum – koruyucu stratejiler yüksek havayolu basınçlarından kaçınmak, düşük tidal volüm

PaP < 30 cmH2O

- Sepsiste ALI/ARDS görülme oranı - % 25 – 42





•Düşük tidal volüm
•PEEP
•Açma manevraları (recruitment)

Low tidal volume in ALI/ARDS

NIH- The ARDS network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for ALI and ARDS. *N Engl J Med 2000.*

Mekanik ventilasyon onerileri – yeni klavuz

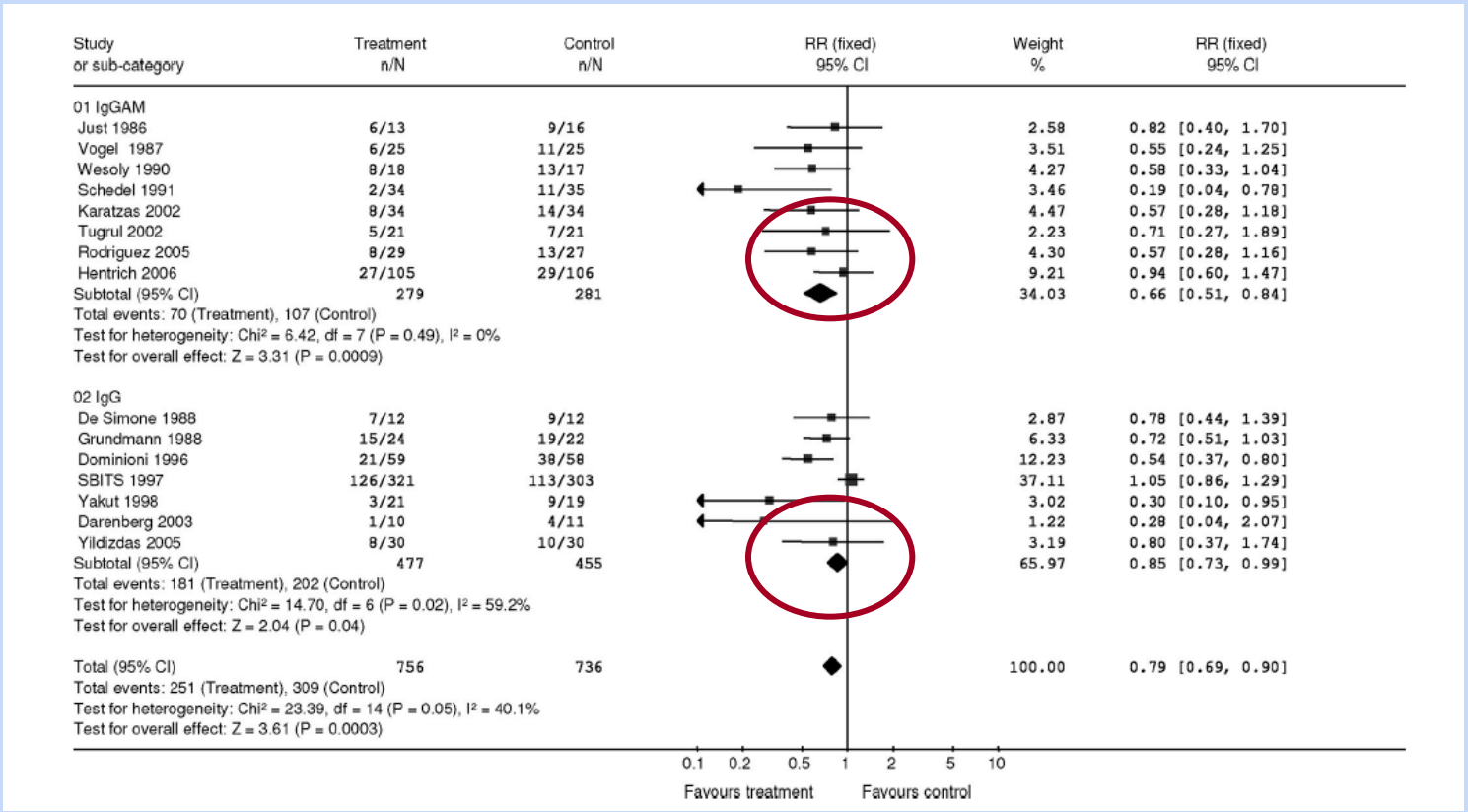
- Tidal volum 6 ml/kg, tepe basıncınınn <30 cmH2O ve düşük olmayan PEEP uygulanması (1B)
- Açma manevralarının uygulanması (*recruitment maneuvers*)
- Ciddi ARDS tablosunda merkezın uygulama pratiğine göre prone pozisyon
- Baş 45 derece yukarı pozisyonda mekanik ventilasyon uygulaması

Diğer Tedaviler ; yeni klavuz önerileri (2013)

- Sedasyon, analjezi
- Ekstrakorporeal stratejiler
  - Plasmaferez
  - Renal replasman tedavileri –intermittan hemodiyaliz
- Metabolik destek – nütrisyon (enteral, iv – zaman)
- Derin ven tromboz profilaksisi
- Stres ülser profilaksisi

Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock*

K. Georg Kreymann, MD; Geraldine de Heer, MD; Axel Nierhaus, MD; Stefan Kluge, MD



Crit Care Med 2007 Vol. 35, No. 12

Ağır sepsis ve septik şokta ölüm

Kritik hasta - şok

- Uygun ab
- Sıvı, destek ted
- Odak eliminasyonu

Organ disfonksiyonları

- İyileşme mekanizması
- Geri dönüşümlü

İyileşmeyi etkileyen

- Kognitive fonksiyonlar **(delirium)**
- Motor fonksiyonlar **(Polinöropati)**

İYİLEŞME ve KLİNİK SONUÇ

BEYİN ve SEPSİS

Activation of brain signaling

❖Brain cells
❖Endothelium
❖Blood Brain Barrier

Neuro-immunomodulation

❖The HPA axis
❖Sympathic nervous system
❖Cholinergic anti-inflammatory pathway

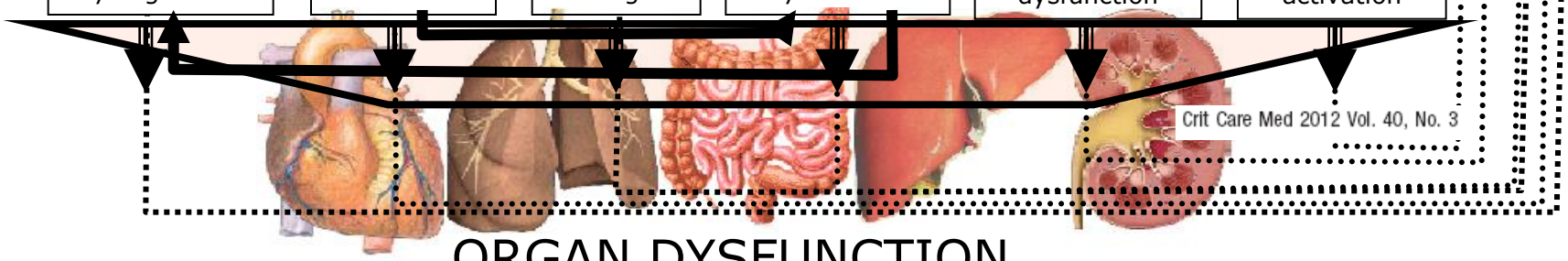
Infection

Inflammation

Akut Beyin Disfonksiyonu

"HOST RESPONSE"

Immune dysregulation | Hormonal alterations | Metabolic changes | Mitochondrial dysfunction | Microvascular dysfunction | Coagulation activation



Crit Care Med 2012 Vol. 40, No. 3

ORGAN DYSFUNCTION

Sonuç;

1. Kortikosteroidler – sıvı ve vazopresöre yanıt vermeyen hastada şok süresi açısından anlamlı olabilir
2. aPC (Xigris) – öldü
3. Hipoglisemiye dikkat
4. IVIG – zararsız, ama pahalı

   yararlı mı? onerilmiyor.
5. Temel tedavi – sürecin yönetimi

Intravenous immunoglobulins prevent the breakdown of the blood-brain barrier in experimentally induced sepsis

Figen Esen, MD; Evren Senturk, MD; Perihan E. Ozcan, MD; Bulent Ahishali, MD; Nadir Arican, MD; Nurcan Orhan; Oguzhan Ekizoglu, MD; Mutlu Kucuk, PhD; Mehmet Kaya, PhD

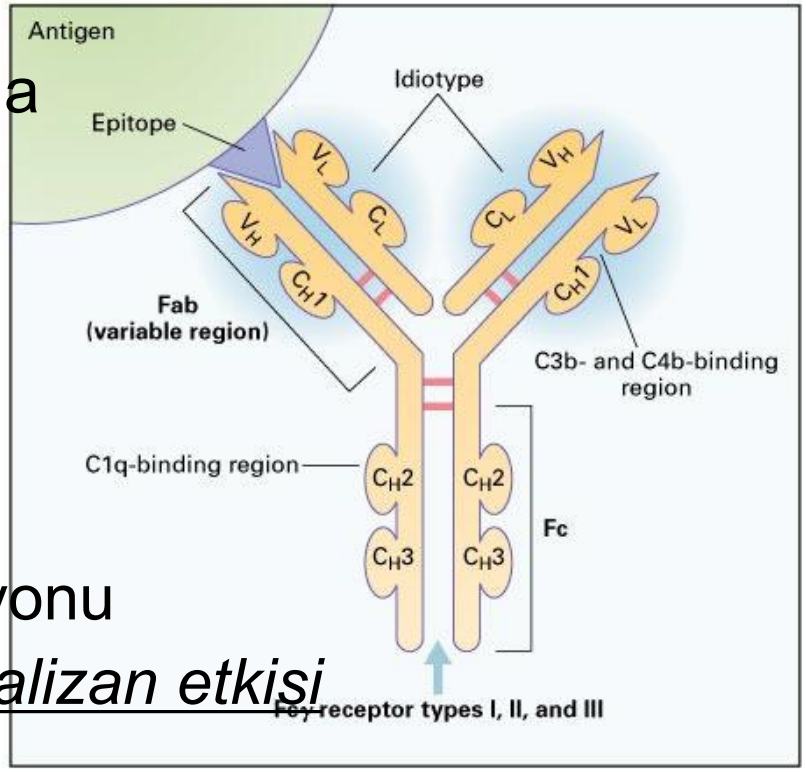
Crit Care Med 2012 Vol. 40, No. 3

Daha az hasar, daha iyi kognitif fonksiyonlar, daha az davranişşal bozukluklar

alterations in the endothelial tight junctions of capillaries - **blockade of the trancellular pathway**

Sepsiste neden IVIG verelim?

1. Gram (-)bakterilere karşı yüksek antikor titreleri
2. Azalmış immün fonksiyonlarda
   - ☐ Opsonik aktivite
   - ☐ Kompleman aktivasyonu
   - ☐ Bakteri ölümü
3. Sitokin kaskad modülasyonu
4. Antibiyotiklerle sinerjistik etki
5. Kompleman sistem modülasyonu
6. *Endotoksin ve exotoksin nötralizan etkisi*



Special Article

Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008*

R. Phillip Dellinger, MD; Mitchell M. Levy, MD; Jean M. Carlet, MD; Julian Bion, MD; Margaret M. Parker, MD; Roman Jaeschke, MD; Konrad Reinhart, MD; Derek C. Angus, MD, MPH; Christian Brun-Buisson, MD; Richard Beale, MD; Thierry Calandra, MD, PhD; Jean-Francois Dhainaut, MD; Herwig Gerlach, MD; Maurene Harvey, RN; John J. Marini, MD; John Marshall, MD; Marco Ranieri, MD; Graham Ramsay, MD; Jonathan Sevransky, MD; B. Taylor Thompson, MD; Sean Townsend, MD; Jeffrey S. Vender, MD; Janice L. Zimmerman, MD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD; for the International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee

O. Intravenous Immunoglobulin

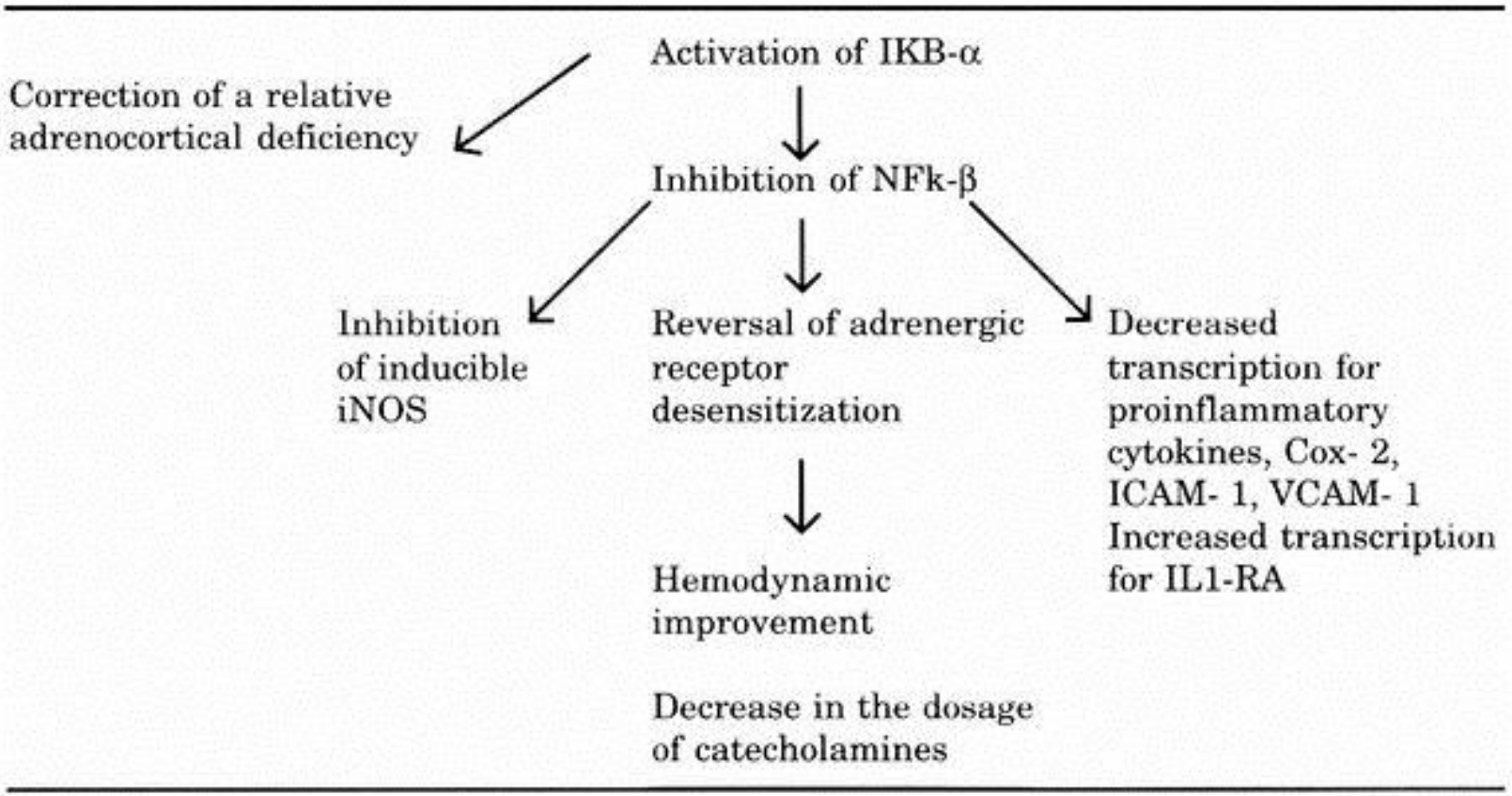
1. We suggest that immunoglobulin be considered in children with severe sepsis (grade 2C).

Administration of polyclonal intravenous immunoglobulin has been reported to reduce mortality rate and is a promising adjuvant in the treatment of sepsis and septic shock in neonates. A recent randomized controlled study of polyclonal immunoglobulin in pediatric sepsis syndrome patients (n = 100) showed a significant reduction in mortality and LOS and less progress to complications, especially disseminated intravascular coagulation (335).

published in: Critical Care Medicine 2008; 36:296-327

	Annane	CORTICUS
Severity of illness	+ + + +	+ +
Duration of shock	≤ 8 hr	≤ 72 hr
Degree of hypotension	+ + + +	+ +
Potential for selection bias	Unlikely	yes

Septik şokta kortikosteroidlerin potansiyel etkileri



Carlet J. *From mega to more reasonable doses of corticosteroids. Crit Care Med 27:4,1999*

Annane çalışması

Annane D, et al: JAMA 2002

- ***Hipotez;***

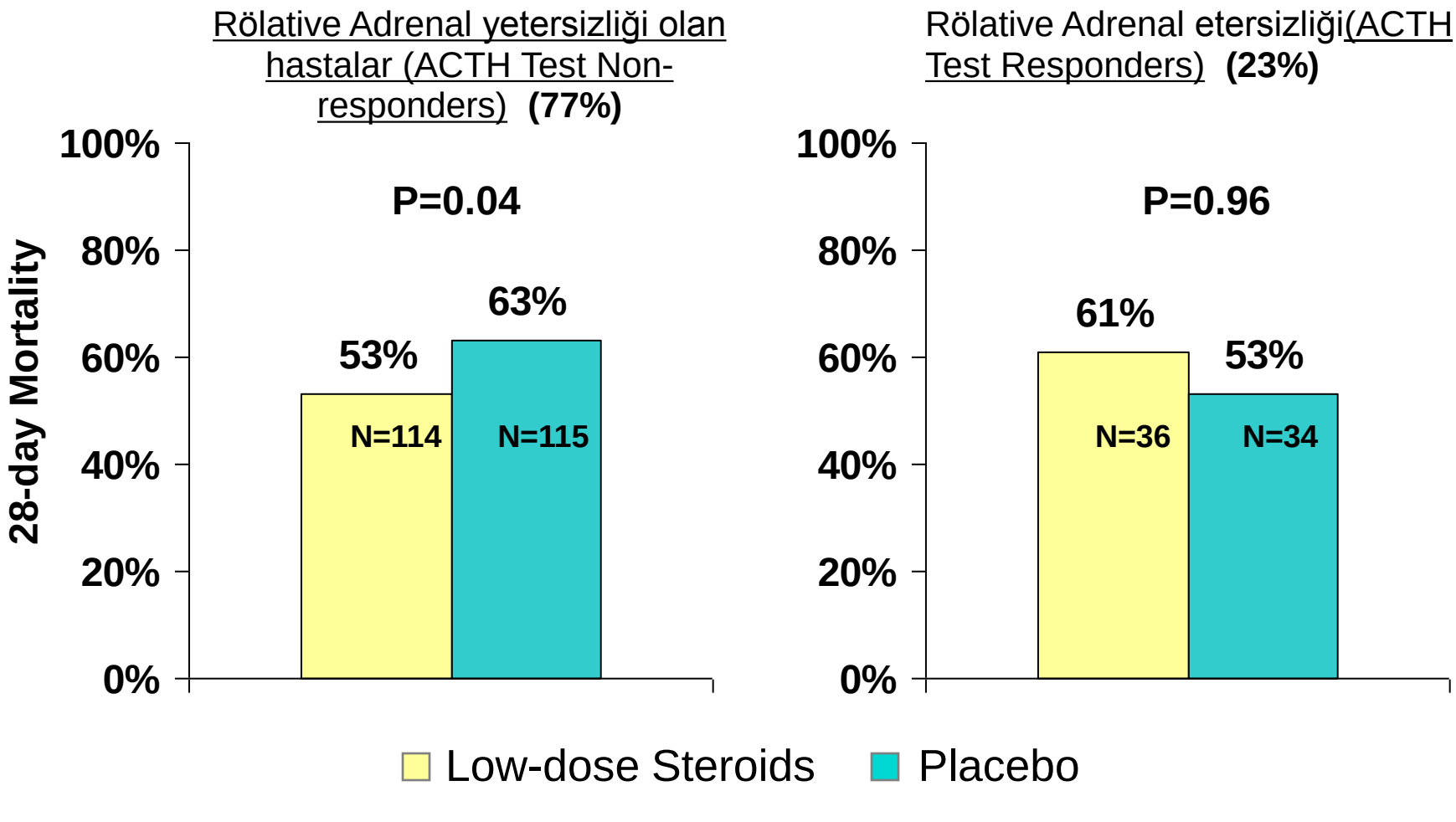
  Septik şokta rölatif adrenal yetersizlik vardır. Hidrokortizon sağkalımı arttırır.

- ***Hidrokortizon şeması;***

  Hidrokortizon 50 mg IV bolus/ 6 saat ve Fludrocortisone 50 ugr tbl/gün , 7 gün süre ile

  300 erişkin septik şok vakası

- ***Klavuza girecek ne bulundu***?


Rölative Adrenal yetersizliği olan hastalar (ACTH Test Non-responders) (77%)
Rölative Adrenal etersizliği(ACTH Test Responders) (23%)
28-day Mortality
100%
80%
60%
40%
20%
0%
P=0.04
P=0.96
53%
63%
61%
53%
N=114
N=115
N=36
N=34
Low-dose Steroids
Placebo

Cevaplanmamış sorular?

1. Şokun olmadığı grup hastada da faydalı mı?
2. Şokta olan grupta faydalı mı?
3. Erken mi, geç mi?
4. Optimal doz – bolus mu, kontinü mü?
5. Tedavi süresi ?
6. Mineralokortikoid eklenmeli mi?

Tavsiye

1. Vazopressör bağımlı veya refrakter septik şok
2. Daha önce steroid kullanan hasta
3. Her septik şok vakası - tartışmalı

Annane ve Minneci metaanalizleri

Hastalık daha az ciddi – zararlı

Hastalık çok ciddi _ yararlı

Ciddiyet derecesi ile şok geri dönüşümü arası ilişki yok

Marik ve Sligl metaanalizleri

Sadece septik şok vakalarını dahil eden çalışmalar

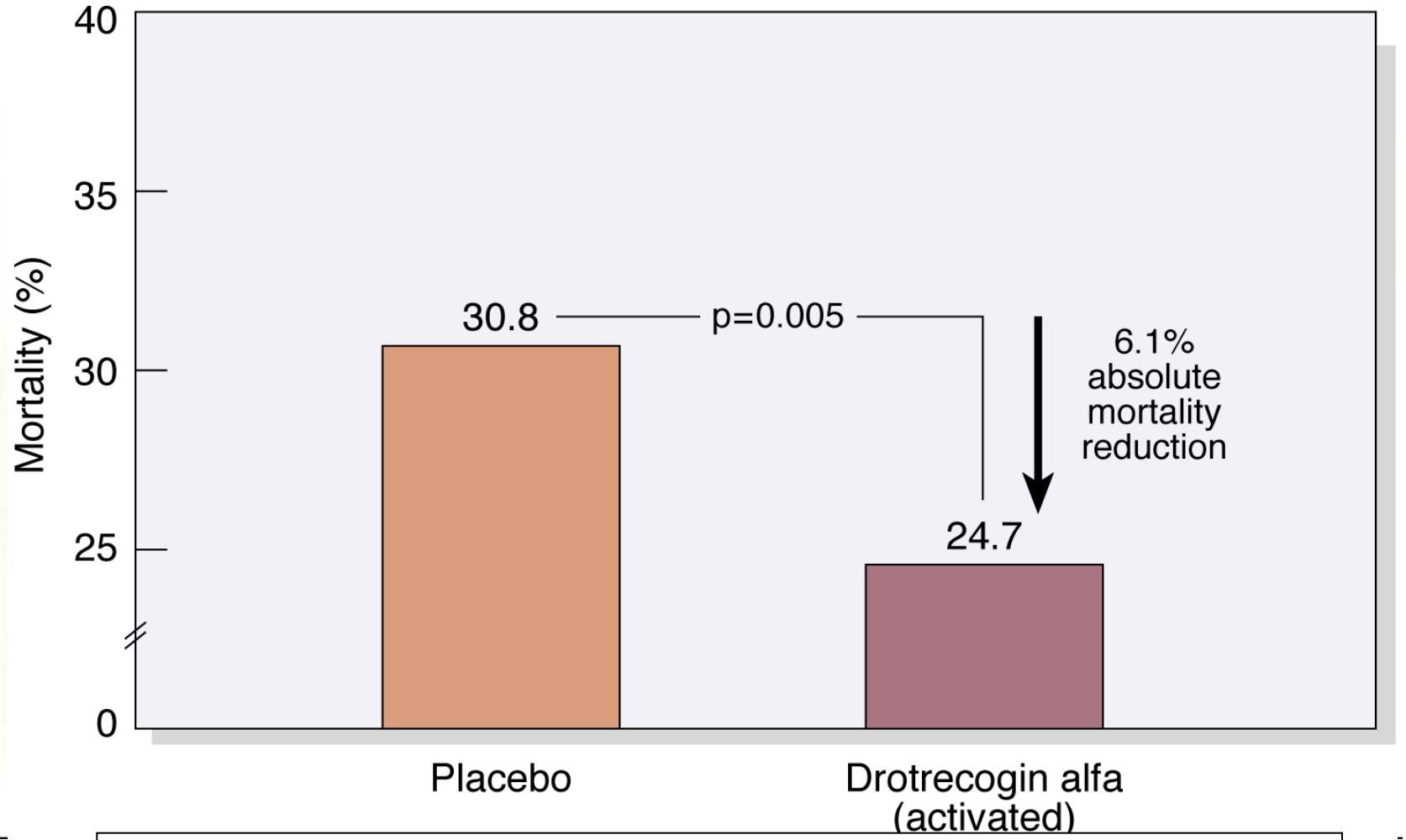
Mortaliteye etki yok

Şok geri dönüşümüne etkili

CORTICUS ÇALIŞMASI – ŞOK a etkili MORTALİTE ye etkisiz

‘ birkaç fazladan vazopresörlü gün??????’

recombinant human activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS)

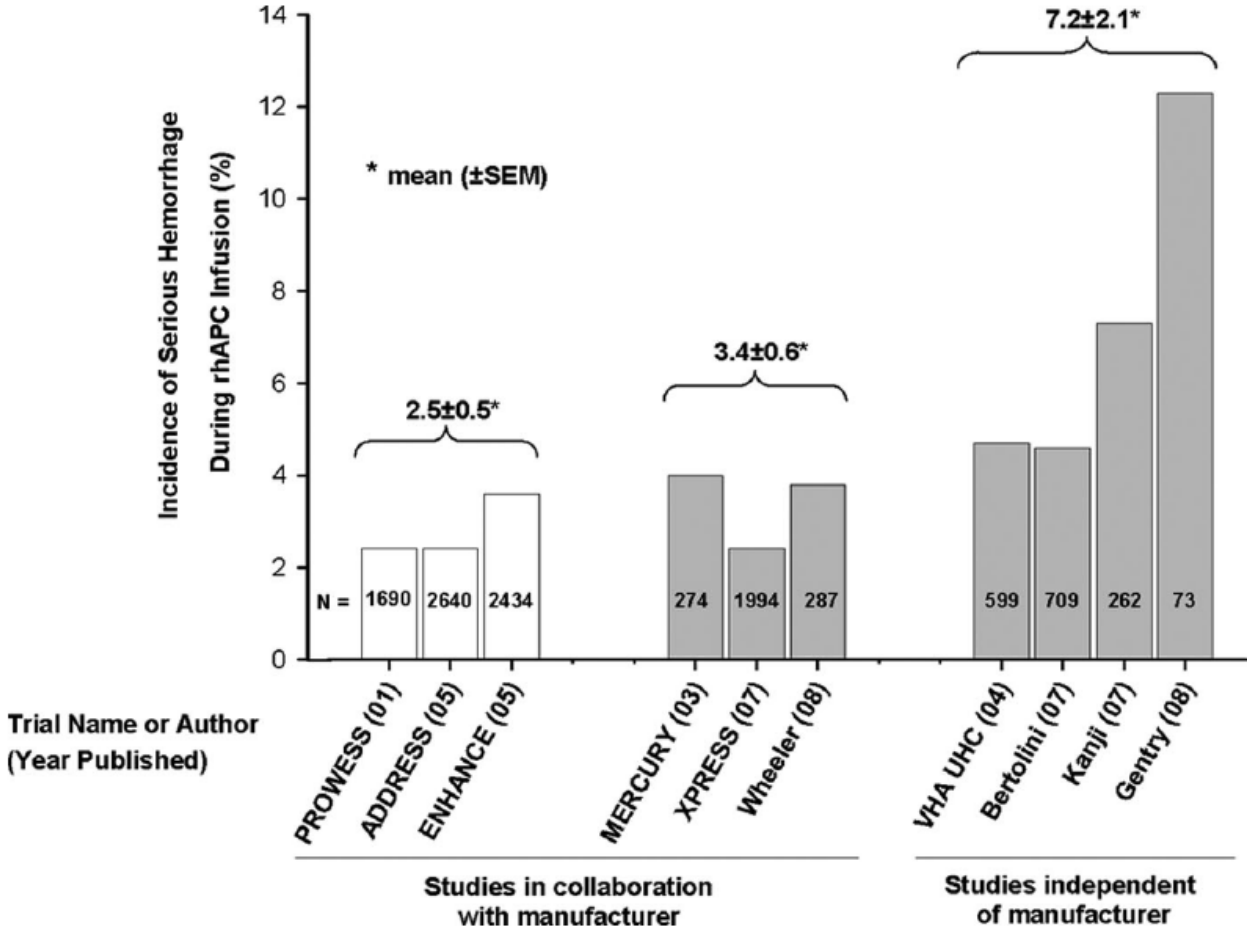


FDA onayı – APACHE II > 25 yüksek risk

Recombinant human activated protein C, package labeling, and hemorrhage risks*

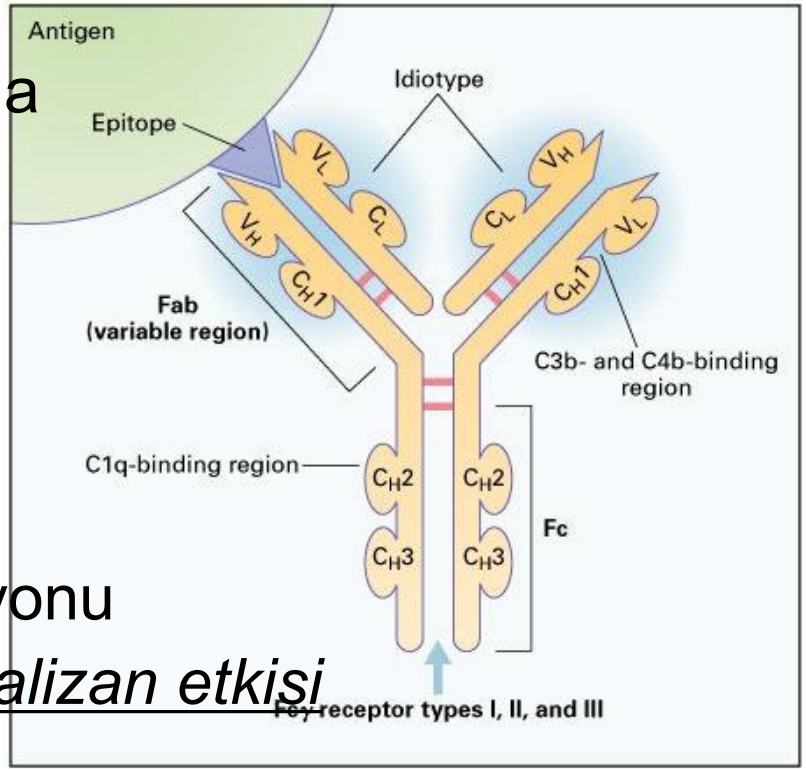
Daniel A. Sweeney, Charles Natanson, Peter Q. Eichacker

Crit Care Med 2009 Vol. 37, No. 1



Sepsiste neden IVIG verelim?

1. Gram (-)bakterilere karşı yüksek antikor titreleri
2. Azalmış immün fonksiyonlarda
   - ☐ Opsonik aktivite
   - ☐ Kompleman aktivasyonu
   - ☐ Bakteri ölümü
3. Sitokin kaskad modülasyonu
4. Antibiyotiklerle sinerjistik etki
5. Kompleman sistem modülasyonu
6. *Endotoksin ve exotoksin nötralizan etkisi*



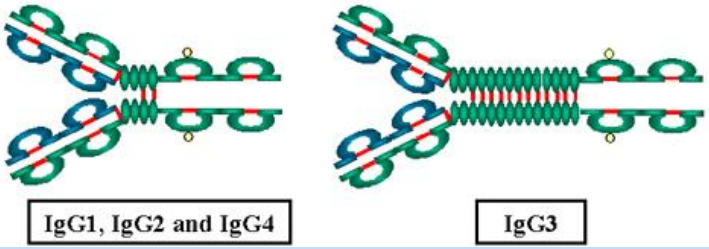
Serum İmmunoglobulinleri ve İmmunoglobulin Preparatları

	IgG	IgA	IgM
Molecular Weight (kDa)	150	160	970
Concentration (mg/100 ml)	1320	350	150
Concentration in %	73 %	19 %	8 %
IVIG (out of Cohn fraction II)	> 98 %	< 2 %	-
Pentaglobin® (out of Cohn fraction III)	76 %	12 %	12 %
Pentaglobin® (mg/100 ml)	3800	600	600

Pentameric form – süper etki

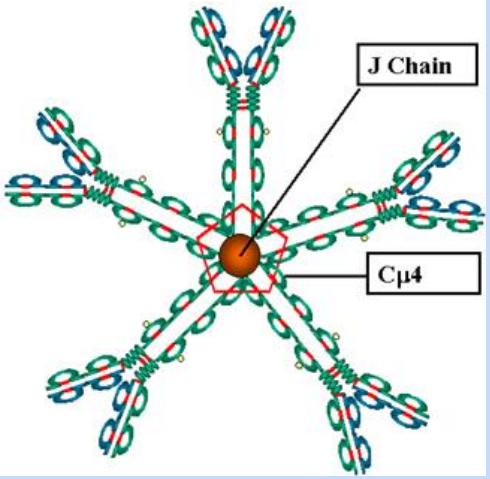
IgG

- Structure
  - Monomer (7S)



IgM

- Structure
  - Pentamer (19S)
  - Extra domain (C_{H4})
  - J chain



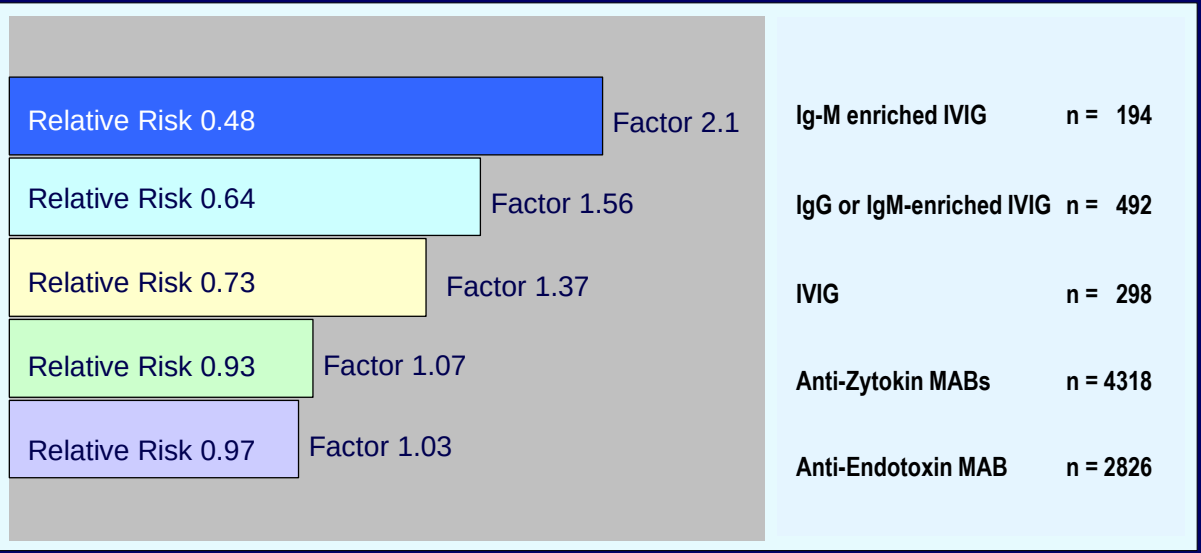
- Toksin nötralizasyonu ve bakteryel aglütinasyon
- Kompleman fiksasyonu ve opsonizasyonun artışı

Garbett ND 1989 Clin exp. Immunol
Rieben R 1999 Blood

Cochrane meta analysis 2005, Alejandria MM

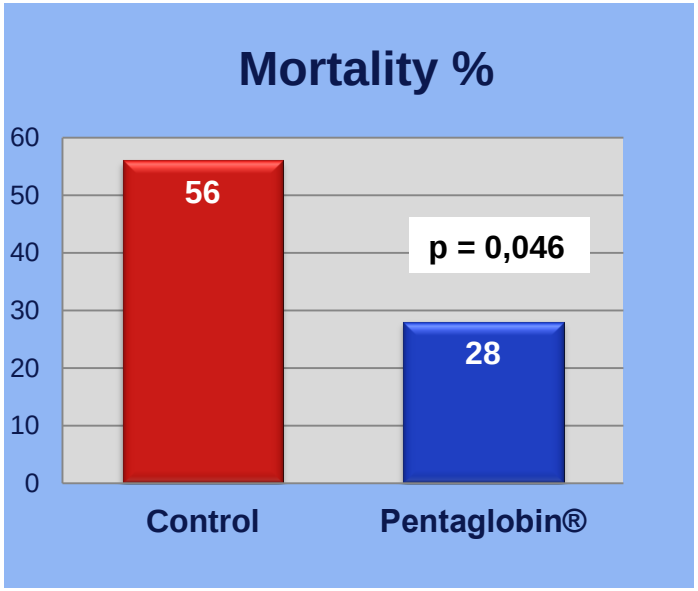
Cochrane Review
The Cochrane Library, update 2005
(the Cochrane Library, Issue 3, 2005. Oxford: Update Software)
Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock

Increase of Survival following Therapy



Intravenous polyclonal immunoglobulin administration to sepsis syndrome patients PEDIATRIC PATIENTS

EI-Nawawy et al. J Trop Pediatr , 2005



Pentaglobin® dosage:
8 ml/kg bw.,3 days

(1-24 aylık) Pentaglobin® kullanımı

- mortalitede anlamlı düşüş
- hastanede kalış süresinde anlamlı azalma
- daha az komplikasyon

SHOCK, Vol. 32

UNITY-ACQUIRED

Fab ...er,* Jacques Creteur,*

TABLE 3. **Characteristics of patients with and without hypo-IgG**

Characteristic	Normal IgG, n = 9	Hypo-IgG, n = 12
APACHE II score	17 ± 8	19 ± 6
SOFA score at admission	8 ± 4	9 ±3
Hematologic failure	3	2
Cardiovascular failure	7	12
Liver failure	1	1
Neurologic failure	1	5
Respiratory failure	3	5
Renal failure	3	6
Total protein, g/dL	5.5 ± 0.8	4.5 ± 0.8*
Albumin, g/dL	3.5 ± 1.1	2.0 ± 0.6*
Pao_2, mmHg	83.8 ± 25.6	122.8 ± 85.1
MV	5	9
ALI/ARDS	3	10†
Pao_2/Fio_2 lowest	222 ± 92	190 ± 101
Ventilator-free days	27 (26.0 – 28.0)	25 (1 – 27.0)
Vasopressor-free days	26 (26.0 – 27.0)	22 (0 – 26.0)‡
Renal support	2	3
ICU stay, days	9 (5.0 – 12.0)	4 (2.0 – 13.0)
Hospital stay, days	24 (13.0 – 35.0)	19 (3.0 – 32.0)
Mortality	0	6 (50%)*

*$P = 0.01$.
†$P = 0.02$.
‡$P = 0.03$.

- Daha az vazopresörlü gün
- Daha düşük mortalite

Nörolojik hastalıklarda intravenöz immunoglobulinler

- Guillain-Barre semdromu*
- Kronik inflamatuar polinöropati *
- Myastenia Gravis *
- Multifokal nöropati
- Alzheimer Hastalığı
- Travma, I/R hasarı, İnme ve Sepsis

* Kontrollü çalışmalarda kanıt

Intensive Care Med (1997) 23: 1144–1149
© Springer-Verlag 1997

ORIGINAL

M. Mohr
L. Englisch
A. Roth
H. Burchardi
S. Zielmann

Effects of early treatment with immunoglobulin on critical illness polyneuropathy following multiple organ failure and gram-negative sepsis

N= 33 Survivors of MOF

N=16 with Sepsis (48%)

N=7
with CIP (44%) / without Pentaglobin®

N=9
without CIP (56%)

N=1
without Pentaglobin®

N=8
with Pentaglobin®

SEPSİS e bağlı ENSEFALOPATİ

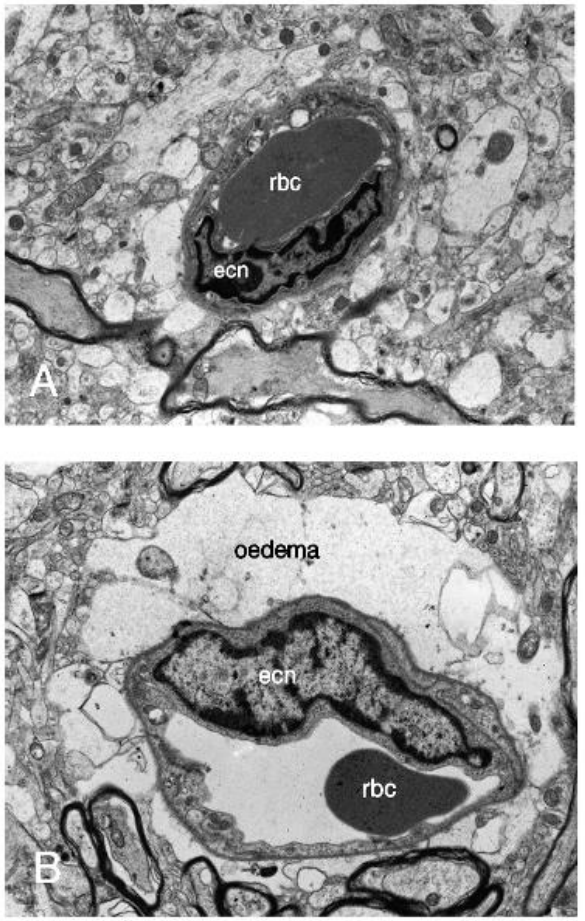
Elektron mikroskopisi bulguları-

Faecal peritonitis causes oedema and neuronal injury in pig cerebral cortex

PAPADOPOULOS MC, Clinical Science (1999)

Kan Beyin Bariyer Harabiyeti

- Perimikrovasküler ödem
- Astrosit endfoot detaşmanı
- Şişme



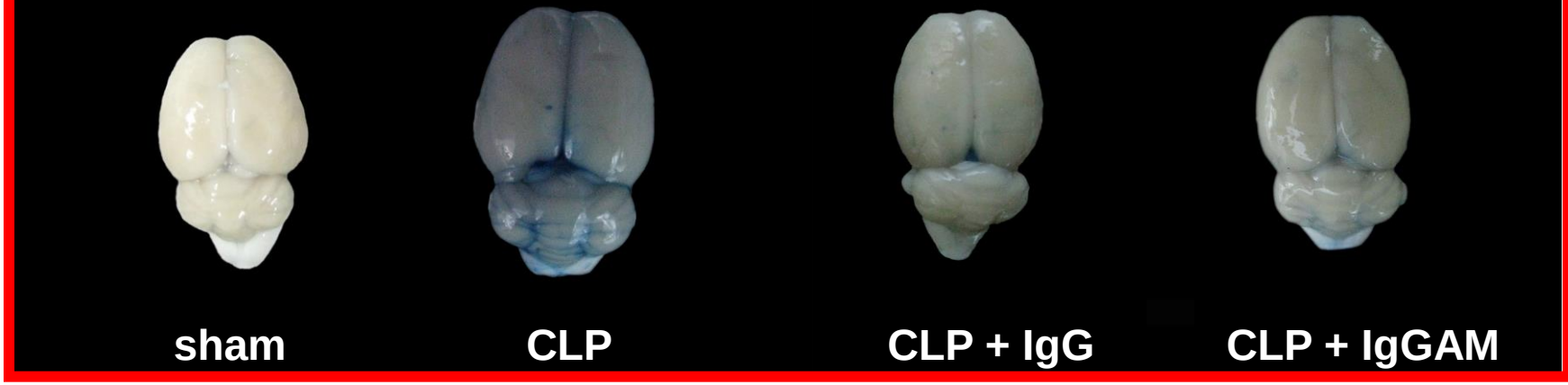
Electron micrographs of porcine frontal cortex

Intravenous immunoglobulins prevent the breakdown of the blood-brain barrier in experimentally induced sepsis

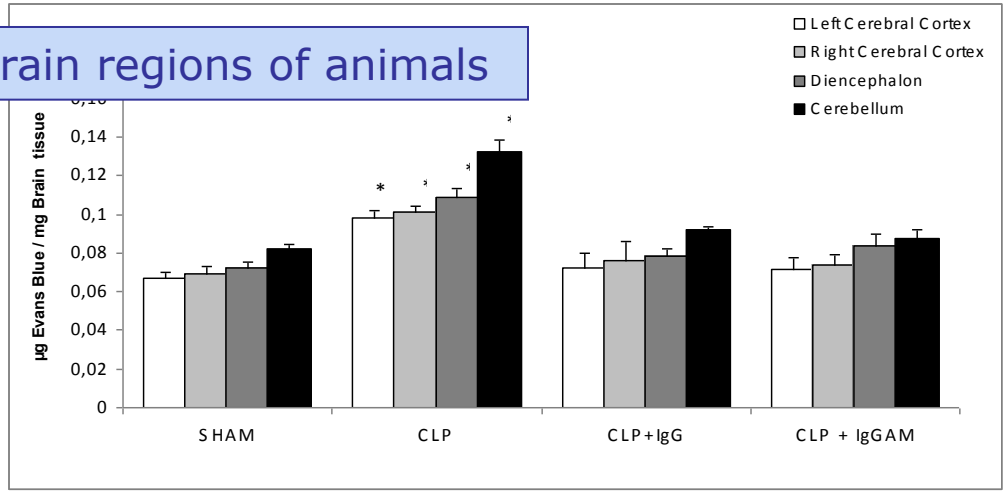
Figen Esen, MD; Evren Senturk, MD; Perihan E. Ozcan, MD; Bulent Ahishali, MD; Nadir Arican, MD; Nurcan Orhan; Oguzhan Ekizoglu, MD; Mutlu Kucuk, PhD; Mehmet Kaya, PhD

Crit Care Med 2012 Vol. 40, No. 3

Macroscopic dye extravasation 24 hours after CLP



dye content in the brain regions of animals



Esen F. CCM

Surviving Sepsis Campaign

- Other therapies - list