

Journal Club
13 Novembre 2009

Sepsis, severe sepsis, and septic shock

Piera Barbisoni

- **Epidemiology (countries and settings)**
 - USA
 - Europe
 - Italy
- **Pathogenesis and definition:**
 - SIRS
 - Sepsis
 - Severe sepsis
 - Septic shock
- **International Guidelines (2008):**
 - Management topics (for severe sepsis and septic shock)
 - Supportive therapy topics
- **Optimizing management of severe sepsis and septic shock**
 - Resuscitation bundle
 - Management bundle
- **Conclusions**

Epidemiology

ORIGINAL ARTICLE

The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000

Greg S. Martin, M.D., David M. Mannino, M.D., Stephanie Eaton, M.D.,
and Marc Moss, M.D.

N Engl J Med 2003;348:1546-54.

→ **USA: 10.319.418 cases of
sepsis (1.3% di tutte le
ospedalizzazioni)**

Feature Articles

Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care

Derek C. Angus, MD, MPH, FCCM; Walter T. Linde-Zwirble; Jeffrey Lidicker, MA; Gilles Clermont, MD;
Joseph Carcillo, MD; Michael R. Pinsky, MD, FCCM

More than 18 million cases of sepsis occur worldwide each year. That is equivalent to the combined population of Denmark, Finland, Ireland, and Norway.

Sepsis kills some 1.400 people worldwide every day.

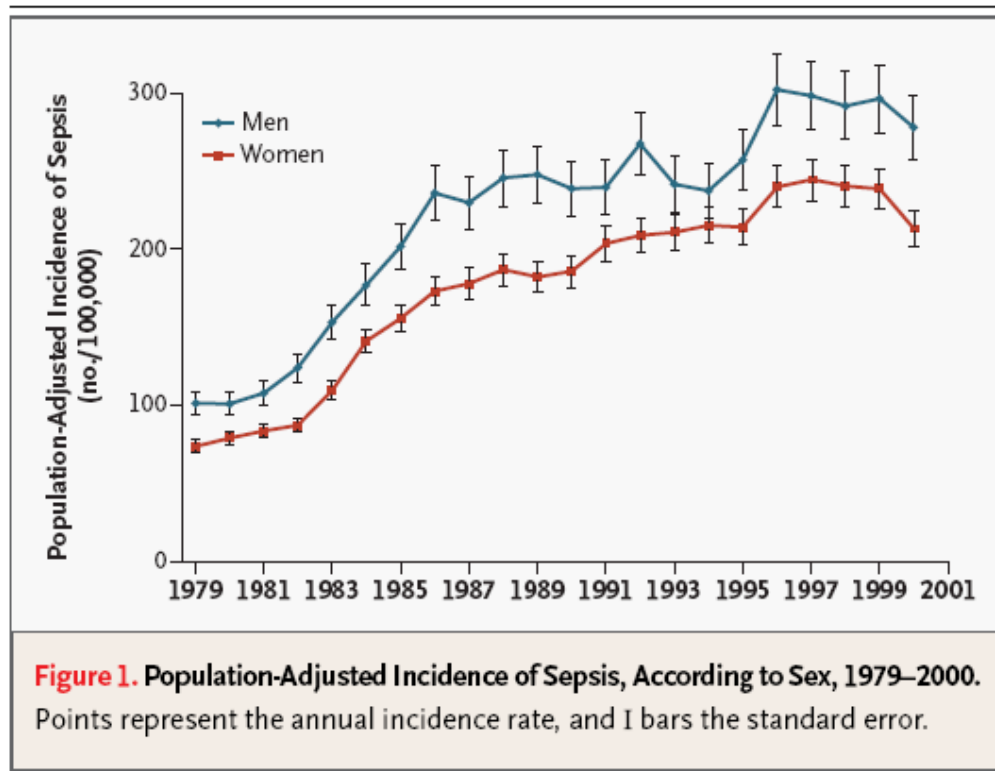
Severe sepsis is the leading cause of death in the non-coronary ICU. About one-third of the 750.000 new cases (accounting for 2.1 to 4.3% of hospitalization and 11% of all admission to the ICU) that occur in USA each year are fatal.

The mortality rates associated with sepsis are extremely high: 30-50% for severe sepsis, 50-60% for septic shock, 80% for MODS.

Factors that are consistently associated with increased mortality in septic patients include advanced age, comorbid conditions, and clinical evidence of organ dysfunction.

The incidence of sepsis has increased 3-fold between 1979 and 2000 (from 83 cases to 240 cases per year per 100.000 population): 8.7%/anno.

Increasingly elderly population, increased performance of invasive procedures and organ transplantation, increased use of immunosuppressive agents and chemotherapy, increased use of indwelling lines and devices, an increase in chronic diseases such as end stage renal disease and HIV, and increasing microbial resistance.



The incidence increase exponentially with age (more than half of severe septic patients were ≥ 65 yrs)

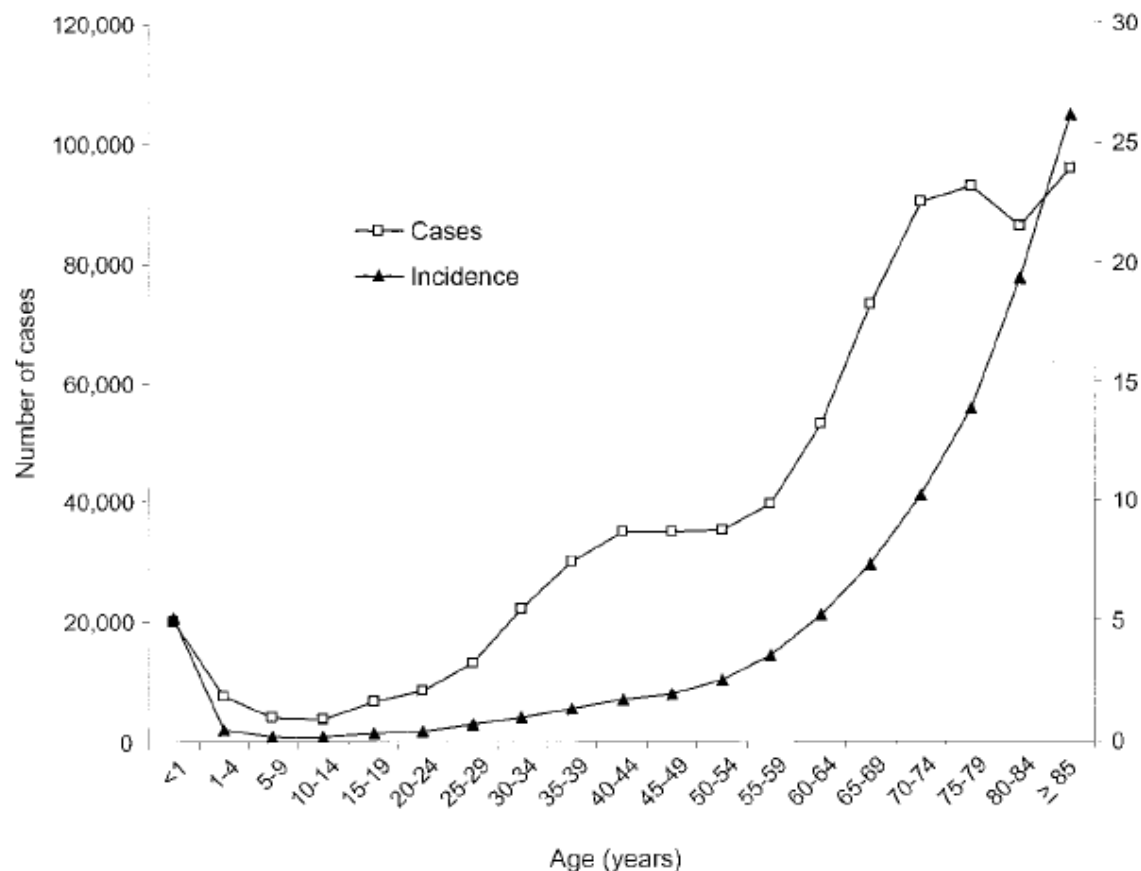
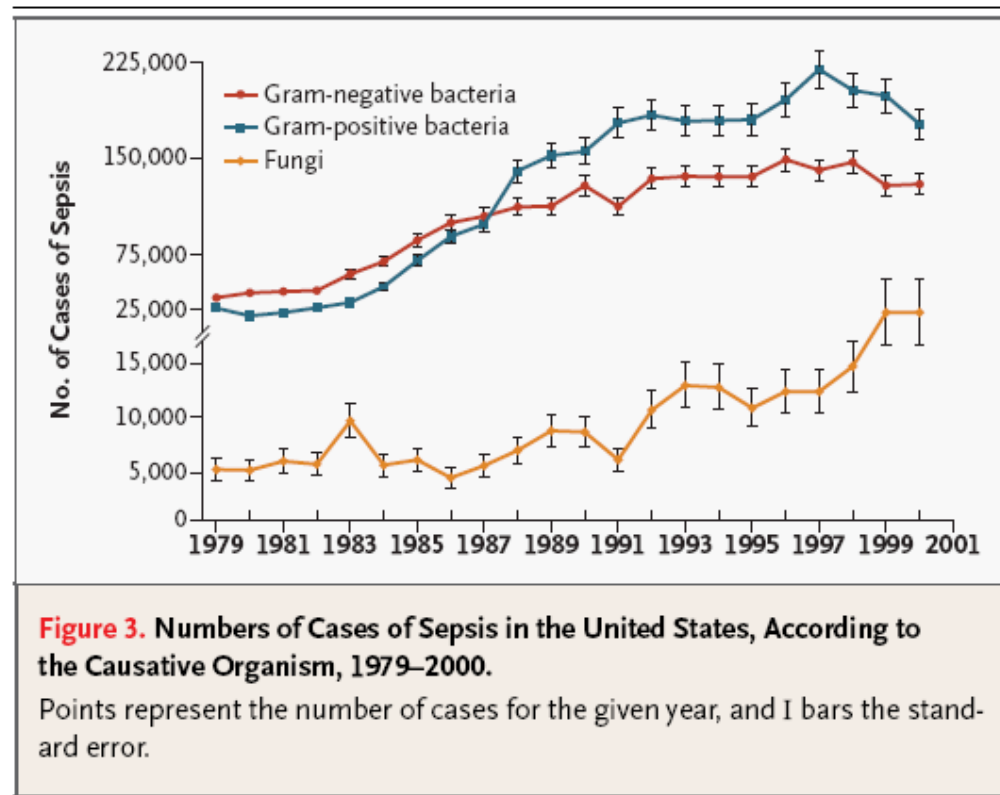
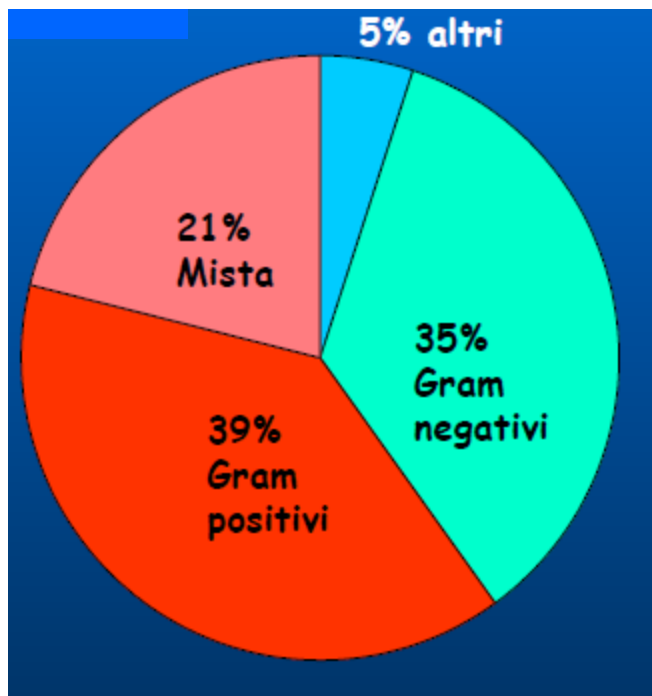


Figure 1. National age-specific number and incidence of cases of severe sepsis. National estimates generated from the seven-state cohort using state and national age- and gender-specific population estimates from the National Center for Health Statistics and the U.S. Census. *pop*, population.

The rate of sepsis due to fungal organisms increased by 207%.

The incidence of Gram positive infections increased by an average of 26.3% per year.



Mortality rates for severe sepsis increase with age from 10% in children to 38.4% in those ≥ 85 yrs.

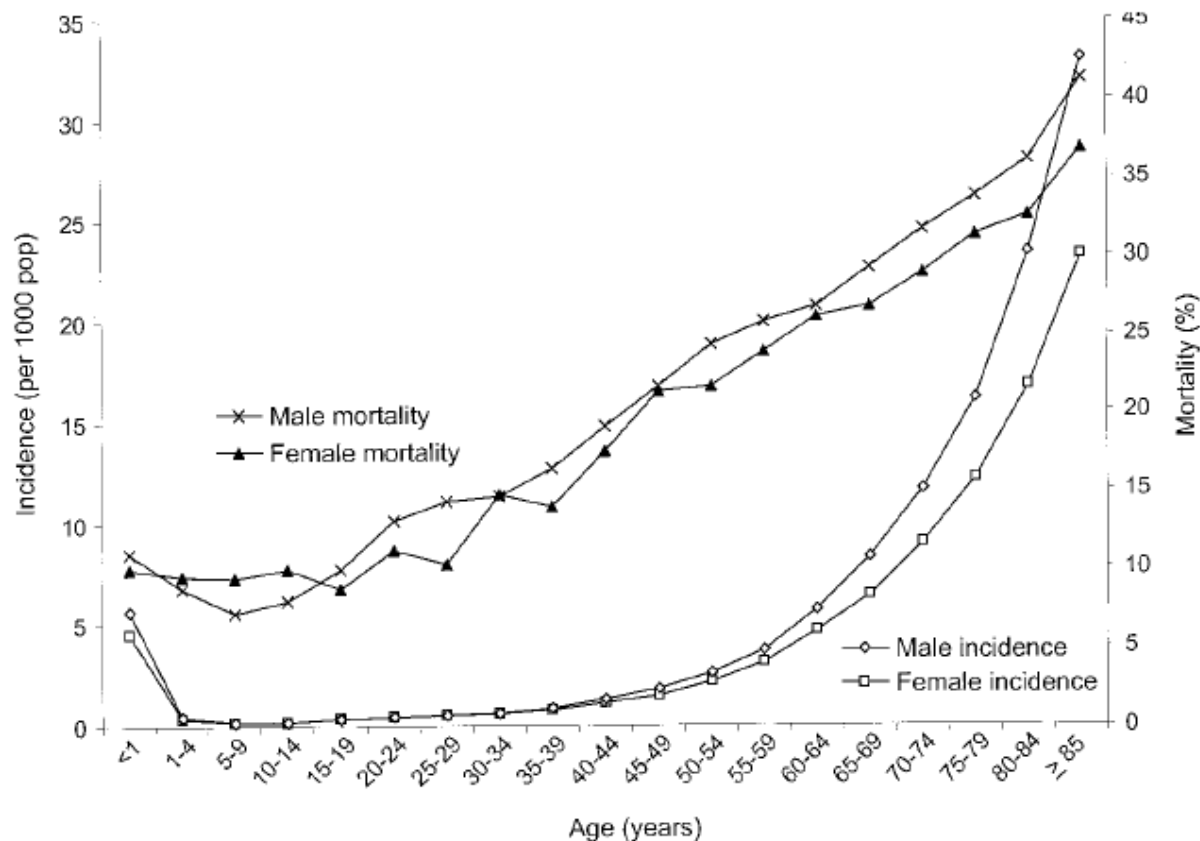


Figure 2. National age-specific incidence and mortality rates for all cases of severe sepsis by gender, excluding those with HIV disease. National estimates are generated from the seven-state cohort using state and national age-specific population estimates from the National Center for Health Statistics and the U.S. Census. The incidence among women was equivalent to that of men 5 yrs younger. A similar age-based difference was seen in mortality but, in multivariate regression, this difference was explained by underlying comorbidity and site of infection. *pop*, population.

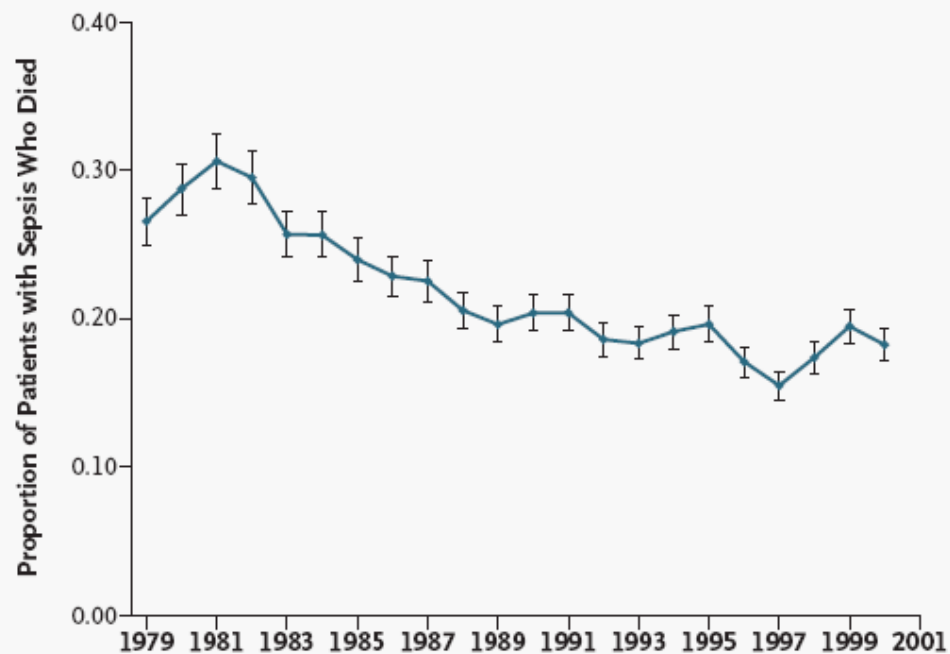
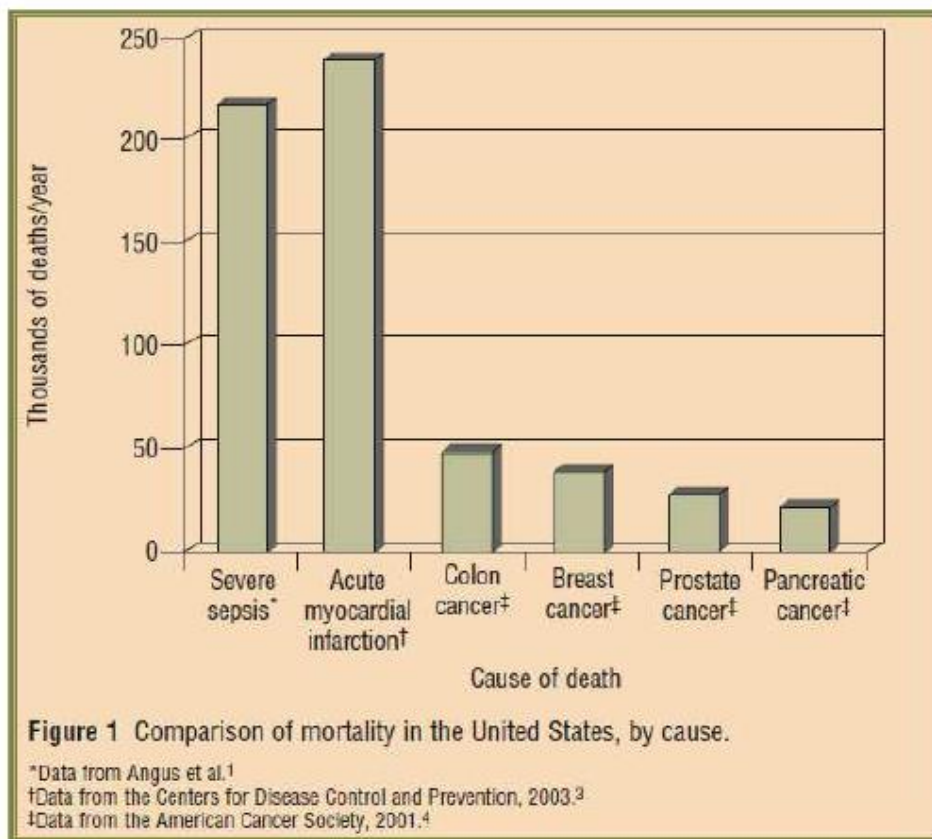


Figure 4. Overall In-Hospital Mortality Rate among Patients Hospitalized for Sepsis, 1979–2000.

Mortality averaged 27.8 percent during the first six years of the study and 17.9 percent during the last six years. The I bars represent the standard error.

The total in-hospital mortality rate fell from **27.8%** during the period from 1979 through 1984 to **17.9%** during the period from 1995 through 2000 ($p < 0.001$), yet the total number of deaths continued to increase.



Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study* **(Sepsis Occurrence in Acutely Ill patients) study.**

Jean-Louis Vincent, MD, PhD, FCCM; Yasser Sakr, MB, BCh, MSc; Charles L. Sprung, MD; V. Marco Ranieri, MD; Konrad Reinhart, MD, PhD; Herwig Gerlach, MD, PhD; Rui Moreno, MD, PhD; Jean Carlet, MD, PhD; Jean-Roger Le Gall, MD; Didier Payen, MD; on behalf of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators

Crit Care Med 2006 Vol. 34, No. 2

Crit Care Med 2006 Vol. 34, No. 2

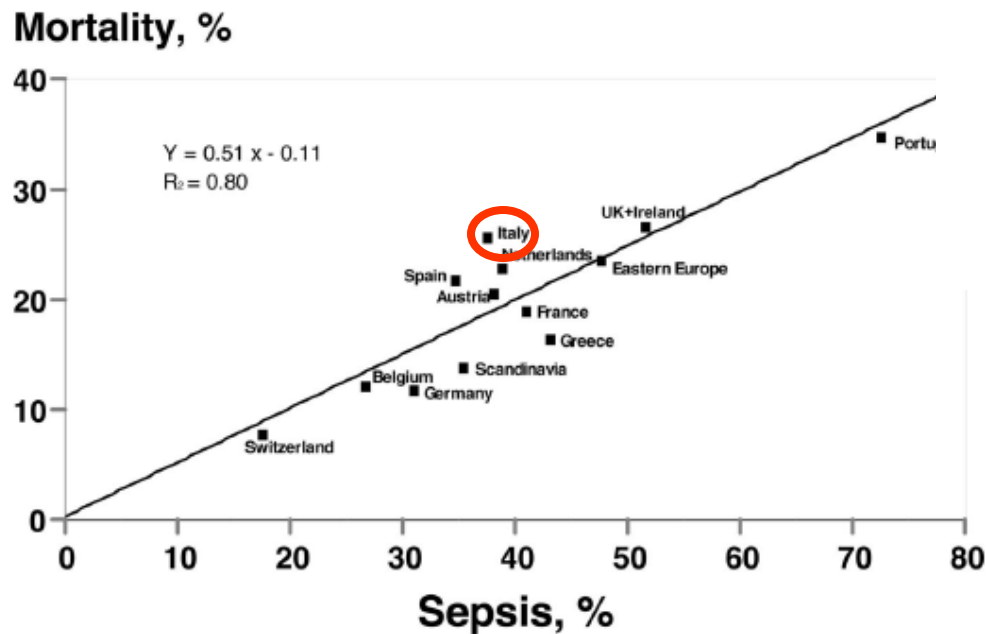


Figure 2. Relationship between intensive care unit mortality rates for all patients and frequency of sepsis in the various European countries.

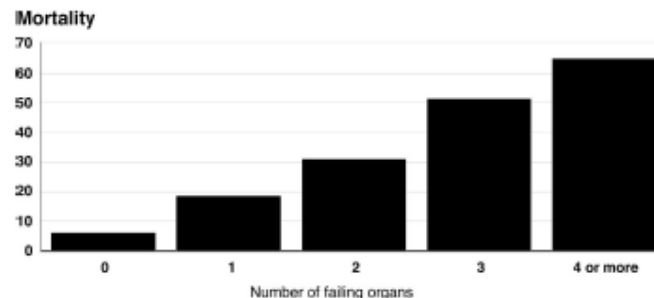


Figure 3. Frequency of organ failure on admission and corresponding intensive care unit mortality.

Cohort, multiple-center, observational study, 198 ICU in 24 European countries, 3147 patients (median age 64y), 37.4% had sepsis.

There was a direct relationship between the n. of organs failing and ICU mortality: patients with no organ dysfunction on admission had ICU mortality rates of 6% whereas those with four or more organ failures had mortality rates of 65%.

Building a continuous multicenter infection surveillance system in the intensive care unit: Findings from the initial data set of 9,493 patients from 71 Italian intensive care units

Paolo Malacarne, MD; Martin Langer, MD; Ennio Nascimben, MD; Maria Luisa Moro, MD; Daniela Giudici, MD; Laura Lampati, MD; Guido Bertolini, MD; for the Italian Group for the Evaluation of Interventions in Intensive Care Medicine

Table 3. Outcome of infections

	Never Infected (6999 pts.)	Infection Without SIRS/Sepsis (1737 pts.)	Severe Sepsis (230 pts.)	Septic Shock (472 pts.)	<i>p</i>
ICU mortality	15.8%	20.0%	46.5%	70.8%	<0.0001*
Hospital mortality	22.5%	30.4%	53.1%	75.8%	<0.0001*
ICU LOS mean (SD)	3.4 (4.7)	16.4 (15.6)	21.7 (21.7)	14.6 (18.2)	<0.0001 ^o
Median	9	22	25	10	
ICU-H LOS mean (SD)	17.9 (24.1)	34.0 (30.7)	38.6 (32.4)	28.4 (35.8)	<0.0001 ^o
Median	2	12	16	9	

*Mantel-Haenszel chi-square test.

^oKruskal-Wallis test.

In 55 out of 2,494 infected patients (2.2%) we did not have the severity of infection.

ICU, intensive care unit; LOS, length of stay; H, hospital; SIRS, systemic inflammatory response system.

Box 4. Risk factors for the development of sepsis

Age

<1 year

>65 years

Malnutrition

Hypothermia

Central venous catheter use

Endotracheal intubation/mechanical ventilation

Aspiration

Chronic illness

Diabetes

Renal failure

Hepatic failure

Immunodeficiency

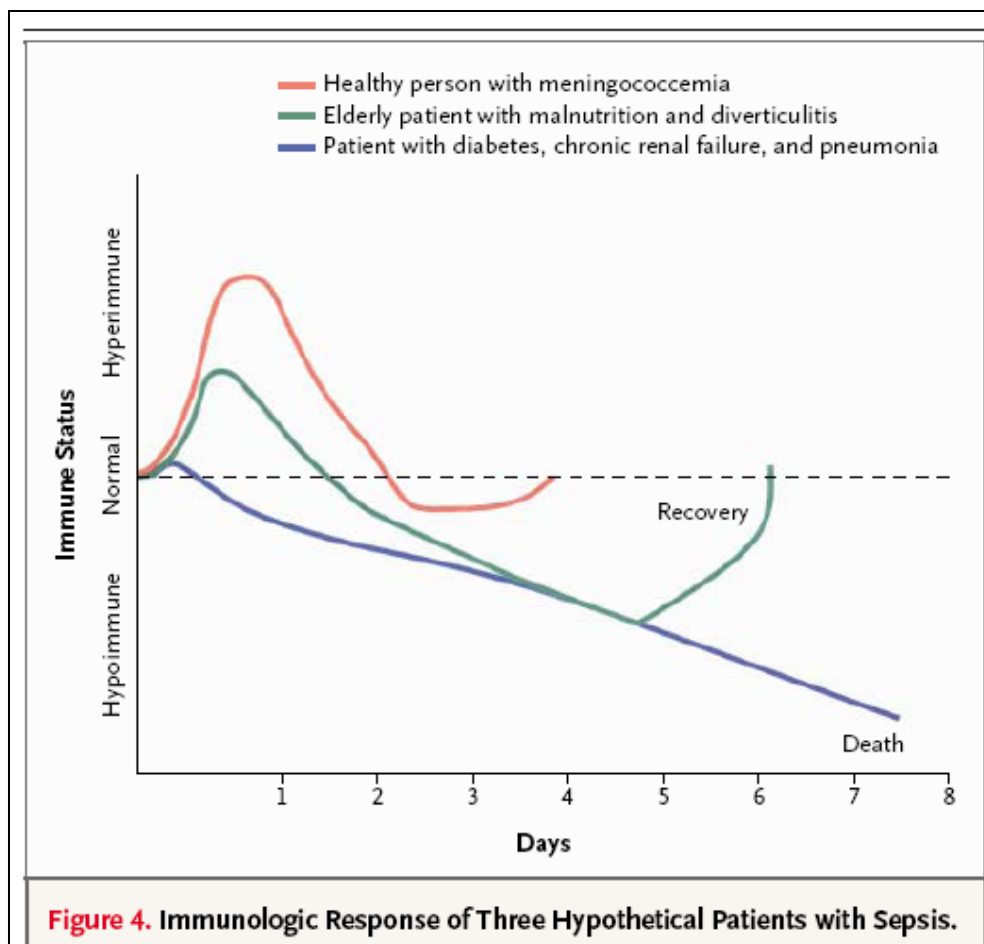
AIDS

Alcoholism

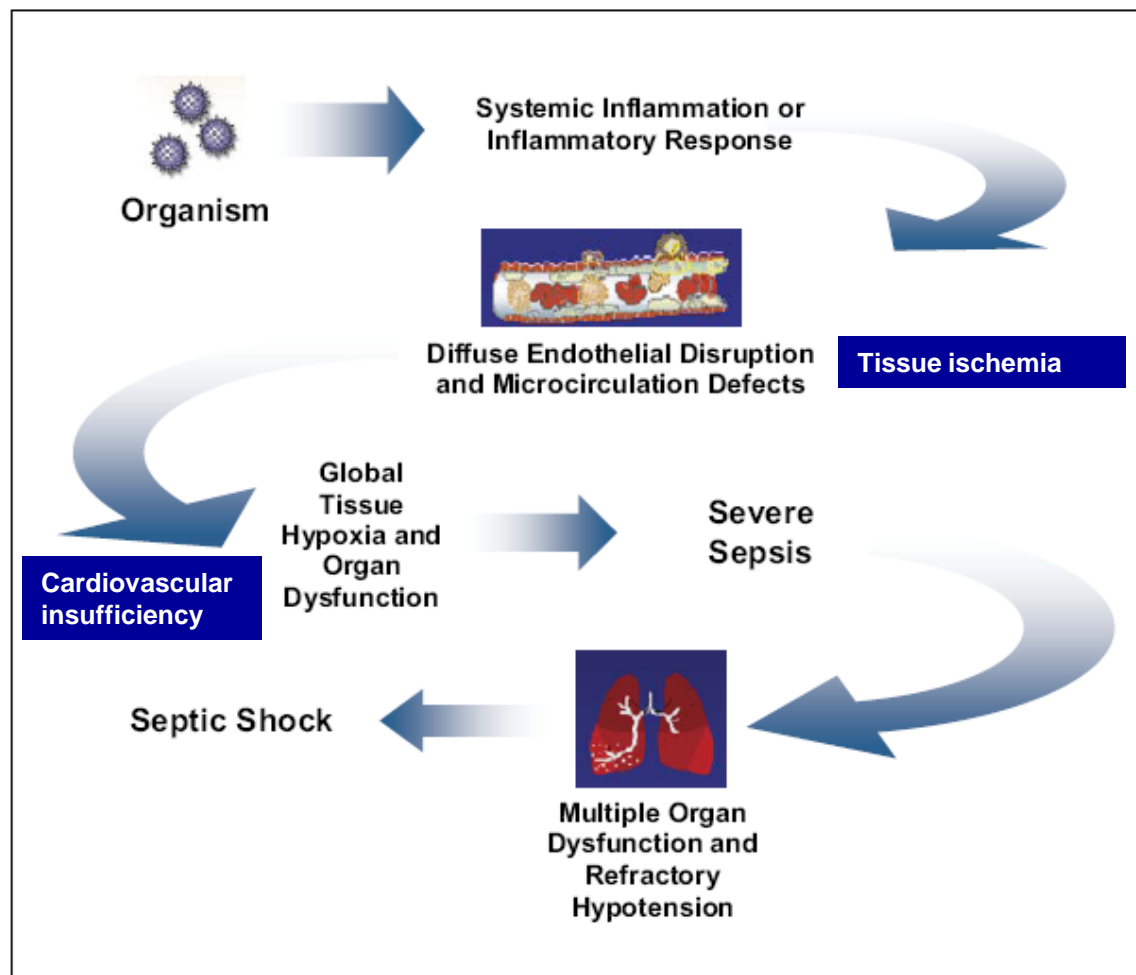
Chemotherapy

Surgery or invasive procedures

From Picard KM, O'Donoghue SC, Young-Kershaw DA, et al. Development and implementation of a multidisciplinary sepsis protocol. Crit Care Nurse 2006; 26(3):43-54; with permission.



Risultato dell'interazione tra azione patogena dei microrganismi o dei loro prodotti e risposta infiammatoria dell'ospite: "inadeguata" (esagerata-immunosoppressa)



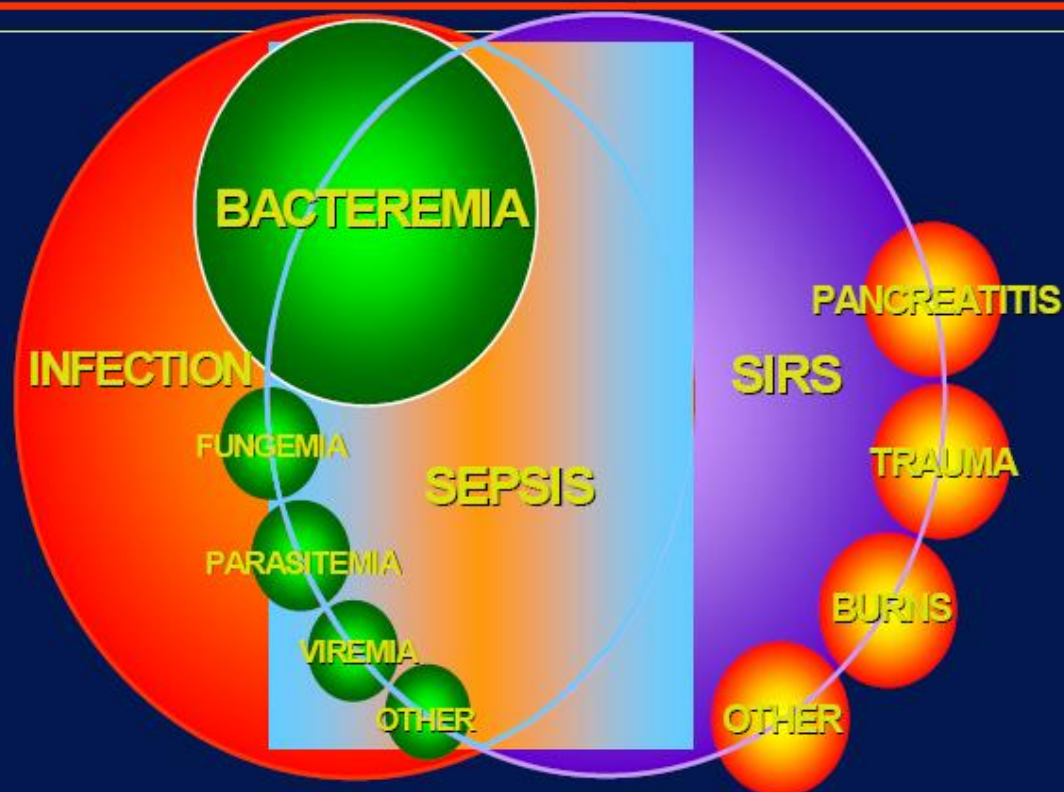
Early recognition of global tissue hypoxia (that can occur despite the presence of stable vital signs -PAS>100mmHg-): ScvO₂<70% and lactate>4mmol/l

Figure 3. Pathogenic mechanisms from infection to septic shock. The initial response to an infecting organism is a systemic response, with release of inflammatory mediators and activation of the coagulation cascade. Microvascular injury, thrombosis, and diffuse endothelial disruption follow, resulting in imbalance between oxygen delivery and oxygen consumption. Global tissue hypoxia and cytopathic (cellular) hypoxia develop, leading to multiple organ dysfunction and irreversible shock.

Definition and Pathogenesis

SIRS, Sepsis, Severe Sepsis, and Septic Shock: a clinical continuum

Relationship Of SIRS, Sepsis, and Infection



The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. *Chest*. 1992;101:1644-1655.

Sepsis: Defining a Disease Continuum

Infection or
Trauma

SIRS

Sepsis

Severe Sepsis

Risposta infiammatoria sistemica a una varietà di insulti clinici non specifici. ≥ 2 criteri:

- TC $\geq 38^{\circ}\text{C}$ o $\leq 36^{\circ}\text{C}$
- FC > 90 bpm
- FR ≥ 20 atti/min o PaCO₂ < 32 mmHg
- GB ≥ 12.000 cell/mm³ o ≤ 4.000 cell/mm³ o $\geq 10\%$ di forme immature

Risposta sistemica all'infezione (documentata o sospetta) + SIRS

SIRS = Systemic Inflammatory Response Syndrome.
Bone et al. *Chest*. 1992;101:1644.

Sepsis: Defining a Disease Continuum

Infection or
Trauma

SIRS

Sepsis

Severe Sepsis

Sepsi con ≥ 1 segno di disfunzione d'organo :

Cardiocircolatorio: Ipotensione (PAS < 90 mmHg, PAM < 65 mmHg, o
 \downarrow PAS > 40 mmHg rispetto ai valori basali)

Respiratorio: ipossiemia arteriosa (PaO₂/FiO₂ <300)

Renale: oliguria (output < 0.5ml/Kg/ora per più 2 ore); creatinina > 2.0 mg/dl

Ematologico: INR>1.5; PPT > 60sec; PLT <100.000

Metabolico: lattati > 2 mmol/l; pH acido

Epatico: bilitubina > 2mg/dl; transaminasi > 2 volte il limite superiore di normalità

Neurologico: alterazione stato coscienza

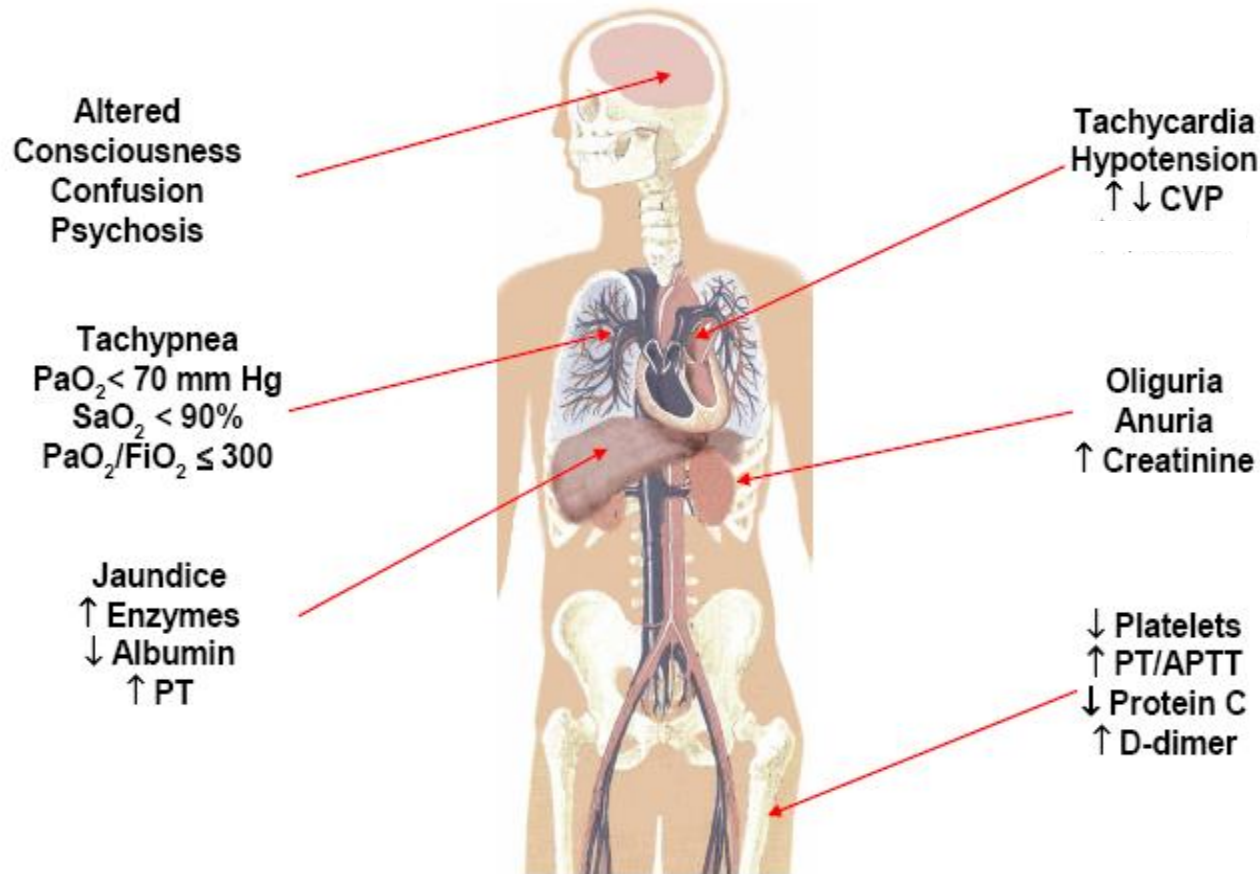


Ipotensione
persistente
refrattaria ad
adeguata
riespansione
volemica



Shock Settico

Identifying Acute Organ Dysfunction as a Marker of Severe Sepsis



MOF (Multi Organ Failure) or MODS (Multi Organ Dysfunction Syndrome): alterata funzione di ≥ 2 organi in paziente critico.

Nel 2002 è nata la “Surviving Sepsis Campaign” (SSC), una campagna di salute mondiale, guidata da ESICM (European Society of Intensive Care Medicine), ISF (International Sepsis Forum) e SCCM (Society of Critical Care Medicine), volta ad aumentare la consapevolezza e a migliorare la prognosi dei pazienti affetti da sepsi severa o shock settico.

La fase II della SSC è stata indirizzata alla stesura di linee guida basate sull’evidenza per il trattamento della sepsi severa-shock settico (2008 ultima pubblicazione).

La fase III della SSC è l’applicazione e la divulgazione delle linee guida.

International Guidelines

Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock

R. Phillip Dellinger, MD; Jean M. Carlet, MD; Henry Masur, MD; Herwig Gerlach, MD, PhD; Thierry Calandra, MD; Jonathan Cohen, MD; Juan Gea-Banacloche, MD, PhD; Didier Keh, MD; John C. Marshall, MD; Margaret M. Parker, MD; Graham Ramsay, MD; Janice L. Zimmerman, MD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD; Mitchell M. Levy, MD; for the Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee

Sponsoring Organizations: American Association of Critical-Care Nurses, American College of Chest Physicians, American College of Emergency Physicians, American Thoracic Society, Australian and New Zealand Intensive Care Society, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, European Society of Intensive Care Medicine, European Respiratory Society, International Sepsis Forum, Society of Critical Care Medicine, Surgical Infection Society.

Crit Care Med 2004 Vol. 32, No. 3

Intensive Care Med (2008) 34:17–60
DOI 10.1007/s00134-007-0934-2

SPECIAL ARTICLE

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

R. Phillip Dellinger
Mitchell M. Levy
Jean M. Carlet
Julian Bion
Margaret M. Parker
Roman Jaeschke
Konrad Reinhart
Derek C. Angus
Christian Brun-Buisson
Richard Beale
Thierry Calandra
Jean-Francois Dhainaut

Herwig Gerlach
Maurene Harvey
John J. Marini
John Marshall
Marco Ranieri
Graham Ramsay
Jonathan Sevransky
B. Taylor Thompson
Sean Townsend
Jeffrey S. Vender
Janice L. Zimmerman
Jean-Louis Vincent



Crit Care Clin 23 (2008) S1–S47

CRITICAL
CARE
CLINICS



Improving Outcomes for Severe Sepsis and Septic Shock: Tools for Early Identification of At-Risk Patients and Treatment Protocol Implementation

Emanuel P. Rivers, MD, MPH,
Tom Ahrens, DNS, RN, CCNS, FAAN

Phase three of the campaign involves translating the guidelines into clinical practice. To that end, campaign leaders have partnered with the Institute for Healthcare Improvement (IHI) to develop **two sepsis bundles** and to create a database-centered change measurement process.

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

The guidelines recommendations are based on the GRADE system (Grade of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation), a structured system for rating quality of evidence and grading strength of recommendation in clinical practice.

The system classifies quality of evidence as high (GRADE A), moderate (GRADE B), low (GRADE C), or very low (GRADE D).

The system classifies recommendations as • strong (GRADE 1: “we recommend”) or ○ weak (GRADE 2: “we suggest”).

The guidelines consider various topics to managing severe sepsis and septic shock.

Management topics:

- A. Initial resuscitation**
- B. Fluid therapy**
- C. Vasopressors**
- D. Inotropic therapy**
- E. Infection diagnosis**
- F. Antibiotic therapy**
- G. Infection source control**
- H. Corticosteroids**
- I. Recombinant human activated protein C (rhAPC)**
- J. Blood product administration**

Supportive therapy topics:

- K. Mechanical ventilation of sepsis-induced acute lung injury (ALI)/acute respiratory distress syndrome (ARDS)**
- L. Sedation, analgesia, and neuromuscular blockade in sepsis**
- M. Glucose control**
- N. Renal replacement**
- O. Bicarbonate therapy**
- P. Deep vein thrombosis prophylaxis**
- Q. Stress ulcer prophylaxis**
- R. Consideration for limitation of support**

Management topics

A. LA RIANIMAZIONE INIZIALE

- **La Early Goal-Directed Therapy (EGDT)** rappresenta un approccio terapeutico che deve essere precocemente messo in atto nel momento stesso del riconoscimento del quadro di sepsi severa/shock settico (comunque entro le 6 ore) senza attendere il ricovero in Terapia Intensiva (1C).

A. LA RIANIMAZIONE INIZIALE

● Durante le prime **6 ore** gli obiettivi del protocollo terapeutico della rianimazione dovrebbero includere i seguenti punti (1C):

■ **Pressione venosa centrale (PVC) di 8-12 mmHg***

Il paziente settico è un paziente ipovolemico o per ridotta assunzione di liquidi/aumento delle perdite per febbre, tachipnea, sudorazione profusa o per vasodilatazione e formazione di edemi (alterata permeabilità capillare). Questa condizione comporta ipotensione e oliguria e necessita di una rapida correzione tramite l'infusione di liquidi in tempi brevi → Se PVC < 8mmHg: fluidoterapia)

■ **Pressione arteriosa media (PAM) \geq 65 mmHg** (se < 65 mmHg → vasopressori)

■ **Diuresi oraria > 0,5 ml/Kg/h** (> 200 ml in 6h in un uomo di 70 Kg)

■ **Saturazione venosa centrale (ScvO₂ da vena cava superiore) \geq 70 %.**

Parametro ottenuto con EGA di sangue prelevato da VCS è indice del consumo di O₂ nell'intero organismo.

*PVC target 12-15 mmHg in pz ventilati meccanicamente, noti per ridotta compliance ventricolare o aumentata pressione intra-addominale

A. LA RIANIMAZIONE INIZIALE

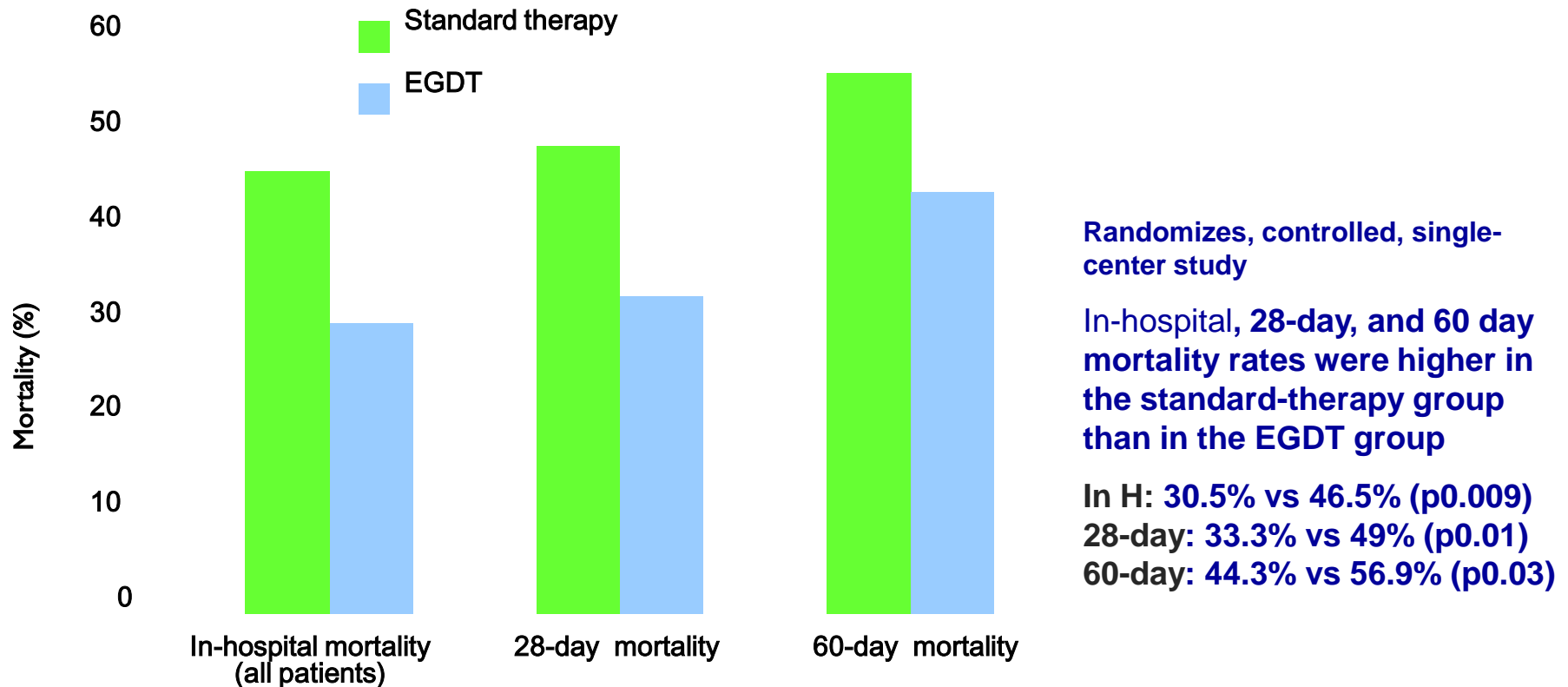
○ **Se non si raggiunge una $SvcO_2 \geq 70\%$, nonostante l'infusione di fluidi abbia portato la PVC tra 8 e 12 mmHg, si dovrebbero somministrare (2C):**

-emazie concentrate se l'Ht < 30 % e/o

-infondere dobutamina (da 2,5 fino ad un massimo di 20 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$).

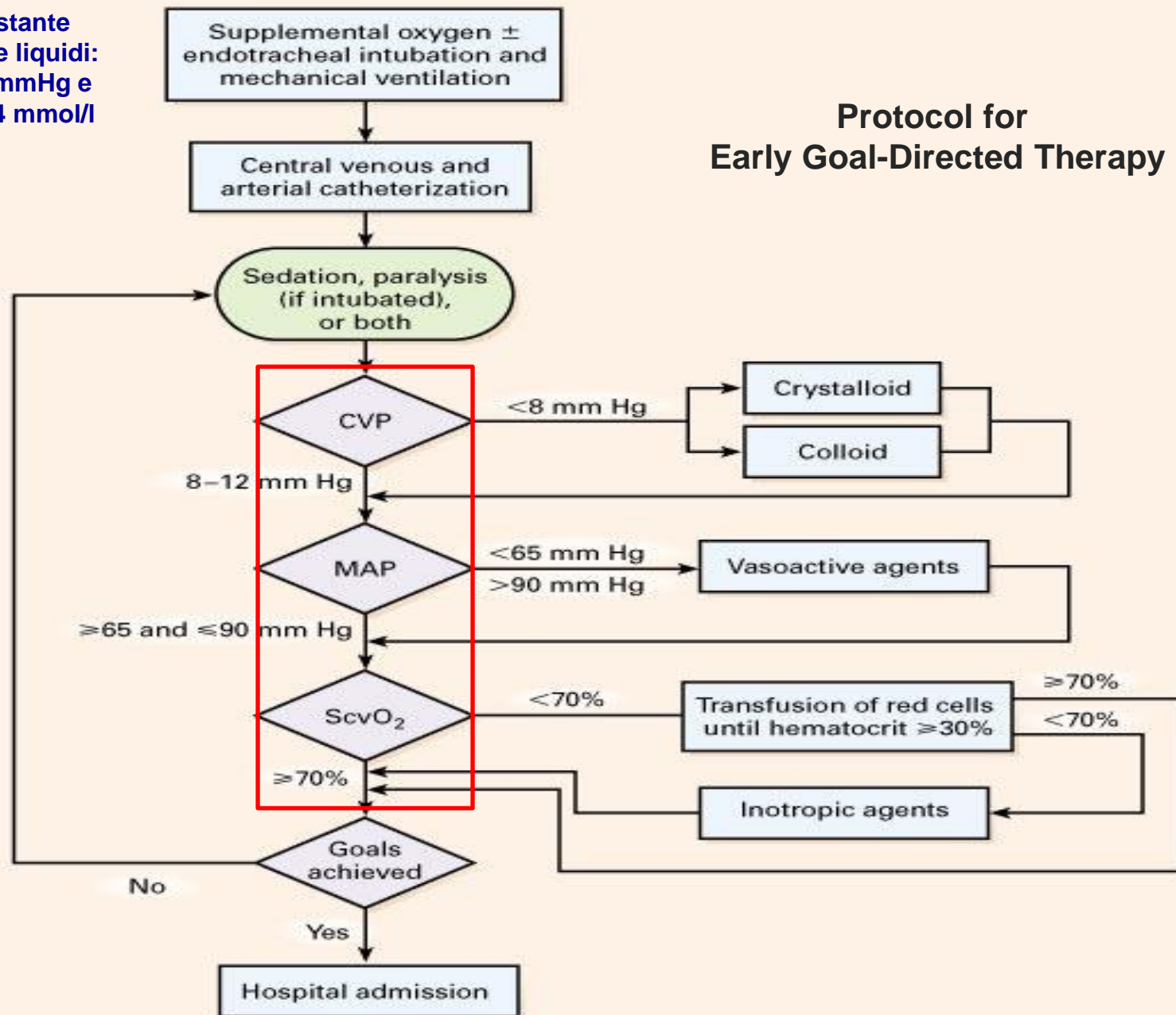
EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY IN THE TREATMENT OF SEVERE SEPSIS AND SEPTIC SHOCK

EMANUEL RIVERS, M.D., M.P.H., BRYANT NGUYEN, M.D., SUZANNE HAVSTAD, M.A., JULIE RESSLER, B.S., ALEXANDRIA MUZZIN, B.S., BERNHARD KNOBLICH, M.D., EDWARD PETERSON, PH.D., AND MICHAEL TOMLANOVICH, M.D., FOR THE EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY COLLABORATIVE GROUP*



Se nonostante
infusione liquidi:
PA < 90 mmHg e
lattati > 4 mmol/l

Protocol for Early Goal-Directed Therapy



B. FLUIDOTERAPIA (supporto emodinamico)

- La rianimazione fluidica consiste nell'infusione di **cristalloidi** (soluzione Ringer) **o di colloidi naturali** (Albumina) **o artificiali** (Emagel, Voluven); non c'è evidenza che supporti la superiorità degli uni sugli altri (1B).

→ **Il precoce e aggressivo ripristino del volume è uno dei pochi strumenti terapeutici di documentata efficacia nella riduzione della letalità nei pazienti settici.**

Target: PCV \geq 8 mmHg (12 mmHg in pz ventilati)

B. FLUIDOTERAPIA

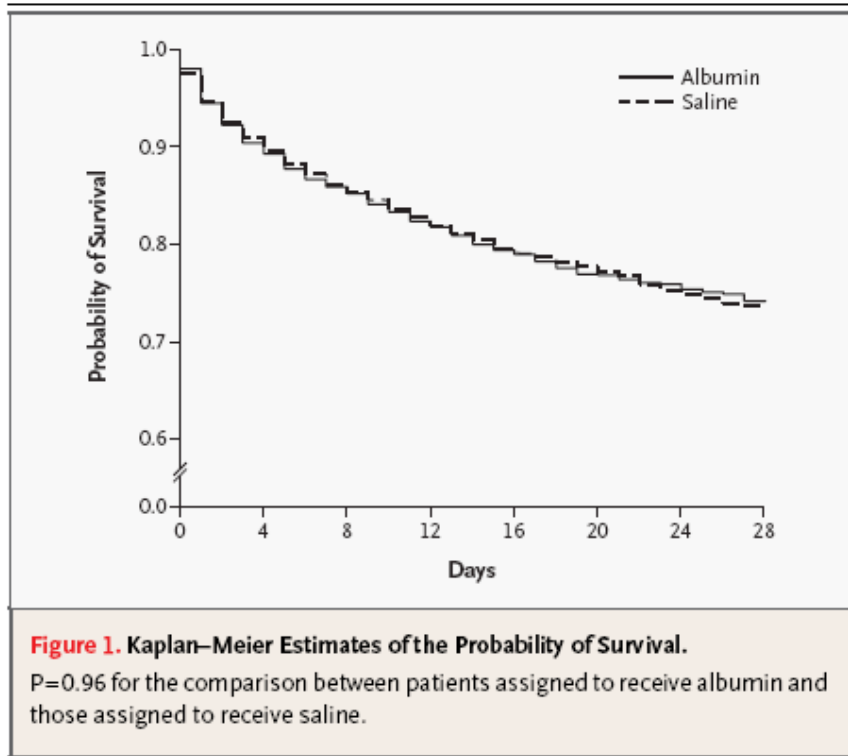
● Il “challenge” con i fluidi in pazienti con sospetta ipovolemia (sospetto inadeguato circolo arterioso) deve essere eseguito con **500-1000 ml di cristalloidi** (soluzione Ringer) o con **300-500 ml di colloidi** (Emagel, Voluven) **in 30'**, ripetuti sulla base della risposta (aumento della pressione arteriosa e della diuresi) e della tolleranza (evidenza di "overload" del volume intravascolare) (1D).

Target: PCV \geq 8 mmHg (12 mmHg in pz ventilati)

ORIGINAL ARTICLE

A Comparison of Albumin and Saline for Fluid Resuscitation in the Intensive Care Unit

The SAFE Study Investigators*



SAFE STUDY: A double-blind, randomised controlled trial of albumin 4% versus saline for fluid resuscitation involving 6997 patients. (14 ICUs in Australia and 2 in New Zealand).

Conclusions: In patients in the ICU, use of either 4 percent albumin or normal saline for fluid resuscitation results in similar outcomes at 28 days.

C. VASOPRESSORI

- Sia la **dopamina (5-20 μ g/Kg/min)** che la **noradrenalina (2-20 μ g/min)** (attraverso catetere centrale) rappresentano gli agenti vasopressori di prima scelta per correggere l'ipotensione nello shock settico (1C).
- Epinefrina, fenilefrina e vasopressina non dovrebbero essere impiegati come vasopressori di prima scelta nello shock settico (2C).

Target: PAM \geq 65 mmHg (i vasopressori consentono di raggiungere una pressione minima di perfusione e quindi di mantenere una perfusione tissutale adeguata)

C. VASOPRESSORI

La **vasopressina** (0.01-0.04U/min) può essere impiegata nei pazienti con shock refrattario alla adeguata rianimazione coi fluidi e ad alte dosi di vasopressori convenzionali (2C).

- Basse dosi di **dopamina** non devono essere usate per la protezione renale come parte del trattamento della sepsi grave, perchè non efficaci (1A).

D. TERAPIA CON INOTROPI

○ Nei pazienti con bassa portata cardiaca, nonostante un'adeguata rianimazione con i fluidi, si dovrebbe usare la **dobutamina** (2.5-20 μ g/Kg/min) per aumentare la gittata cardiaca (1C).

La **dobutamina** dovrebbe essere associata ai **vasopressori**, quando impiegata in pazienti con bassa pressione arteriosa.

Target: SvcO₂ \geq 70%

E. LA DIAGNOSI

- **Colture** appropriate devono essere sempre ottenute prima di iniziare la terapia antibiotica (1C).

Per ottimizzare l'identificazione degli organismi che causano l'infezione, devono essere prelevate **almeno 2** emocolture di cui una per via percutanea ed una prelevata attraverso ciascun catetere vascolare (10-20 ml per ogni prelievo per aerobi e anaerobi a distanza di 15-30 min tra i due ed eventualmente altre 2 emocolture nelle 24h successive solo se persistono segni di sepsi), a meno che il catetere non sia stato introdotto di recente (< 48 ore). → colture negative $\geq 50\%$

E' raccomandato il prelievo prima della terapia antibiotica e secondo quanto richiesto dalla clinica, di **colture da altri siti** come urina, fluido cerebrospinale, ferite, secrezioni delle vie respiratorie o altri fluidi corporei.

E. LA DIAGNOSI

- La ricerca del patogeno può avvalersi anche di **indagini sierologiche** (es ricerca Ag urinario per la Legionella) in relazione al quadro clinico e al sospetto diagnostico formulato.

La ricerca del patogeno deve essere completata dalla **diagnostica per immagini** (Rx torace, Eco addome, Tc, RMN, Scintigrafia) per la localizzazione precisa del sito d'infezione e la valutazione di eventuali scelte terapeutiche interventistiche (1C).

F. LA TERAPIA ANTIBIOTICA

- La terapia antibiotica endovenosa deve essere iniziata possibilmente **entro la 1^o ora** dal riconoscimento della sepsi grave-shock settico, dopo il prelievo delle colture appropriate (1B).

→ **Ogni ora di ritardo nell'inizio della terapia antibiotica empirica è associata ad un aumento della mortalità di circa il 7,6 %.**

- La terapia antibiotica iniziale è empirica e ad ampio spettro, deve includere uno o più farmaci attivi contro tutti i possibili patogeni (batterici o fungini) ed essere in grado di raggiungere in concentrazione adeguata la sede dell'infezione. La scelta deve rispecchiare la sensibilità dei microrganismi presenti nella comunità e nell'ospedale di appartenenza (1B).

F. LA TERAPIA ANTIBIOTICA

- Il regime antimicrobico iniziale deve sempre essere rivalutato dopo **48-72** ore sulla base dei dati microbiologici e clinici, con lo scopo di impiegare antibiotici a spettro più stretto per limitare lo sviluppo di resistenze, ridurre la tossicità, ridurre i costi (de-escalation) (1C).
- Considerare la terapia antibiotica empirica combinata nelle infezioni sospette da *Pseudomonas Aeruginosa* e nei pazienti neutropenici con sepsi severa. (2D).

F. LA TERAPIA ANTIBIOTICA

- La durata del trattamento dovrebbe essere in media di **7-10 giorni** e dovrebbe essere guidata dalla risposta clinica del malato (>10 g in caso di: immunodeficienza, neutropenia, foci difficilmente drenabili, risposta clinica lenta) (1D).

Nel **50% dei casi le emocolture sono negative**, in tal caso la prosecuzione deve essere valutata in base al giudizio clinico.

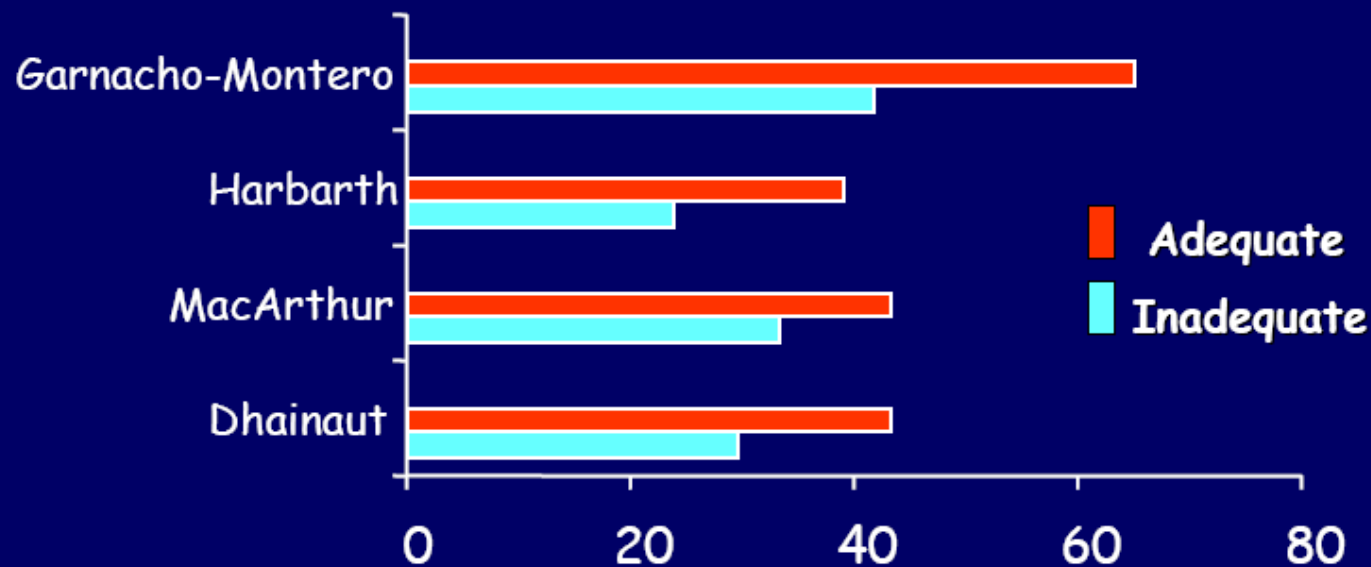
- Interrompere gli antimicrobici **entro 72 ore** se non si è confermata una fonte di infezione (1D).

Studi clinici evidenziano che un trattamento antibiotico empirico appropriato e tempestivo influenza l'outcome del paziente in termini di:

- Ridotta mortalità**
- Ridotta morbosità**
- Riduzione della durata del ricovero**

Mortality Impact of Inadequate Therapy

Severe sepsis and septic shock



Garnacho-Montero, et al. *Crit Care Med* 2003;31:2742-2751;
Harbarth, et al. *Am J Med* 2003;115:529-535;
MacArthur, et al. *Clin Infect Dis* 2004;38:284-288;
Dhainaut, et al. *Crit Care Med* 2003;31:2291-2301



CHEST

Original Research

CRITICAL CARE MEDICINE

Initiation of Inappropriate Antimicrobial Therapy Results in a Fivefold Reduction of Survival in Human Septic Shock

*Anand Kumar, MD; Paul Ellis, MD; Yaseen Arabi, MD, FCCP;
Dan Roberts, MD; Bruce Light, MD; Joseph E. Parrillo, MD, FCCP;
Peter Dodek, MD; Gordon Wood, MD; Aseem Kumar, PhD; David Simon, MD;
Cheryl Peters, RN; Muhammad Ahsan, MD; Dan Chateau, PhD; and the
Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group**

Survival to hospital discharge with appropriate and inappropriate initial therapy was 52.0% and 10.3%, respectively (odds ratio [OR], 9.45; 95% CI, 7.74 to 11.54; $p < 0.0001$), an approximately fivefold decrease.

Improving Outcomes for Severe Sepsis and Septic Shock: Tools for Early Identification of At-Risk Patients and Treatment Protocol Implementation

Emanuel P. Rivers, MD, MPH,
Tom Ahrens, DNS, RN, CCNS, FAAN

Crit Care Clin 23 (2008) S1–S47

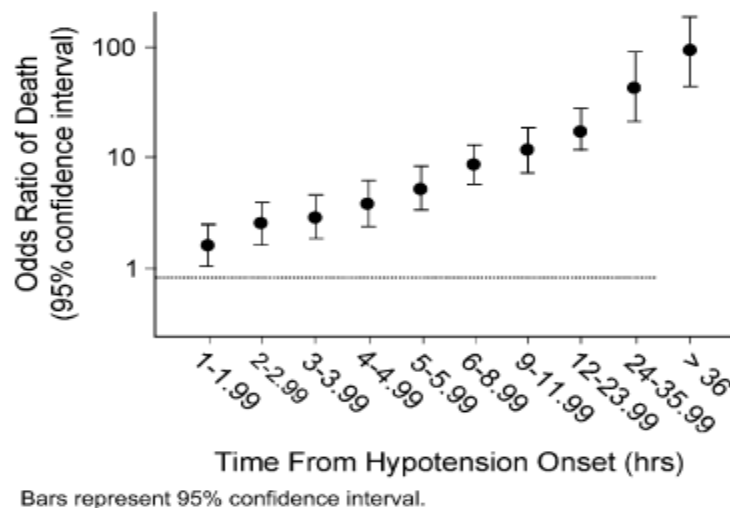


Fig. 3. Delayed initiation of antimicrobial therapy increases mortality. Bars represent 95% CI. (From Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med 2006;34(6):1589–96; with permission.)

Severe Sepsis and Septic Shock: Review of the Literature and Emergency Department Management Guidelines

H. Bryant Nguyen, MD, MS
Emanuel P. Rivers, MD, MPH
Fredrick M. Abrahamian, DO
Gregory J. Moran, MD
Edward Abraham, MD
Stephen Trzeclak, MD
David T. Huang, MD, MPH
Tiffany Osborn, MD
Dennis Stevens, MD, PhD
David A. Talan, MD
Emergency Department Sepsis
Education Program and
Strategies to Improve
Survival (ED-SEPSIS)
Working Group

From the Loma Linda University, Loma Linda, CA (Nguyen); the Henry Ford Hospital, Detroit, MI (Rivers); the Olive View–UCLA Medical Center, Sylmar, CA (Abrahamian, Moran, Talan); the University of Colorado, Denver, CO (Abraham); the Cooper University Hospital, Camden, NJ (Trzeciak); the University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA (Huang); the University of Virginia, Charlottesville, VA (Osborn); and the VA Medical Center, Boise, ID (Stevens).

Combination antimicrobial therapy is commonly used in severe sepsis and septic shock: 1) one agent may not be adequate to cover the spectrum of all possible pathogens 2) polymicrobial infections may may not be treatable with a single drug 3) combinations may prevent selection of antimicrobial resistance 4) combination may have synergy against a single pathogen.

→ **Less research is available about the clinical significance of combination therapy and antimicrobial synergy.**

Combination antimicrobials: • serious infection due to *Pseudomonas Aeruginosa* (beta latt+aminog) ed • neutropenic patients that can have rapidly developing fatal infections.

Table 2. Empirical antimicrobial recommendations for adult ED patients with severe sepsis and septic shock.

Sepsis Source	Recommended Antimicrobial Regimen (Standard Adult Dosing)	Comments
Unknown source	Vancomycin* 1 g Q 12 h and levofloxacin† 750 mg Q 24 h and gentamicin‡ 7 mg/kg Q 24 h	Consider abdominal/pelvic imaging if physical examination, chest radiograph, and urinalysis do not reveal an infection source.
Community-acquired pneumonia	Vancomycin* 1 g Q 12 h and levofloxacin‡§ 750 mg Q 24 h (and gentamicin‡ 7 mg/kg Q 24 h if recent hospitalization/nursing home residence, recent antibiotic use, or bronchiectasis)	Consider <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia treatment in AIDS patients and obtain an echocardiogram to evaluate endocarditis with septic emboli in intravenous drug users.
Meningitis	Vancomycin* 1 g Q 12 h and ceftriaxone 2 g Q 12 h (and ampicillin 2 g Q 4 h if immunocompromised or elderly) after dexamethasone 10 mg intravenously Q 6 h (no data exist on the use of high- or low-dose steroids for patients with bacterial meningitis and severe sepsis/septic shock)	If altered mental status or focal neurologic abnormalities, consider adding acyclovir (10 mg/kg Q 8 h) to treat herpes encephalitis.
Urinary tract infection	Piperacillin/tazobactam¶ 3.375 g Q 6 h and gentamicin‡ 7 mg/kg Q 24 h	Complicated urinary tract infections may be caused by <i>Enterococcus</i> species, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , or <i>Staphylococcus aureus</i> (nonnitrite producers), for which gentamicin and piperacillin/tazobactam are preferred. If nitrite production or Gram's stain suggests Enterobacteriaceae, levofloxacin or ceftriaxone can be substituted for gentamicin. Obtain imaging to rule out obstruction as soon as possible.
Intraabdominal/pelvic infection	Piperacillin/tazobactam¶ 3.375 g Q 6 h and gentamicin‡ 7 mg/kg Q 24 h	Obtain imaging to identify infection focus and potential for percutaneous or open drainage, and/or surgical consultation.
Skin and soft tissue infection/necrotizing infection	Vancomycin* 1 g Q 12 h and piperacillin/tazobactam¶ 3.375 g Q 6 h and clindamycin 900 mg Q 8 h	For suspected necrotizing infections, obtain surgical consultation for tissue debridement as soon as possible.

Dosages are for ~70-kg non-pregnant adults with normal renal function.

*May substitute linezolid.

†May substitute gatifloxacin.

‡May substitute ceftazidime, cefepime, aztreonam, imipenem, or meropenem.

§May substitute moxifloxacin.

¶May substitute ampicillin/sulbactam, imipenem, or meropenem.

G. CONTROLLO FOCUS INFETTIVO

- In ogni paziente con sepsi grave si deve rapidamente (entro 6 ore: 1D) valutare se è presente un **focus infettivo** suscettibile alle misure di controllo, nello specifico il drenaggio di un ascesso o di un focus locale di infezione, l'asportazione di tessuto necrotico infetto, la rimozione di un presidio potenzialmente infetto o del controllo definitivo di un focus che si sta infettando per contaminazione microbica (1C).

H. STEROIDI

- I corticosteroidi non devono essere somministrati per il trattamento della sepsi in assenza di shock (1D). Non c'è tuttavia una specifica controindicazione a continuare terapia di mantenimento con steroidi se la storia clinica del paziente lo richiede.
- **Idrocortisone 200-300 mg/die ev per 7 giorni in 3-4 somministrazioni o in infusione continua** dovrebbe essere impiegato in pazienti con shock settico che, nonostante un'adeguata rianimazione con i fluidi, richiedano terapia con vasopressori per mantenere un'adeguata pressione arteriosa (2C).

H. STEROIDI

- Dosi di **idrocortisone > di 300 mg** giornalieri non devono essere usate nella sepsi grave e nello shock settico (rischio infezioni) (1A).
- Il **Fludrocortisone (50 microgr x os una volta die)** può essere usato in alternativa all'idrocortisone se c'è perdita di attività di mineralcorticoid (2C).

Corticosteroids in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock in Adults

A Systematic Review

JAMA. 2009;301(22):2362-2375

Djillali Annane, MD

Eric Bellissant, MD

Pierre-Edouard Bollaert, MD

Josef Briegel, MD

Marco Confalonieri, MD

Raffaele De Gaudio, MD

Didier Keh, MD

Yizhak Kupfer, MD

Michael Oppert, MD

G. Umberto Meduri, MD

This review showed no significant effect of corticosteroid treatment on 28-day mortality, ICU mortality, or hospital mortality in severe sepsis and septic shock (p=.05).

However, analyses of the trials investigating prolonged course (≥ 5 days) of low dose of corticosteroid treatment (≤ 300 mg of hydrocortisone- as intravenous bolus or continuous infusion) demonstrated a significant reduction in 28-day all-cause mortality (p=.02) and hospital mortality (p=.05).

Corticosteroids in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock in Adults

A Systematic Review

JAMA. 2009;301(22):2362-2375

Although evidence is not particularly robust, we suggest that treatment should be given at full dose for at least 100 hours and only in adults with vasopressor-dependent septic shock.

I. PROTEINA C ATTIVATA RICOMBINANTE UMANA (rhAPC)

○ La rhAPC è raccomandata nei pazienti ad alto rischio di morte (**APACHE II > 25 , due o più insufficienze d'organo, ARDS, MOF, shock settico**) e senza controindicazioni assolute correlate al rischio di sanguinamento o controindicazioni relative che sbilancino il potenziale effetto benefico (2B).

● I pazienti con sepsi severa e basso rischio di morte (**APACHE II < 20 o una sola compromissione d'organo**) non dovrebbero ricevere rhAPC (1A).

The New England Journal of Medicine

Copyright © 2001 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 344

MARCH 8, 2001

NUMBER 10

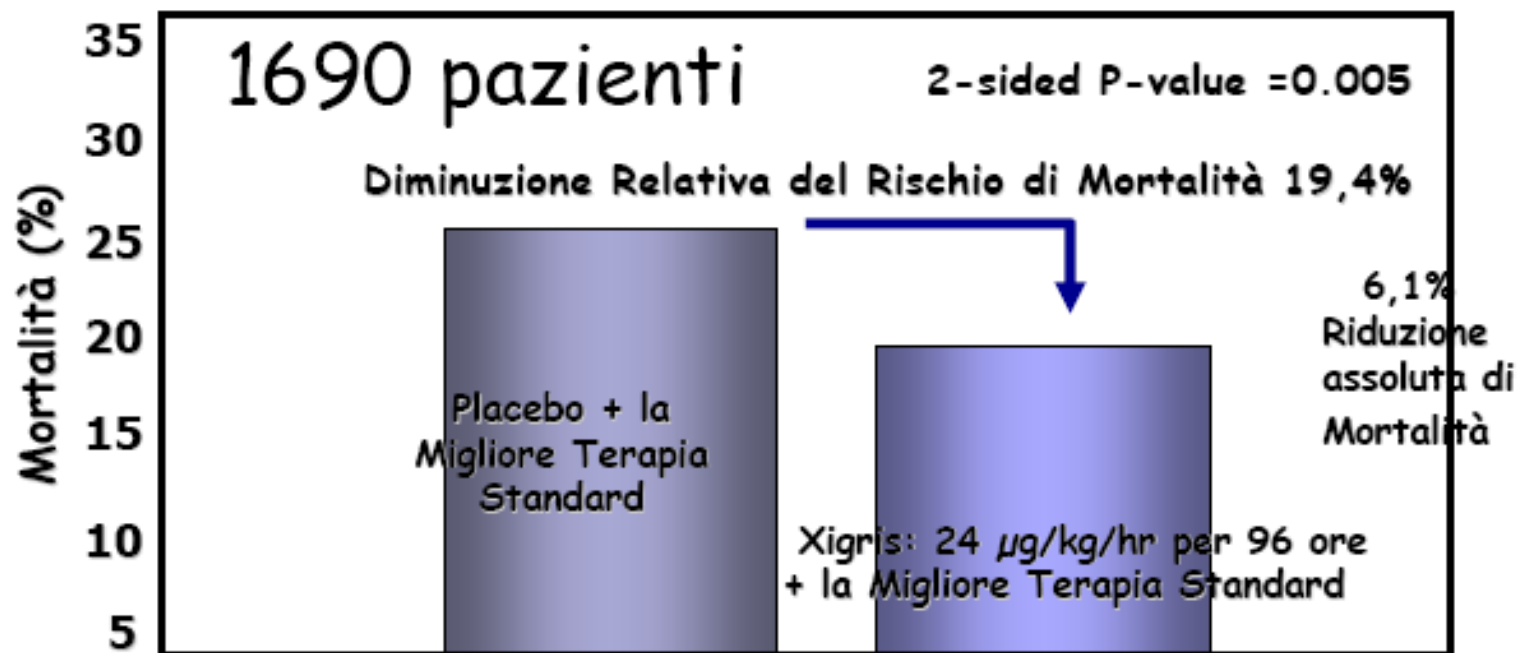


EFFICACY AND SAFETY OF RECOMBINANT HUMAN ACTIVATED PROTEIN C FOR SEVERE SEPSIS

GORDON R. BERNARD, M.D., JEAN-LOUIS VINCENT, M.D., PH.D., PIERRE-FRANCOIS LATERRE, M.D., STEVEN P. LAROSA, M.D.,
JEAN-FRANCOIS DHAINAUT, M.D., PH.D., ANGEL LOPEZ-RODRIGUEZ, M.D., JAY S. STEINGRUB, M.D., GARY E. GARBER, M.D.,
JEFFREY D. HELTERBRAND, PH.D., E. WESLEY ELY, M.D., M.P.H., AND CHARLES J. FISHER, JR., M.D.,
FOR THE RECOMBINANT HUMAN ACTIVATED PROTEIN C WORLDWIDE EVALUATION IN SEVERE SEPSIS

(PROWESS) STUDY GROUP*

Drotrecogin Alfa (attivato) Riduce la Mortalità in forma Significativa



J. SOMMINISTRAZIONE DI EMODERIVATI

- Una volta risolta l'ipoperfusione ed in assenza di circostanze ulteriori, quali malattia coronarica importante, emorragia acuta, acidosi lattica, si dovrebbero trasfondere emazie concentrate solo quando **l'Hb scende a valori < 7 g/dl** fino ad un obiettivo di **7-9 g/dl (1B)** (stessa mortalità con Hb: 7-9 g/dl e 10-12 g/dl).
- La somministrazione di AT III/EPO non è raccomandata per il trattamento della sepsi grave e dello shock settico (1B).

J. SOMMINISTRAZIONE DI EMODERIVATI

○ In pazienti con sepsi grave, le piastrine devono essere somministrate quando sono **< 5.000/mm³** ($5 \times 10^9/L$) indipendentemente dalla presenza di sanguinamento;

Quando invece la conta è tra **5.000 e 30.000/mm³** ($5-30 \times 10^9/L$) solo se esiste un rischio significativo di sanguinamento.

Una conta delle piastrine più alta, **>50.000/ mm³** ($50 \times 10^9/L$) deve essere garantita in caso di procedure invasive o interventi chirurgici (2D).

Supportive therapy topics

K. VENTILAZIONE MECCANICA IN ALI/ARDS SEPSI INDOTTE

- Evitare alti volumi correnti: ridurre il volume in 1-2 ore e arrivare a **6 ml/kg** di peso ideale (1B).
- Pressione inspiratoria **< 30 cmH₂O** (1C).
- Tollerare l'ipercapnia permissiva se necessaria (attenzione a acidosi metabolica e ipertensione endocranica) (1C).
- Applicare minima PEEP per evitare collasso polmonare basandosi sulla severità del deficit di ossigenazione (1C).
- Mantenere i pazienti ventilati meccanicamente in posizione semiseduta (30-45°) (1B).
 - La NIV può essere considerata nella minoranza di questi pazienti (2B)

SUPPORTO VENTILATORIO IN CASO DI:

- **Dispnea grave**
- **Frequenza respiratoria > 35 atti/m**
- **$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$**
- **Attivazione muscoli accessori della ventilazione o respiro diaframmatico paradosso**

Indicazione per iniziare la ventilazione meccanica con intubazione oro tracheale:

- **Incapacità a mantenere $\text{paO}_2 > 65$ mmHg con $\text{FiO}_2 > 0.6$**
- **Alterazione stato coscienza**
- **Impossibilità a gestire l'ipersecrezione bronchiale**
- **Impossibilità di correggere la dispnea**
- **Instabilità emodinamica o alterazioni ECG**
- **Intolleranza alla maschera**

L. SEDAZIONE

- Determinare un livello target di sedazione e misurarlo attraverso scale standardizzate in pazienti settici ventilati (1B).

La somministrazione può essere eseguita in infusione continua o in boli intermittenti.

Interrompere o alleggerire giornalmente la sedazione.

Cercare di evitare in tutti i casi possibili l'uso dei miorilassanti nei pazienti settici.

M. CONTROLLO DELLA GLICEMIA

- Dopo l'iniziale stabilizzazione dei pazienti con sepsi grave è necessario mantenere la **glicemia < 150 mg/dl (80-120 mg/dl)** (infusione ev di insulina: 0.04 UI/Kg/h) (1B).
- La glicemia va monitorata frequentemente dopo l'inizio dell'infusione (ogni 30'-60') e regolarmente (ogni 4 h) finché la glicemia non si è stabilizzata (1C).

N. TECNICHE DIALITICHE

- In pazienti con sepsi severa ed insufficienza renale acuta **l'emodialisi intermittente e l'emofiltrazione continua veno-venosa (CVVH)** sono da considerarsi equivalenti (2B).

O. TERAPIA CON BICARBONATI

- La terapia con bicarbonato allo scopo di migliorare l'emodinamica o di ridurre le richieste di vasopressori non è raccomandata per il trattamento della lattacidemia indotta dall'ipoperfusione con un **pH \geq 7.15** (1B).

Gli effetti della somministrazione di bicarbonato sull'emodinamica e sulle richieste di vasopressori ad un basso pH, così come gli effetti sull'esito, non sono stati studiati

P. PROFILASSI TVP

- Tutti i pazienti con sepsi severa dovrebbero ricevere la profilassi per la Trombosi Venosa Profonda (TVP), indifferentemente o con **piccole dosi d'eparina non frazionata o con eparine** a basso peso molecolare (1A).
- Per i pazienti settici, che hanno delle controindicazioni all'uso dell'eparina è raccomandato l'impiego di **sistemi profilattici meccanici** (calze a compressione graduata o sistemi di compressione intermittente) a meno che non coesistano vasculopatie periferiche (1A).
- In pazienti ad alto rischio, come quelli in sepsi grave e con storia di TVP è raccomandata una **terapia combinata** farmacologia e meccanica (2C).

Q. PROFILASSI DELLE ULCERE DA STRESS

- In pazienti con sepsi grave è raccomandata la **profilassi delle ulcere da stress** (bloccanti i recettori H2) o inibitori di pompa (1B).

R. CONSIDERAZIONE PER LA LIMITAZIONE DEL SUPPORTO

- Il piano terapeutico, l'outcome e le reali aspettative di vita dovrebbero essere discussi con (pazienti) e i familiari.

Si può pensare che le decisioni per adottare supporti meno “aggressivi” o addirittura per la sospensione del supporto siano prese nell'interesse del paziente (1D).

OPTIMIZING MANAGEMENT OF SEVERE SEPSIS AND SEPTIC SHOCK:

- **resuscitation bundle**
- **management bundle**



Crit Care Clin 23 (2008) S1–S47

CRITICAL
CARE
CLINICS

Improving Outcomes for Severe
Sepsis and Septic Shock: Tools
for Early Identification of At-Risk
Patients and Treatment
Protocol Implementation

Emanuel P. Rivers, MD, MPH,
Tom Ahrens, DNS, RN, CCNS, FAAN

Phase three of the campaign involves translating the guidelines into clinical practice.

OPTIMIZING MANAGEMENT OF SEVERE SEPSIS AND SEPTIC SHOCK

La SSC ha sviluppato dei “bundles” (cioè gruppi di raccomandazioni: raggruppamenti di strategie terapeutiche il cui scopo è di ottimizzare i tempi di applicazione e le sequenze terapeutiche).

Resuscitation bundle: Tasks to be completed within 6 hours of presentation

Management bundle: Tasks to be completed within 24 hours of presentation

Sepsis Resuscitation bundle da completare entro le 6 ore

- Dosaggio lattati
- Emocolture ottenute prima della somministrazione di antibiotici
- Somministrazione di antibiotici a largo spettro entro 3 ore dall'arrivo in ED o entro 1 ora dal ricovero in TI (optimum entro 1 ora)
- In caso di ipotensione e/o lattati > 4 mmol/l:
 - Fluid challenge test con 20 ml/Kg di cristalloidi o dose equivalente di colloidi
 - Somministrare vasopressori in caso di ipotensione non responsiva al fluid challenge per mantenere una PAM > 65 mmHg

Sepsis Resuscitation bundle da completare entro le 6 ore

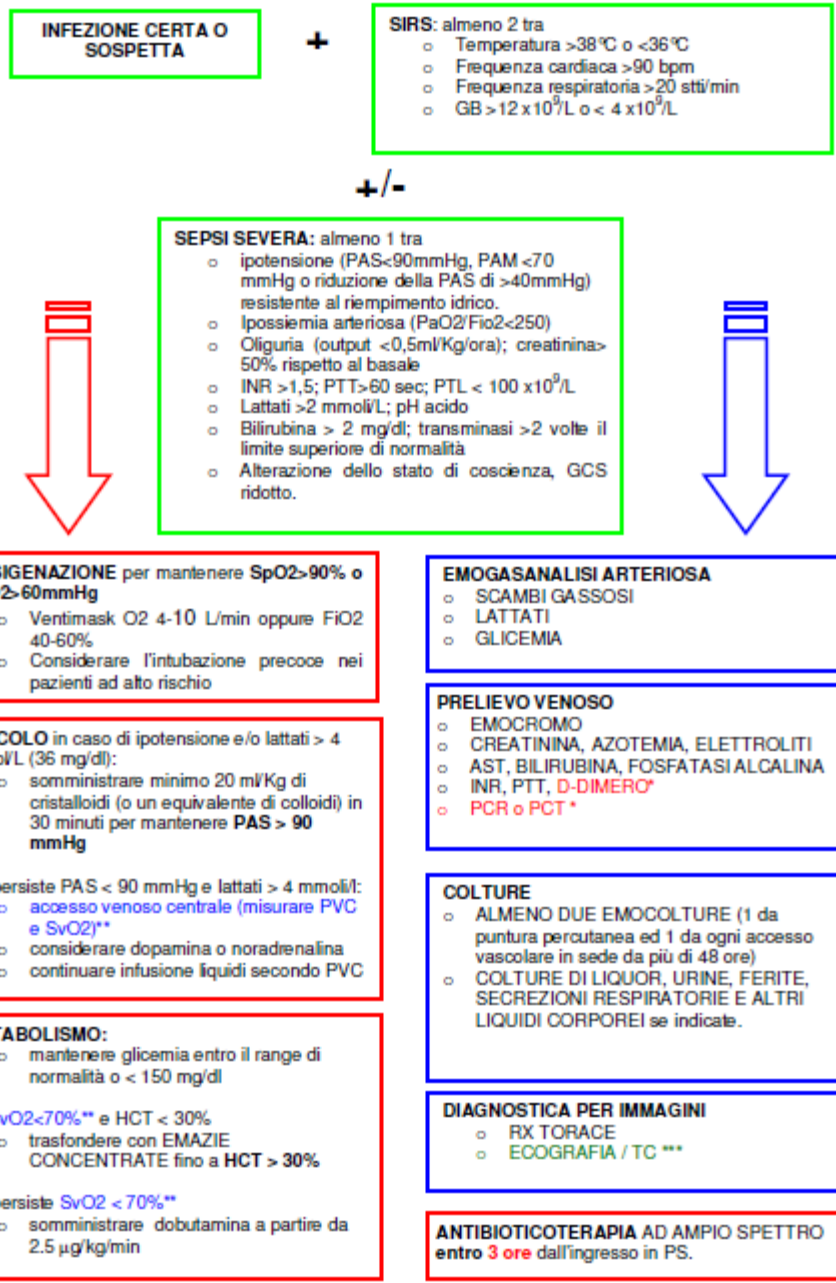
- In caso di persistente ipotensione nonostante il fluid challenge e/o in presenza di lattati > 4 mmol/l:
 - Raggiungere una PVC > 8 mmHg
 - Raggiungere una saturazione venosa centrale di O₂ > 70 %
- In caso di mancato raggiungimento di una SvcO₂ > 70 % nonostante la correzione della PVC
 - Somministrare EC se Ht < 30 %
 - Infondere dobutamina (tra 2.5 e 20 mcg/Kg/min)

Sepsis Management bundle da completare entro le 24 ore

- Controllo della glicemia < 150 mg/dl
- Pressione di plateau < 30 cm H₂O nei pazienti ventilati
- Considerare l'utilizzo di Drotrecogin alfa secondo le Linee guida adottate
- Terapia con basse dosi di steroidi (solo per shock settico)

CONCLUSIONS

... Similar to polytrauma, acute myocardial infarction, or stroke, the speed and appropriateness of therapy administered in the initial hours after severe sepsis develops are likely to influence outcome (sepsis team... sepsis mentality... "time is organ function" ...)



PROTEINE DELLA FASE ACUTA

utilizzate nella pratica clinica come marcatori di stati infiammatori sistemici SIRS, sepsi, sepsi severa o di shock settico

- ***PCR (Proteina C reattiva)***
- ***PCT (Procalcitonina)***

I biomarkers, se usati appropriatamente, possono indirizzare verso una diagnosi precoce di infezione ma non sostituiscono la valutazione clinica del paziente.

PCT

Prodotta dalle **cellule C della tiroide** e da **cellule neuroendocrine extratiroidiche** (polmone; intestino; fegato).

Aumento precoce (già dopo 3-6 ore dall'esposizione batterica).
Emivita: 25-30 ore.

Prodotta selettivamente in risposta ad **infezioni batteriche** (stimolo più potente è l'endotossina batterica). **Non aumenta** (se non in modo poco significativo) **nelle infezioni fungine, virali, in malattie autoimmuni e neoplasie.**

Individuo sano:	indossabile o < 0.1 ng/mL
Paziente infetto:	1 - 1000 ng/mL

In caso di sepsi severa, la **concentrazione plasmatica di PCT** è **direttamente proporzionale** alla **gravità del quadro clinico.**

Utile per monitorare l'efficacia e la necessità di proseguimento della terapia antibiotica. Si eleva anche in corso di: politrauma, CCH, CHGEN, IMA, ACC, ustioni.

La **PCR**, ottimo marker di infiammazione, è **più aspecifica**:

- si eleva sia in corso di infezione virale che batterica
- **non sembra** essere correlata con l'entità della sepsi

(raggiunge i suoi massimi livelli anche nelle sepsi meno gravi, oppure rimane elevata per poco tempo rispetto alla severità della prognosi del paziente).

La PCT è un marker più accurato rispetto alla PCR nella **distinzione fra infiammazione batterica e quella di origine non infettiva** (Simon et al. 2004):

sensibilità dell'88% vs 75%
specificità dell'81% vs 67%

