



A súlyos szépszis kimenetelét befolyásoló dysbiosis állapotok

Madách Krisztina

Semmelweis Egyetem, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika

Today, the half-life of medical knowledge is currently about 18-24 months, and it is projected that in about four years that half-life will be only 73 days.

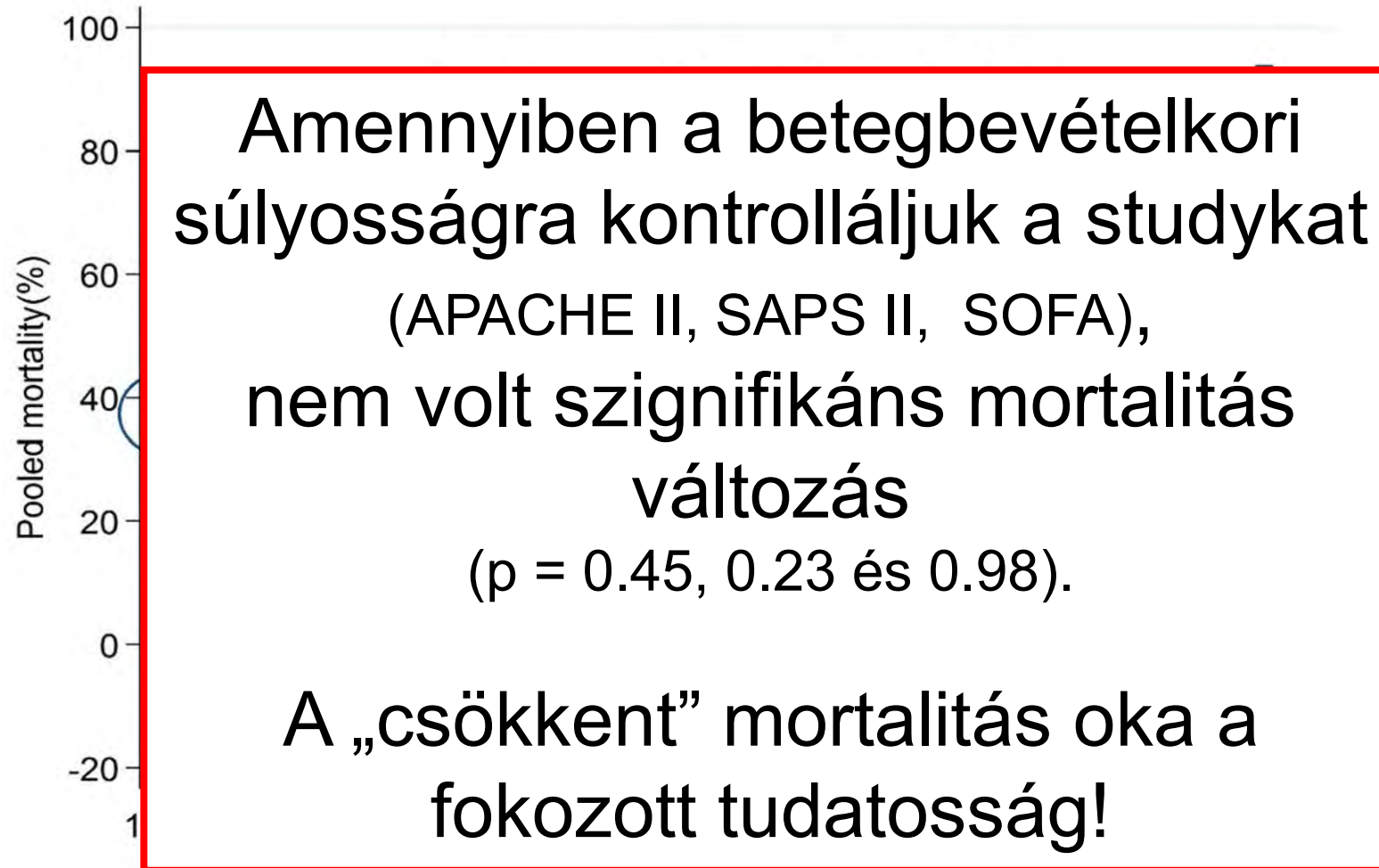
Martín-J. Sepúlveda

(vice president of Global Well-Being Services and Health Benefits for the IBM Corporation)

A molekuláris mikrobiológia forradalma olyan dolgokat láttat meg, melyekről fogalmunk sem volt

A 28-napos sepsis mortalitás alakulása a 2002–2016-os sepsis RCT-kben

(44 komoly minőségű, prospektív RCT, n=13315, első betegbevonás)



Alcsoport analízis: a sepsis terápiás intervenciók hatása a mortalitás relatív rizikójára (RR)

Type of study	Number of studies	Combined RR (95% CI)	<i>p</i> value	<i>I</i> ² **	<i>p</i> value for <i>I</i> ²
Early goal-directed therapy	3	0.985 (0.860, 1.127)	0.824	0.0%	0.686
Hemofiltration	2	1.149 (0.840, 1.573)	0.384	44.6%	0.179
Immunomodulation	18	0.996 (0.931, 1.066)	0.917	32.5%	0.090
Modulation of coagulation and inflammation	6	1.113 (1.019, 1.216)	0.018	0.07%	0.600 (activated rec.protein C (Xigris®))
Other interventions	7	0.912 (0.751, 1.106)*	0.531	80.3%	< 0.001
Plasmapheresis	1	0.995 (0.702, 1.410)	0.978		
Vasoactive drugs	4	0.916 (0.804, 1.044)	0.189	0.0%	0.447
Fluid resuscitation	3	1.019 (0.897, 1.159)	0.769	0.0%	0.593

*Random effects model was used

***I*² measures the statistical heterogeneity across the studies

SSC guidelines 2021
15 strong recommendations

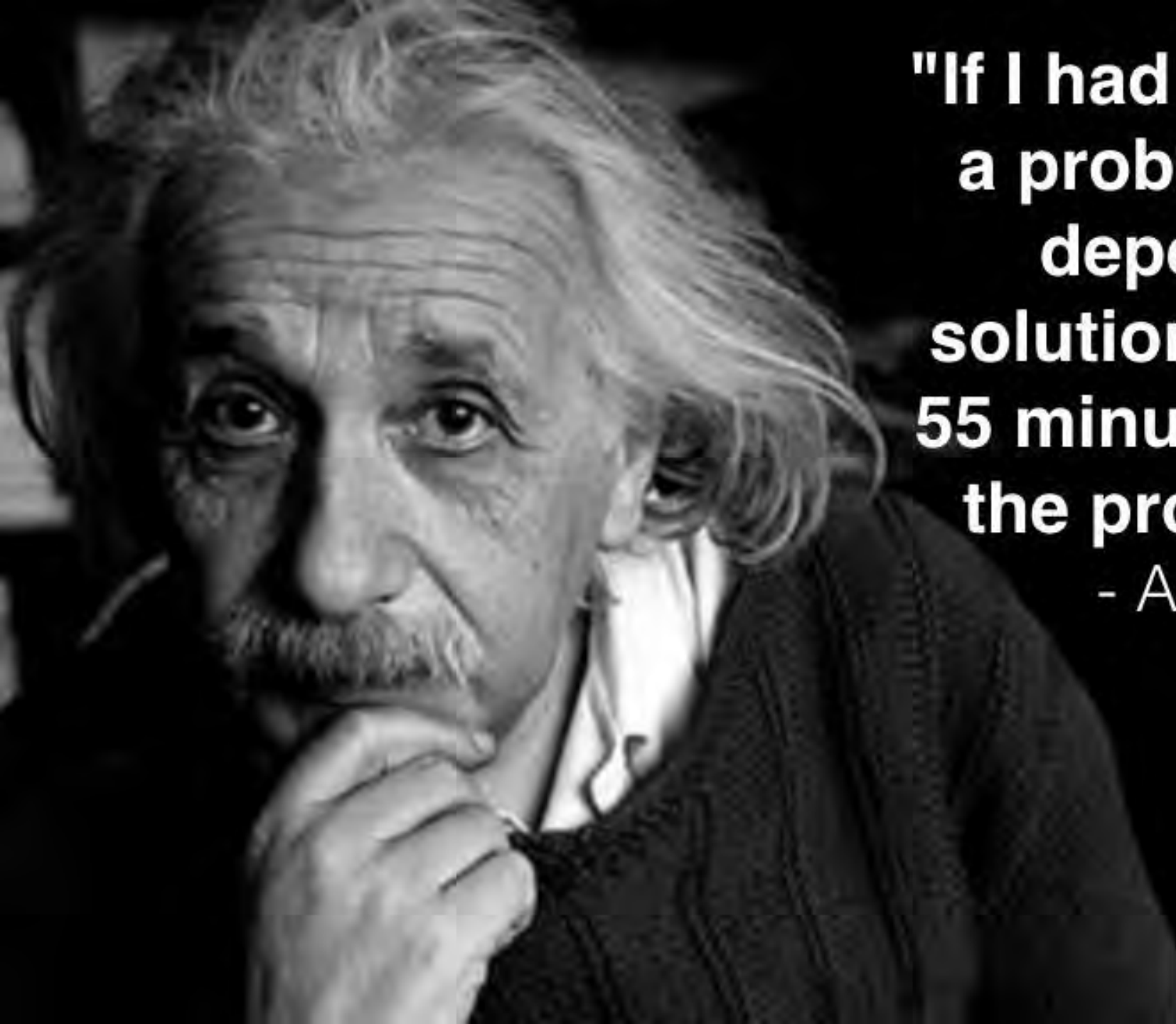
Amit az eddiggi evidencia tanított a sepsisről

Sokat tudunk a fertőzések kezeléséről

- A korai diagnózis alapvető és
- Az antimikrobiális \pm sebészeti góctalanítás hatékony

Amit még tanulunk a sepsis-sel kapcsolatban

- A „sepsis specifikus intervenciók” nem tudták szignifikáns mértékben javítani a mortalitást (sőt néha rontották azt)



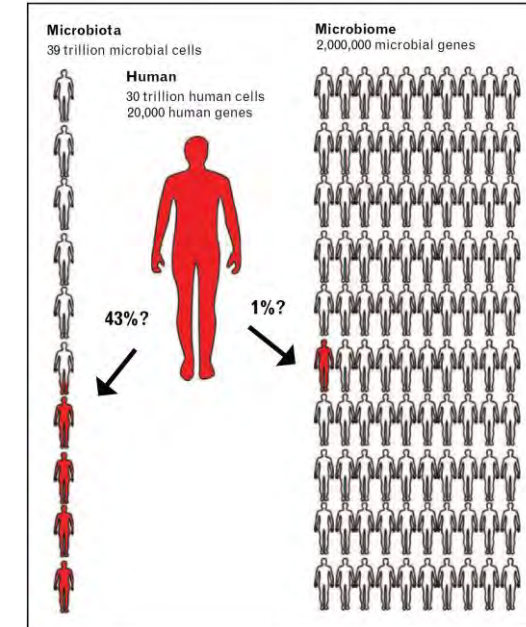
**"If I had an hour to solve
a problem and my life
depended on the
solution, I would spend
55 minutes to determine
the proper question."**

- Albert Einstein

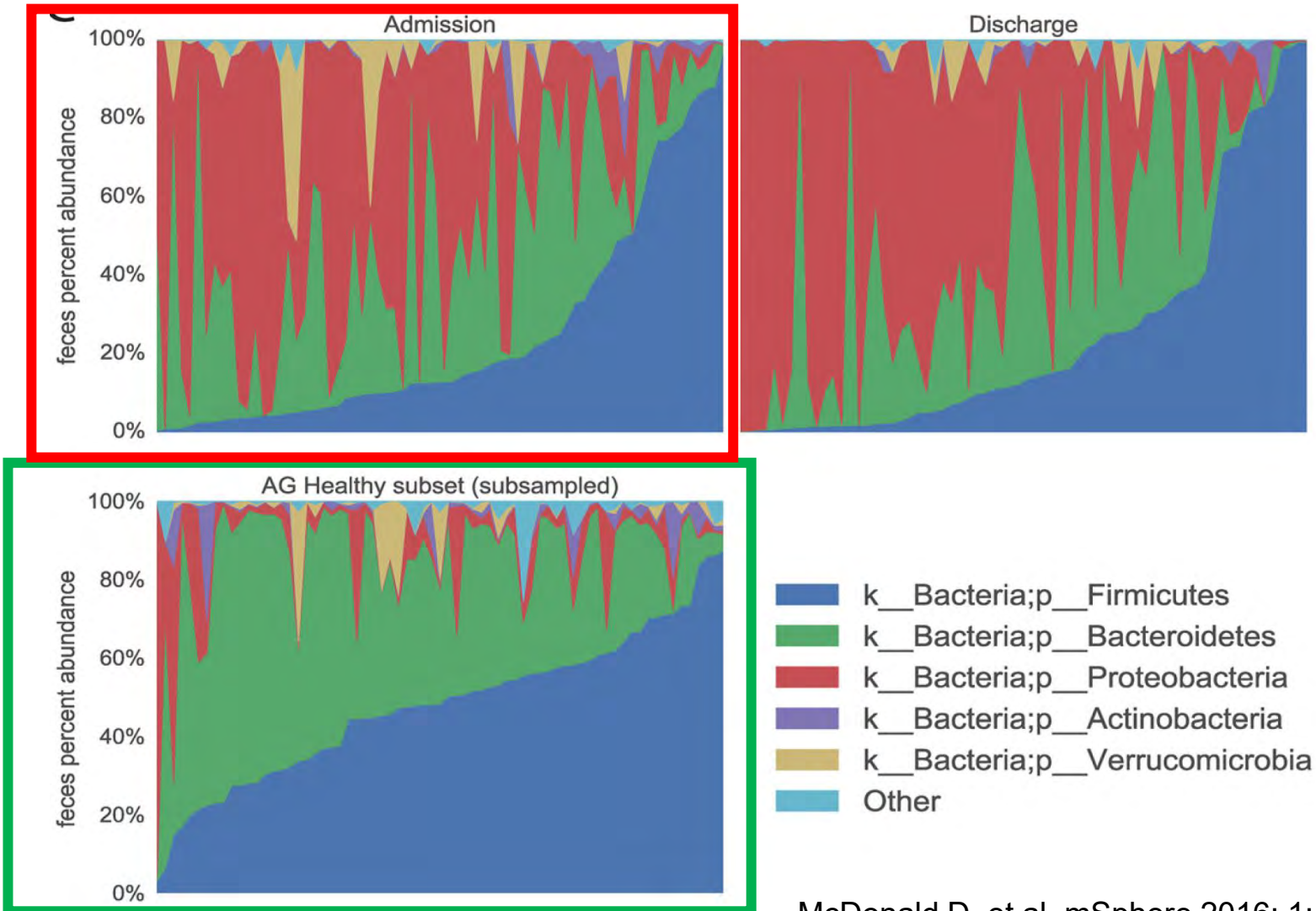
The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

Mervyn Singer, MD, FRCP; Clifford S. Deutschman, MD, MS; Christopher Warren Seymour, MD, MSc; Manu Shankar-Hari, MSc, MD, FFICM;

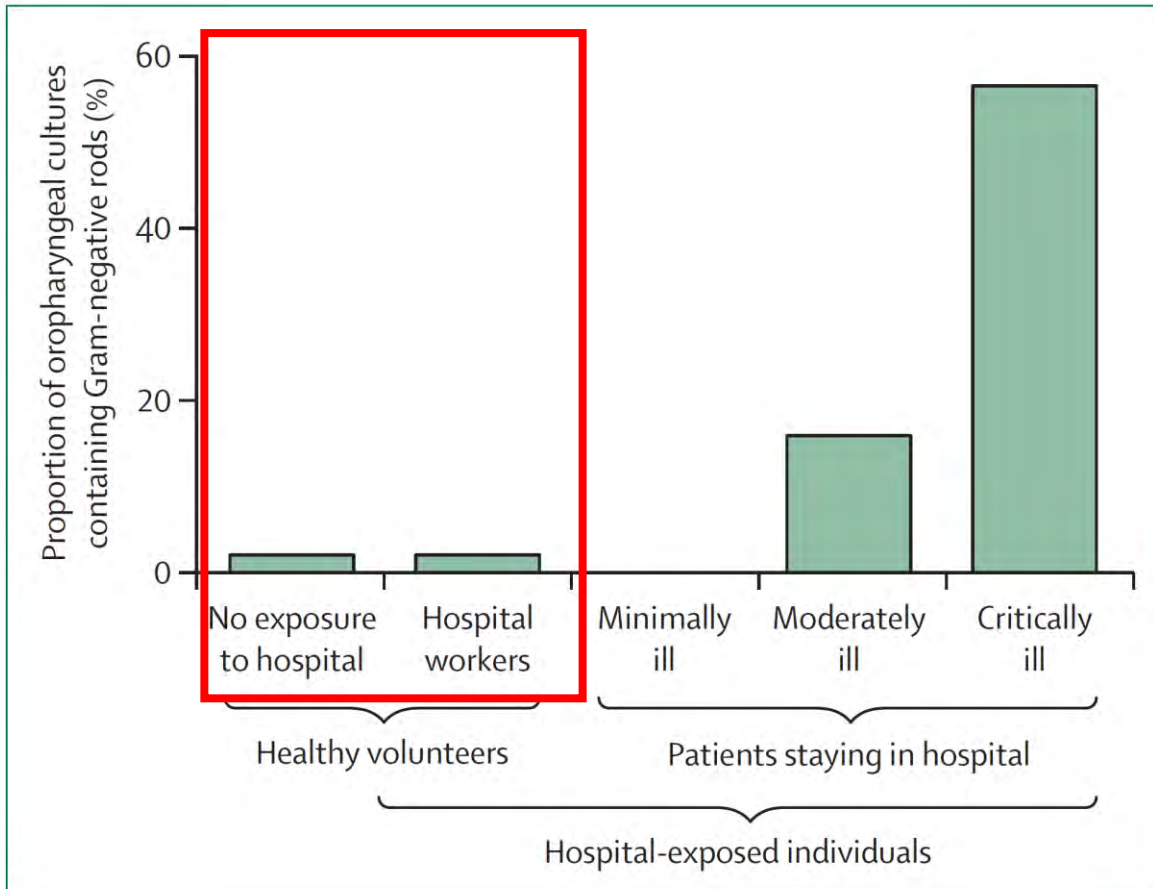
- **Metabolizmus**
 - lebontás, felszívódás
- **Szintézis**
 - vitamin, hormon, neurotranszmitter, ...
- **Szervek fejlődése és működése**
 - immun-, ideg-, endokannabinoid-, ...
- A mikrobiota összetétele lokalizáció és életkor függő
- A holobiont egyensúlyának megsértése az emberi testet károsítja



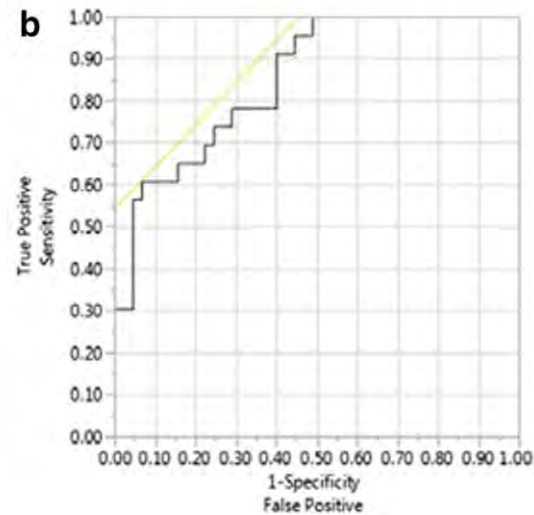
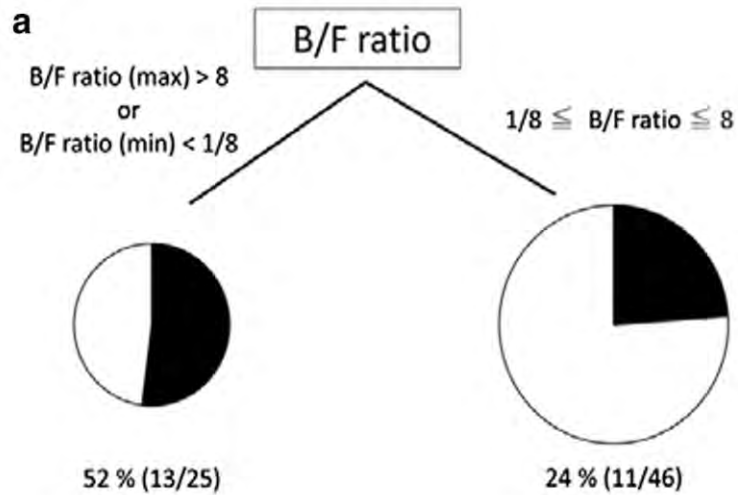
Kritikus állapotban a mikrobiota diverzitás csökken, az egészség fenntartó kommenzálisok pusztulnak, a patogén baktériumok túlszaporodnak (törzs szintű taxonómia)



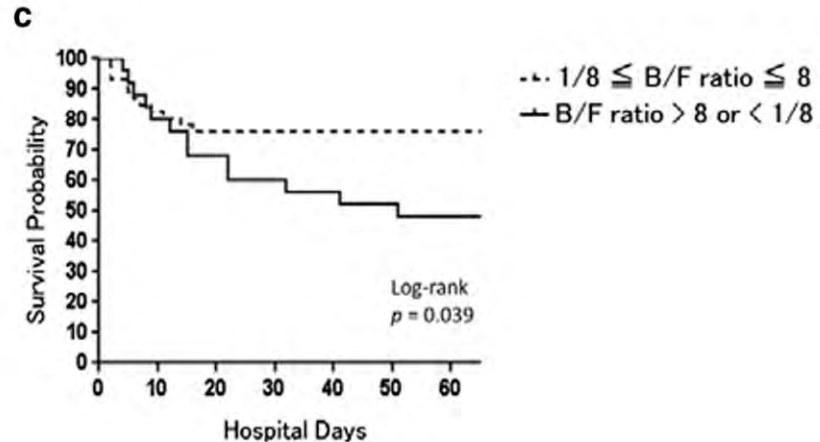
A kritikus betegek megváltozott ökoszisztémája (oropharynx)



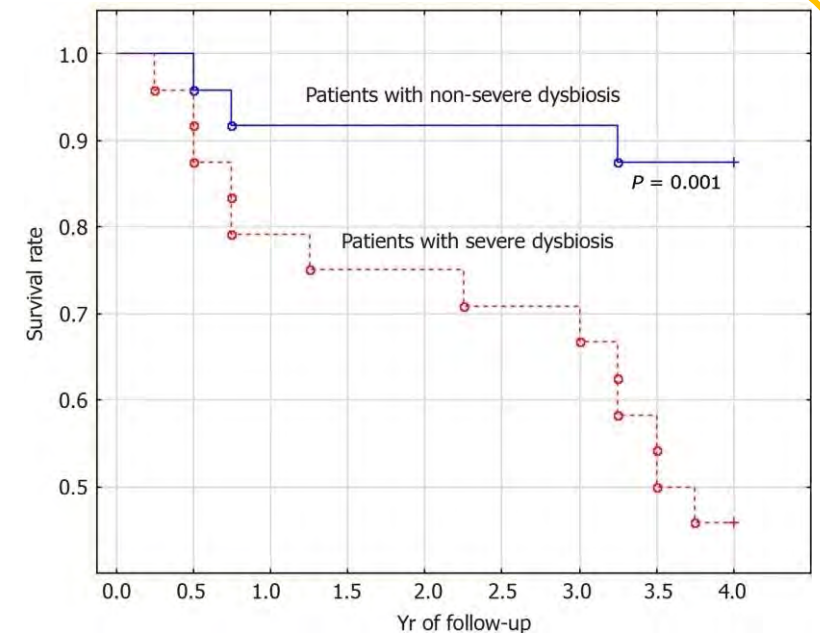
- A mikrobiota összetételben bekövetkező változás inkább a betegség súlyosságával, semmint a beteg lokalizációjával vagy baktérium expozíciójával áll összefüggésben.



A bél dysbiosis mértéke összefüggést mutat a mortalitással kritikus betegekben



Májcirrhosisban szenvedő betegek túlélési görbéje (évek) súlyos (szaggatott vonal) és nem súlyos dysbiosis (folytonos vonal) esetén



Am J Respir Crit Care Med Vol 192, Iss 5, pp 581–588, Sep 1, 2015

Hospitalization Type and Subsequent Severe Sepsis

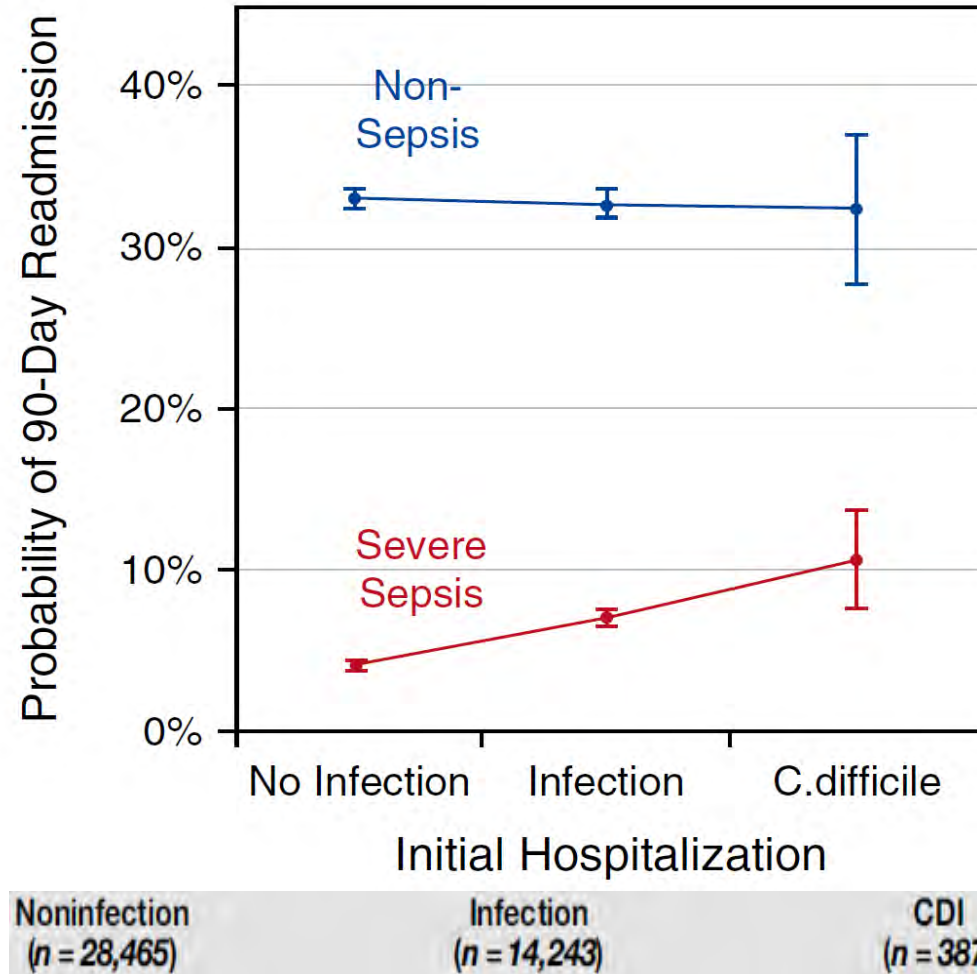
Hallie C. Prescott^{1,2}, Robert P. Dickson¹, Mary A. M. Rogers^{1,2}, Kenneth M. Langa^{1,2,3,4}, and Theodore J. Iwashyna^{1,2,3,4}

Index Hospitalization	Readmissions for Unadjusted Probability (95% CI)
Noninfection-related hospitalization	3.7% (3.6–3.9%)
Infection-related hospitalization	8.4% (7.7–9.1%)
Hospitalization with CDI	16.8% (12.2–21.4%)

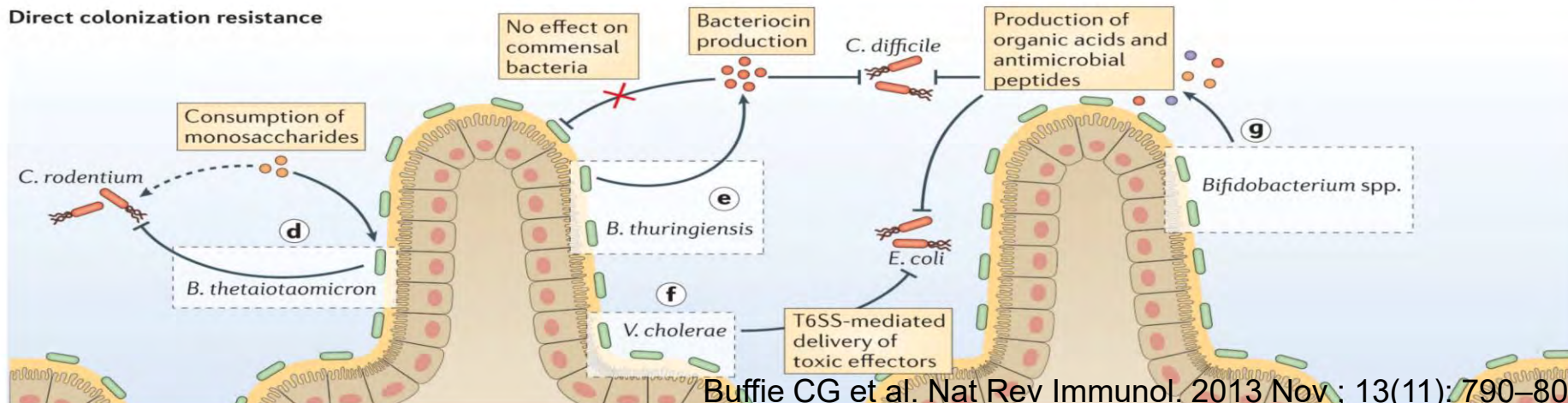
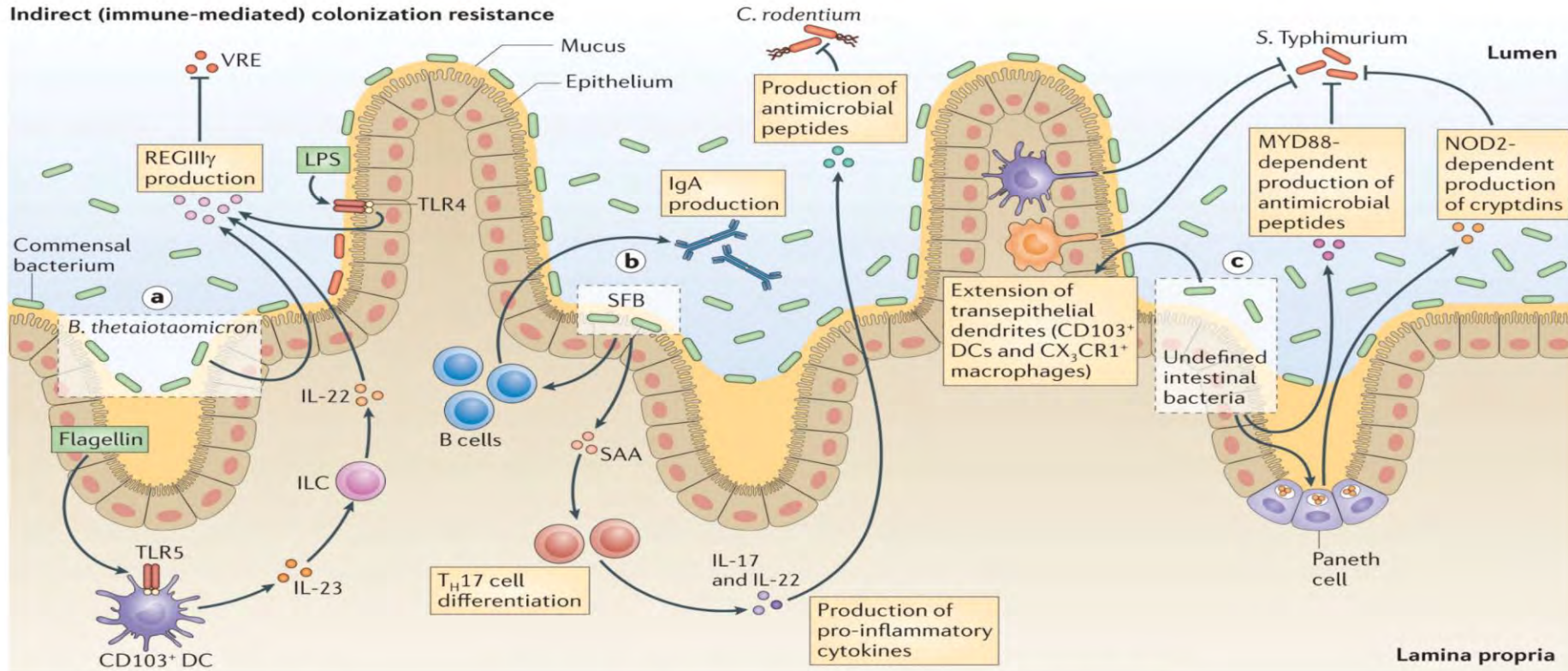
Definition of abbreviations: CDI = Clostridium difficile infection; CI = comorbidity.
 *Adjusted for age, sex, race, ethnicity, education, total wealth, limiting comorbidities.

†Adjusted comparisons: infection versus noninfection ($P < 0.001$); CDI versus noninfection ($P = 0.001$).

‡Adjusted comparisons: infection versus noninfection ($P = 0.51$); CDI versus noninfection ($P = 0.001$).



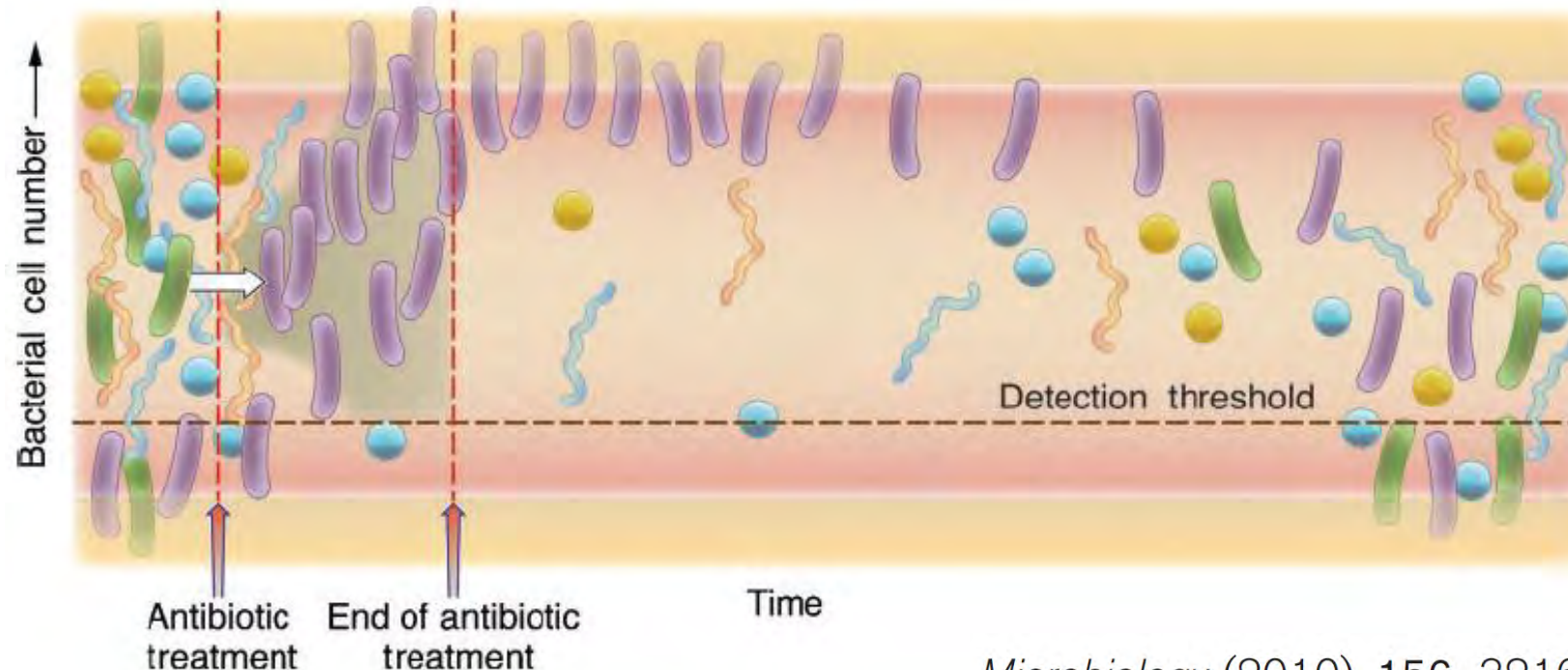
A bélbaktériumok direkt és indirekt védelmet biztosítanak az enterális patogének kolonizációjával szemben



Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota

Cecilia Jernberg,¹ Sonja Löfmark,² Charlotta Edlund^{3,4}

- Beta-lactamok, fluoroquinolonok, glycyliclinek (tigecyclin), lincosamidok (clindamycin), nitroimidazolok (metronidazol)
- Proteobacteria törzs (Enterobacteriaceae család) ↑



	Number of patients (%)	Mode of acquisition		
		Community acquired	Hospital-acquired	ICU-acquired
Culture positive infections, n (%)	5164 (65.3)	1972 (56.8)	1813 (66.6)	1379 (80.8)
>1 positive culture, n (%)	2269 (43.9)	793 (40.2)	842 (46.4)	634 (46.0)
Gram positive bacteria, n (%)	1926 (37.3)	831 (42.1)	663 (36.6)	432 (31.3)
MSSA	386 (7.5)	173 (8.8)	124 (6.8)	89 (6.5)
<i>S. aureus</i> resistant to methicillin, linezolid or vancomycin	242 (4.7)	94 (4.8)	91 (5.0)	57 (4.1)
MRSA	237 (4.6)	91 (4.6)	91 (5.0)	55 (4.0)
<i>S. aureus</i> , sensitivity unknown	141 (2.7)	79 (4.0)	36 (2.0)	26 (1.9)
Staph coag -ve, methicillin sensitive	130 (2.5)	40 (2.0)	51 (2.8)	39 (2.8)
Staph coag -ve, methicillin resistant	171 (3.3)	31 (1.6)	74 (4.1)	66 (4.8)
Staph coag -ve, sensitivity unknown	125 (2.4)	38 (1.9)	49 (2.7)	38 (2.8)
<i>S. pneumoniae</i>	143 (2.8)	110 (5.6)	17 (0.9)	16 (1.2)
<i>S. pneumoniae</i> resistant to macrolides	12 (0.2)	8 (0.4)	3 (0.2)	1 (0.1)
Other strep	228 (4.4)	150 (7.6)	61 (3.4)	17 (1.2)
<i>Enterococcus</i>	353 (6.8)	105 (5.3)	167 (9.2)	81 (5.9)
<i>Enterococcus</i> vancomycin-intermediate or resistant	79 (1.5)	18 (0.9)	42 (2.3)	19 (1.4)
Other Gram positive bacteria	227 (4.4)	102 (5.2)	76 (4.2)	49 (3.6)
Gram negative bacteria, n (%)	3473 (67.3)	1118 (56.7)	1281 (70.7)	1074 (77.9)
<i>Klebsiella</i>	964 (18.7)	285 (14.5)	367 (20.2)	312 (22.6)
<i>Klebsiella</i> resistant to beta-lactams, including 3 rd generation cephalosporins and carbapenems	490 (9.5)	106 (5.4)	180 (9.9)	204 (14.8)
<i>E. coli</i>	883 (17.1)	393 (19.9)	325 (17.9)	165 (12.0)
<i>E. coli</i> resistant to beta-lactams, including 3 rd generation cephalosporins and carbapenems	236 (4.6)	89 (4.5)	94 (5.2)	53 (3.8)
<i>Pseudomonas</i>	827 (16.0)	191 (9.7)	319 (17.6)	317 (23.0)
<i>Pseudomonas</i> resistant to beta-lactams, including 3 rd generation cephalosporins and carbapenems	130 (2.5)	34 (1.7)	52 (2.9)	44 (3.2)
<i>Acinetobacter</i>	587 (11.4)	117 (5.9)	241 (13.3)	229 (16.6)
<i>Acinetobacter</i> resistant to carbapenems	415 (8.0)	75 (3.8)	166 (9.2)	174 (12.6)
<i>Enterobacter</i>	195 (3.8)	78 (4.0)	74 (4.1)	43 (3.1)
<i>Proteus</i>	194 (3.8)	62 (3.1)	74 (4.1)	58 (4.2)
<i>Stenotrophomonas</i>	144 (2.8)	43 (2.2)	56 (3.1)	45 (3.3)
<i>Serratia</i>	138 (2.7)	30 (1.5)	53 (2.9)	55 (4.0)
<i>Hemophilus</i>	93 (1.8)	49 (2.5)	23 (1.3)	21 (1.5)
<i>Citrobacter</i>	68 (1.3)	25 (1.3)	27 (1.5)	16 (1.2)
Other Gram negative bacteria	684 (12.2)	223 (11.3)	246 (13.6)	215 (15.6)

Variables	OR (95%CI)	P value
Comorbidities		
COPD	0.99 (0.82-1.20)	0.95
Metastatic cancer	1.70 (1.14-2.56)	0.01
Hematologic cancer	1.25 (0.86-1.81)	0.25
Solid	1.17 (0.93-1.46)	0.18
Insulin-dependent diabetes mellitus	0.95 (0.75-1.22)	0.70
Non-insulin-dependent diabetes mellitus	0.97 (0.79-1.18)	0.74
Heart failure, NYHA III/IV	1.48 (1.20-1.82)	<0.001
Chronic kidney failure	1.05 (0.84-1.30)	0.69
HIV infection	0.47 (0.25-0.86)	0.02
Cirrhosis	1.61 (1.14-2.27)	0.006
Immunosuppression	1.16 (0.93-1.44)	0.20
Acquisition mode		
Community-acquired	Ref	na
Hospital-acquired/healthcare-associated	1.03 (0.87-1.22)	0.70
ICU-acquired	1.30 (1.08-1.57)	0.005
Resistant microorganisms		
<i>S. aureus</i> ^d	1.04 (0.76-1.44)	0.80
<i>S. coagulase neg</i> ^b	1.02 (0.70-1.49)	0.91
<i>Enterococcus</i> ^c	2.41 (1.43-4.06)	0.001
<i>S. pneumoniae</i> ^d	0.53 (0.10-2.69)	0.44
<i>E. coli</i> ^e	1.08 (0.78-1.49)	0.64
<i>Klebsiella</i> ^e	1.29 (1.02-1.63)	0.03
<i>Pseudomonas</i> ^e	1.16 (0.76-1.78)	0.49
<i>Acinetobacter</i> ^f	1.40 (1.08-1.81)	0.01
<i>Candida</i> ^g	1.40 (0.76-2.57)	0.28

Multirezisztens Gram negatívok okozta mortalitási rizikó emelkedés

Wellcome Trust report suggests that nearly 300 million individuals will die over the next several decades as a direct result of antimicrobial resistance

e: resistant to beta lactams or just carbapenems;
f: resistant to carbapenems

Wellcome Trust, United Kingdom Department of Health. 2014. Review on Antimicrobial Resistance. [https:// amr-review. org/](https://amr-review.org/). Accessed 08 Sep 2022.

Jean-Louis Vincent et al. JAMA. 2020 Apr 21; 323(15): 1478–1487.

Újabb antibiotikumok multirezisztens Gram negatívok kezelésére (egy se csodaszer)

Antimicrobial	FDA approval (s)	Notable Gram-negative Spectra ^a	Usual adult dose	Comments
Ceftolozane-Tazobactam	2014/2019 cUTIs, cAIs, HABP/VABP	MDR PsA, ESBL-E	1.5 or 3 g Q8H (1 or 3-h infusion)	Verify susceptibilities to ESBL-E. Not reliable against CRE, MBL, or OXA. No <i>A. baumannii</i> activity.
Ceftazidime-Avibactam	2015/2018 cUTIs, cAIs, HABP/VABP	MDR PsA, CRE (Class A, KPC), AmpC and ESBL-E	2.5 g Q8H (2-h infusion)	No MBL activity. Not reliable against <i>A. baumannii</i> . Limited anaerobic activity.
Meropenem-Vaborbactam	2017 cUTIs	CRE (KPC), ESBL-E, non-MDR PsA and <i>A. baumannii</i>	4 g Q8H (3-h infusion)	No additional activity against MDR-PsA or MDR- <i>A. baumannii</i> compared to meropenem. No MBL activity. Anaerobe and MSSA activity.
Imipenem-Cilastatin-Relebactam	2019/2020 cUTIs, cAIs, HABP/VABP	CRE (KPC), ESBL-E, MDR PsA	1 g Q6H (30-min infusion)	No additional activity against <i>A. baumannii</i> compared to imipenem. No MBL activity. Anaerobe and MSSA activity.
Eravacycline	2018 cAIs	CRE (KPC and MBL), ESBL-E, MDR <i>A. baumannii</i>	1 mg/kg Q12h (60-min infusion)	Limited clinical efficacy data against MDR infections. Often lower MICs than tigecycline. Low rates of and limited <i>in vitro</i> activity against <i>C. difficile</i>
Plazomicin	2018 cUTIs	CRE (KPC and MBL), ESBL-E	15 mg/kg Q24h (30-min infusion)	Variable PsA activity. No <i>A. baumannii</i> activity. Limited safety and efficacy data. Consider in combination therapy regimens
Cefiderocol	2019/2020 cUTIs, HABP/VABP	CRE (KPC and MBL), ESBL-E, MDR <i>A. baumannii</i> and PsA	2 g Q8h (3-h infusion)	Inactive against Gram-positives and anaerobes. Numerically increased mortality observed vs. best available therapy in CREDIBLE-CR

görcsök

hányás

REVIEW

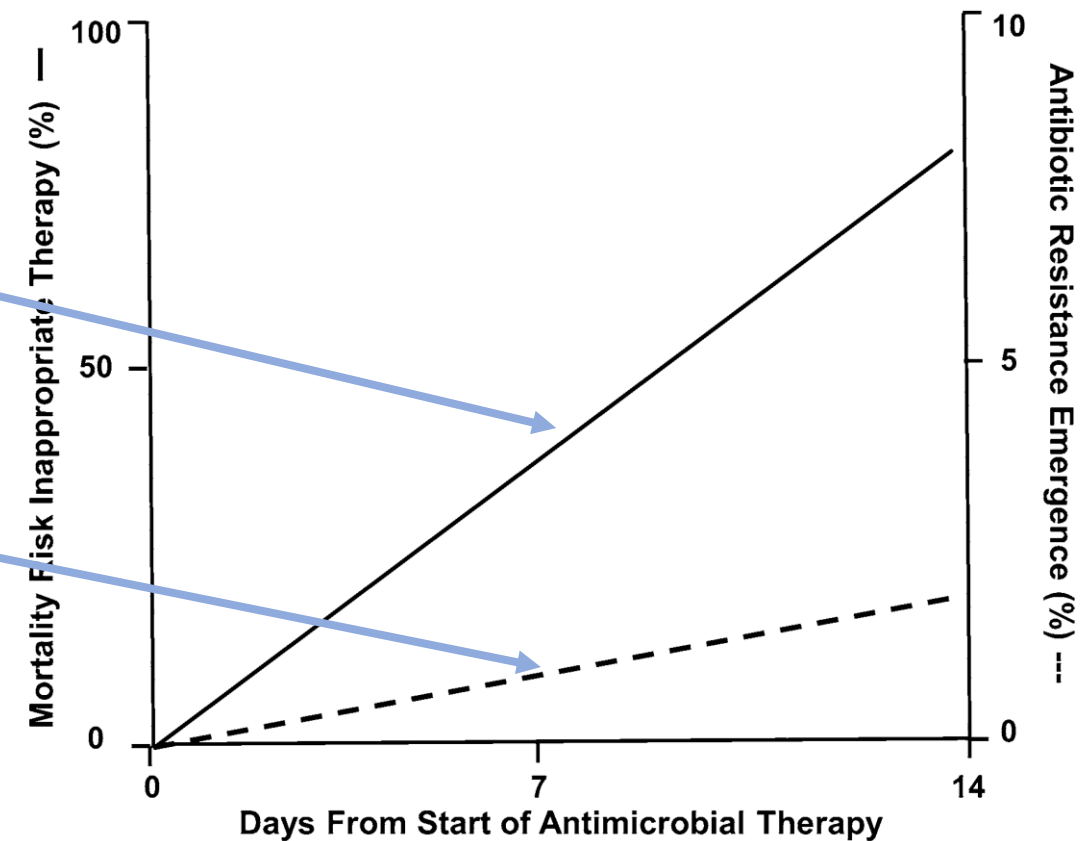
Open Access



Timing of antibiotic therapy in the ICU

Marin H. Kollef^{1*} , Andrew F. Shorr², Matteo Bassetti³, Jean-Francois Timsit⁴, Scott T. Micek⁵, Andrew P. Michelson¹ and Jose Garnacho-Montero⁶

- Időben kell elkezdni
 - A megfelelőt
 - A megfelelő gyógyszerrel
- Időben kell abbahagyni
 - Mielőbbi sebészeti góctalanítás
 - Agresszív deeszkalálás



Mikor kezdjük az antibiotikum terápiát?

- A diagnózis pontosítása
 - A fölösleges AB használat okozta szövődmények elkerülése (virus inf., nem fertőzőes megbetegedés)



- AB terápia megkezdése (1 óra? >> 3 óra? SSC 2021)
 - A 2016-os irányelv még nem **differentiált az állapot súlyosság**, feltételezett sepsis / septic shock között, a 2021-es már igen
- Kombinációs terápia csak indokoltan

Meddig adjuk az antibiotikumot?

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Trial of Short-Course Antimicrobial Therapy for Intraabdominal Infection

R.G. Sawyer, J.A. Claridge, A.B. Nathens, O.D. Rotstein, T.M. Duane, H.L. Evans,

- CAP 5 nap
- Nosocomialis pneumonia ≤ 7 nap
- Pyelonephritis ≤ 7 nap

Resource	No. (%) by gross national income per capita ^a		
	Low to lower middle (n = 73)	Upper middle (n = 432)	High (n = 645)
Availability of infectious diseases specialist or clinical microbiologist			
At all times	30 (41.1)	203 (47.1)	440 (68.8)
Just during the week	31 (42.5)	157 (36.4)	169 (26.4)
Never	12 (16.4)	71 (16.5)	31 (4.8)
Pharmacist (full-time or part-time) assigned to the ICU team			
	35 (47.9)	250 (58.0)	342 (53.5)
Often or always able to perform microbiological cultures			
Blood	66 (90.4)	419 (97.4)	611 (95.5)
Qualitative respiratory secretions	64 (87.7)	401 (93.3)	592 (92.5)
Quantitative respiratory secretions	50 (68.5)	349 (81.2)	482 (75.3)
Urine	68 (93.2)	407 (94.9)	613 (96.1)
Often or always able to perform task			
Blood gas analysis within 1 h of ICU admission	63 (87.5)	418 (97.4)	637 (99.7)
Blood lactate within 1 h of ICU admission	51 (69.9)	384 (89.5)	636 (99.4)
Any antibiograms	55 (75.3)	384 (89.7)	559 (87.6)
Antibiotics often or always available			
Piperacillin/tazobactam	59 (80.8)	383 (89.1)	633 (98.9)
Echinocandins	34 (46.6)	285 (66.3)	585 (91.5)
Tigecycline	49 (68.1)	300 (69.8)	516 (80.8)
Therapeutic monitoring often or always performed			
Vancomycin	22 (30.1)	188 (43.7)	587 (91.9)
Voriconazole	3 (4.1)	34 (7.9)	143 (22.4)
β-Lactam antibiotics	8 (11.0)	47 (11.0)	61 (9.6)
Echinocandins	3 (4.1)	25 (5.8)	51 (8.0)
Aminoglycosides	0	1 (0.2)	0

Konklúzió

- A sepsis mortalitása érdemben nem változott, a nem szignifikáns javulás a fokozott tudatosságnak köszönhető
- A kritikus betegekben dysbiosis alakulhat ki, és a Gram – infekciók dominálnak (Proteobacteria)
- A dysbiosis mértéke a mortalitással összefügg, úgy tűnik önmagában sepsis kiváltója lehet
- A multirezisztens G- fertőzés összefüggést mutat a mortalitással, incidenciája nő
- Okozat: beteg állapotának súlyossága, inadekvát antibiotikum terápia
- Megoldás:
 - A terv: Új gyógyszerek
 - b-lactam/b-lactamase inhibitor kombinációk, eravacycline, plazomicin, cefiderocol
 - B terv: Nézőpontváltás: A terv + a dysbiosis megelőzése
 - Időben elkezdni a megfelelően alkalmazott, megfelelő terápiát
 - Időben góctlanítani és deeszkalálni
 - Kell a multidiszciplináris megközelítés: mikrobiológus, infektológus, gyógyszerész, aneszteziológus, sebész, radiológus...

A mikrobióta megismerése új szempontot ad a szépszisz hatékonyabb kezeléséhez

