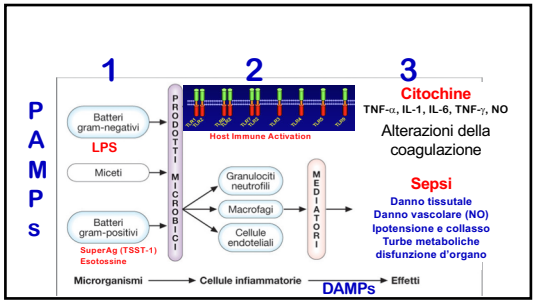


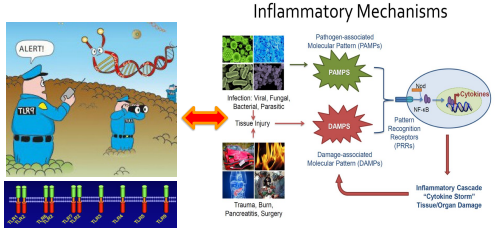
Alterazioni coagulazione

Fibrina ➡ Trombi ➡ trombosi microcircolo ➡ alterazione perfusione tissutale, Ipotensione, ipossia, danno tissutale, MODS

ESAURIMENTO RISPOSTA IMMUNE

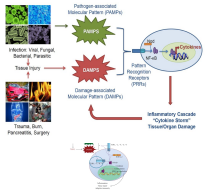
NO, PGL, Trombossano A2, leucotrieni, istamina, bradichinina
SEPSI – SHOCK SETTICO

TLR, PAMPs e DAMPs, Inflammasoma



Clinical Review State of the Art
Sepsis: pathophysiology and clinical management
BMJ 2016; 353 doi: https://doi.org/10.1136/bmj.i1585

Inflammatory Mechanisms

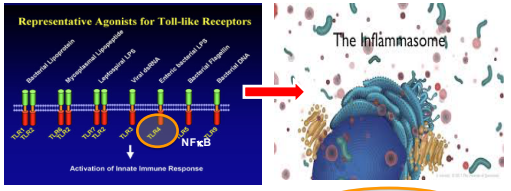


Pathogen / Danger
Associated Molecular Patterns
(PAMPs / DAMPs)

- PAMPs: componenti unici dei microrganismi (non prodotte dall'ospite) spesso essenziali per il patogeno.
  es. LPS, acido lipoteicoico, GPI, CpG, RNA a doppia elica, flagellina.
- DAMPs: sono prodotte nel ospite durante l'infiammazione o possono provenire dal esterno.
  es. heat-shock proteins, RNA da cellule morte, proteina BA, Mrp8/14, fosfolipidi ossidati, fibrinogeno, acido ialuronico, silica, asbestos.

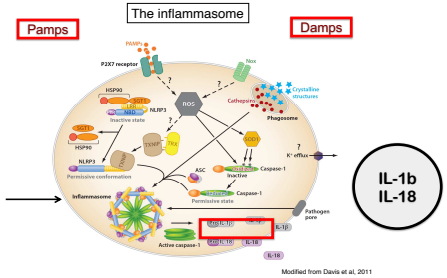
Amplificano la risposta infiammatoria

PAMPS and DAMPS



MORTE CELLULARE PER RAPIDA ROTTURA DELLA MEMBRANA PLASMATICA CHIAMATA PIROPTOSI, MEDIATA DALLA CASPASI

IL-1b e IL-18



Burke-Gaffney and Evans *Critical Care* 2012, **16**:121
http://ccforum.com/content/16/2/121

CRITICAL CARE

COMMENTARY

Lest we forget the endothelial glycocalyx in sepsis

Anne Burke-Gaffney[*1] and Timothy W Evans[1,2]

Sepsis is the third largest cause of death in industrialised countries, but treatment remains largely supportive and effective therapeutic interventions are urgently needed. Disruption and dysfunction of the microvascular endothelium leading directly or indirectly to multiple organ failure are now recognised to underpin the pathophysiology of sepsis. Biomarkers of endothelial activation may therefore assume an important role in guiding future research efforts.
We suggest that integral to this approach is the investigation and evaluation of endothelial glycocalyx biomarkers, not only as indicators of the pathogenic process but also to inform the development of pharmacological and other therapies.

DEFINIZIONE PRECEDENTE DI SHOCK SETTICO

SEPSI CON IPOTENSIONE + ACIDOSI LATTICA, OLIGURIA, TURBE COSCIENZA

DEFINIZIONE ODIERNA

Situazione con severe anomalie circolatorie, cellulari, e metaboliche associate ad elevato rischio di morte rispetto alla sepsi

Soggetti a rischio maggiore

- Età avanzata >75
- Cirrosi epatica, Diabete
- Neutropenia
- Etilismo
- Immunodepressione/AIDS
- Trapianti d'organo
- Malattie ematologiche e neoplastiche
- Manovre strumentali invasive

Ustionati, traumatizzati, portatori di catetere.

S	E	P	S	I	S
Shivering, fever, or very cold	Extreme pain or general discomfort ("worst ever")	Pale or discolored skin	Sleepy, difficult to wake up, confused	"I feel like I might die"	Short of breath

INFEZIONI SISTEMICHE

Etiologia / Epidemiologia

Patogenesi

Clinica

Diagnosi

Terapia

Prognosi

Sinit 11/2008

CLINICA

Spesso aspecifica: febbre con brividi, nausea, cefalea, confusione (10-30% specie negli anziani) anche se tosse, disuria, cefalea associata a sindrome meningea, possono rivelare la patologia sottostante (polmonite, meningite, IVU)

Il paziente tipico con sepsi presenta

- Febbre
- Tachicardia
- Estremità calde
- Tachipnea
- Anoressia, nausea o vomito
- Confusione
- Oliguria

Segni clinici della sepsi/shock settico
Parametri vitali

- Stato di coscienza
- Frequenza cardiaca e Pressione arteriosa
- Frequenza respiratoria
- Temperatura
- Diuresi

1. Fase iniziale dello "shock caldo": vasodilatazione con portata cardiaca aumentata, tachicardia, PA normale, polso "scoccante" , diuresi normale

Alterazioni miocardiche

2. Fase dello "shock freddo": marcata ipotensione con polso piccolo e frequente, toni cardiaci deboli, oliguria, cute fredda cianosi periferica, confusione mentale, polmone da shock, eventuale CID

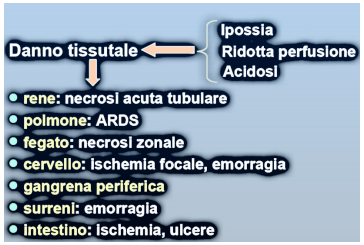
3. Fase della Disfunzione Multiorgano -MODS

Complicanze

Disfunzione Multiorgano (MODS)

- Insufficienza renale
- Insufficienza cardiaca
- Insufficienza respiratoria (ARDS)
- Compromissione sistema nervoso, fegato ed apparato gastroenterico
- Emorragie, Trombosi, CID

SEPSI = PANENDOTELITE



ARDS

ARDS: complicanza nel 15-20% dei pazienti in corso di shock.

E' una forma di edema polmonare la cui causa è rappresentata dall'aumento della permeabilità della membrana alveolo-capillare determinata da leucotrieni, tromboxano, prostaglandine e delle piastrine (*microtrombi causa di danno endoteliale*) per cui leucociti si accumulano nei capillari polmonari e invadono gli spazi aerei determinando riduzione della distensibilità polmonare (maggiore "rigidità") e atelettasia

Manifestazioni emorragiche in corso di CID

Prognosi

Shock settico

Età > 70

Sepsi vie urinarie

Infezioni addominali

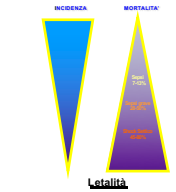
Ricovero in terapia intensiva

Antibiotico-resistenza

Terapia antibiotica impropria

Endotossinemia Gram-

Elevata citochinemia



MDR

Stafilococchi coagulasi - (CONS)

Batteri Gram –, Enterococchi, Candida

DIAGNOSI SEPSI E SHOCK SETTICO

- Clinica
- Laboratorio (inclusi markers flogosi)
- Emocoltura
- Esami strumentali (1-2 livello)
- RX-torace, Ecografia, TAC, RMN, Scintigrafia, PET, PET-TAC

Esami di Laboratorio

- **Esame emocromocitometrico:** leucocitosi neutrofila, leucopenia (associata a prognosi infausta), piastrinopenia (CID)
- **Proteina C reattiva, PCT- AUMENTATI**
- **Test della coagulazione:** prolungamento del tempo di protrombina o di tromboplastina, diminuzione del fibrinogeno, aumento dei marcatori di fibrinolisi (D-dimero)

Persistenza delle alterazioni dei parametri di laboratorio nel tempo

- **Acido lattico:** aumenta (in relazione all'ipossiemia tissutale)
- **Emogasanalisi:** alcalosi respiratoria (iniziale), acidosi metabolica, ipossiemia
- **Endotossine e citochine:** correlate a sepsi da Gram-negativi (di uso non routinario)
- **EMOCOLTURE**

I Markers disponibili non sono specifici di sepsi, per cui la diagnosi non può risiedere solo sulla loro rilevazione.

La presenza di alcuni parametri alterati può tuttavia aiutarci ad incrementare la probabilità diagnostica in pazienti con quadri suggestivi o tipici

PROCALCITONINA

- Prodotta dalle **cellule C della tiroide** e da **cellule neuroendocrine extratiroidee:**
  - **polmone**
  - **intestino** sopratutto in corso di infezione in cui è escluso un
  - **fegato** coinvolgimento tiroideo

Emivita di 25-30 h

- 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 autoimmunitarie e neoplasie
- **individuo sano**: indosabile o < 0.1 ng/mL
  paziente infetto: 1 - 1000 ng/mL NB: mancano cutoff
- Si eleva anche in corso di:
  politrauma
  post-operati cardiochirurgici o di chirurgia generale
  infarto miocardio
  arresto cardiocircolatorio
  ustione

PROCALCITONINA

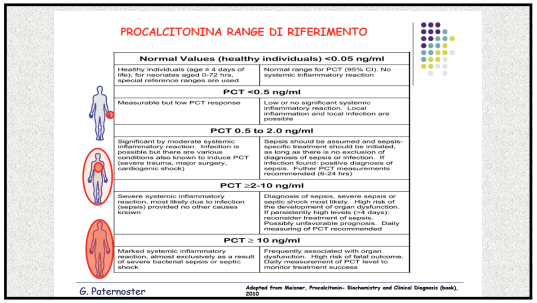
In caso di sepsi severa, la **concentrazione plasmatica di procalcitonina** è **direttamente proporzionale** alla **gravità del quadro clinico**

Proteina C Reattiva (PCR)

- ***storicamente più utilizzata***
- ***molto sensibile***
- ***aspecifica, non correla alla gravità della sepsi***

Procalcitonina (PCT)

- **infezioni batteriche gravi sepsi, shock settico, MODS**
- ***più specifica rispetto alla PCR nella diagnosi di sepsi***
- ***correla in maniera significativa alla gravità del quadro clinico***



Surviving Sepsis Campaign

Surviving Sepsis Campaign (SSC) Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock

Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM and the SSC Management Guidelines Committee

***Crit Care Med* 2004;32:858-873**
***Intensive Care Med* 2004;30:536-555**
***Crit Care Med* 2008; 36; 296-327**

www.sccm.org
www.sepsisforum.com

Paziente con:

Febbre elevata
Stato confusionale
Leucocitosi/leucopenia
SO_2 ridotta
Poli/tachipnrea
Ipotensione arteriosa
Oliguria

LABORATORIO IN CORSO DI SEPSI / SHOCK SETTICO

1) Anemia, PCT e PCR aumentati

2) Leucocitosi neutrofila (15.000-30.000/ml) a cui può seguire leucopenia.

3) Nelle infezioni da patogeni intracellulari (salmonelle, brucelle, listeria, virus, rickettsie) e nelle sepsi iperacute il numero dei leucociti si presenta normale o diminuito. LINFOCITOSI

4) Piastrinopenia inferiore a 100.000/mm3.

5) Se presente CID: marcata diminuzione del fibrinogeno, aumento di PT e PTT, presenza in circolo dei prodotti di degradazione della fibrina.

6) Iperazotemia: se si instaura rapidamente è segno di ipercatabolismo secondario all'infezione di insufficienza renale, compaiono inoltre ipercreatinemia e spesso iperkaliemia (questa situazione richiede urgente depurazione extra renale).

7) Transaminasi, amilasiemia, CPK e LDH, sono spesso molto aumentate.

8) Disturbi dell'equilibrio acido-base: variano nelle due fasi dello shock (alcalosi respiratoria in fase ipercinetica, acidosi metabolica in fase ipocinetica

Emocoltura

Tabella 7. Suggerimenti per tempi, quantità e numero di prelievi da eseguire per le emocolture.

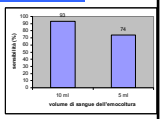
- Prelevare le colture all'insorgenza del sintomo (brivido o febbre)
  - Un intervallo di 30-60 minuti tra un set per emocoltura e un altro non sembra offrire migliori risultati rispetto a più sets prelevati contemporaneamente (unica eccezione: il sospetto di endocardite)
- Prelevare per ciascuna coltura almeno 10 ml di sangue (secondo alcuni Autori 20-30 ml)
  - Se probabilità batteremia bassa o moderata: prelevare 2 sets di emocolture per ciascun episodio batteremico
  - Se probabilità batteremia alta: prelevare 3 sets di emocolture per ciascun episodio batteremico
  - Se probabilità batteremia alta e sospetto di patologia da germe comune contaminante: prelevare 4 sets di emocolture per ciascun episodio batteremico
- Se sospetto di endocardite in paziente che ha già ricevuto terapia antibiotica: prelevare 4 sets di emocolture per ciascun episodio batteremico

Da: Mylotte JM, Tayara A. Blood Cultures: Clinical aspects and controversies (review). Rif. 192.

EMOCOLTURA: numero di set di E

1 flacone per aerobi + 1 flacone per anaerobi

+/- 1 flacone per miceti



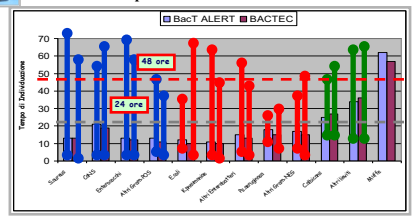
REGOLA: mai ottenere 1 solo set

Il tasso di contaminazione di un unico set di E varia dall'1 al 4.5%

[Int care Med 2001; 27: 510]

Conservare le emocolture per 4 settimane

Emocolture a Monitoraggio Continuo: Tempi medi di Individuazione



Mirrett S et al J Clin Microbiol 2003; 41:2391-2394

Sviluppo e crescita lenta (sup. a 5-7 gg.) e/o assenza di sviluppo in condizioni "standard": esempi

Bacilli Gram-
- *Bartonella spp.*
- *Brucella spp.*
- *Borrelia spp.*
- *Legionella spp.*
- *Francisella spp.*
- *Bordetella holmesii*

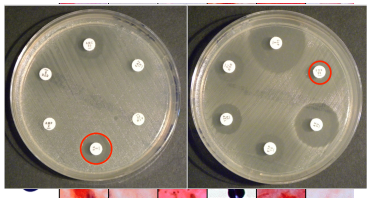
Crescita lenta

Cocchi Gram +
Abiotrophia spp.
Granulicatella spp.
Bacilli Gram +
Bacillus hackensackii
altri
Mycoplasma spp.
Mycobacterium spp.

+ gruppo "HACEK"

- **H** *Haemophilus spp*
- **A** *Actinobacillus actinomycetemcomitans*
- **C** *Cardiobacterium hominis*
- **E** *Eikenella corrodens*
- **K** *Kingella kingae*

La parte di immagine con ID relazione rId2 non è stata trovata nel file.



POSITIVE BLOOD CULTURES IN SEVERE SEPSIS

Puo' essere falsamente negativa per:

- **terapia antibiotica in atto**
- **volume di sangue insufficiente**
- **intermittenza dell'agente patogeno in circolo**
- **microrganismi non coltivabili**

LightCycler ® SeptiFast

Med Microbiol Immunol
DOI 10.1007/s00430-007-0063-0

ORIGINAL INVESTIGATION

A multiplex real-time PCR assay for rapid detection and differentiation of 25 bacterial and fungal pathogens from whole blood samples

Lutz Eric Lehmann · Klaus-Peter Hunfeld · Thomas Emrich · Gerd Haberhausen · Heino Wissing · Andreas Hoeft · Frank Stüber

Received: 29 June 2007
© Springer-Verlag 2007

LightCycler ® Sangue intero SeptiFast

3 ml

Purificazione del DNA

PCR *real-time*

Gram (-)	Gram (+)	Funghi
Escherichia coli	*Staphylococcus aureus*	*Candida albicans*
Klebsiella (pneumoniae/oxytoca)	*CoNS*[1]	*Candida tropicalis*
Serratia marcescens	*Streptococcus pneumoniae*	*Candida parapsilosis*
Enterobacter (cloacae/aerogenes)	*Streptococcus spp.*[2]	*Candida glabrata*
Proteus mirabilis	*Enterococcus faecium*	*Candida krusei*
Pseudomonas aeruginosa	*Enterococcus faecalis*	*Aspergillus fumigatus*
Acinetobacter baumannii		
Stenotrophomonas maltophilia		

[1] *Staphylococcus epidermidis1*
Staphylococcus haemolyticus1
[2] *Streptococcus agalactiae2*
Streptococcus pyogenes2
Streptococcus mitis2

MRSA (mecA)

~ 90% dei microrganismi isolati

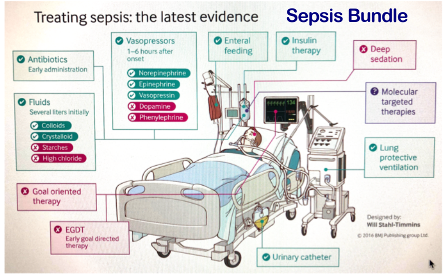
Spettrofotometria MALDI-TOF

Il sistema è costituito da

- Sorgente (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization)
- Analizzatore (Time Of Flight)
- PC

Fornisce accurate informazioni su struttura e peso molecolare di biomolecole:
- peptidi
- proteine
- oligonucleotidi
- carboidrati
- polimeri sintetici

ID microbica rapida (pochi minuti)

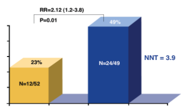


Il **"Sepsis Bundle"** è un "***Pacchetto di interventi"*** **composto da un gruppo di azioni che, se poste in atto insieme, comportano un outcome migliore rispetto al loro utilizzo individuale.**

Diagnosi clinica **Trattamento tempestivo**

Serie di azioni da eseguire entro le prime 6 ore - 24 ore

Mortality



Gao F, Melody T, Daniels DF, et al. The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: a prospective observational study. Crit Care. 2005; 9:R764-R770

Gestione iniziale- EGDT (early goal directed therapy)

Riconoscimento precoce

Somministrazione di fluidi

Ottimizzazione metabolismo (ScvO2>70%)

Entro le prime 6h

Emocolture prima dell'antibiotico

Terapia antibiotica empirica entro 1 h

Bonifica della sede infettiva se possibile

Diagnosi e terapia

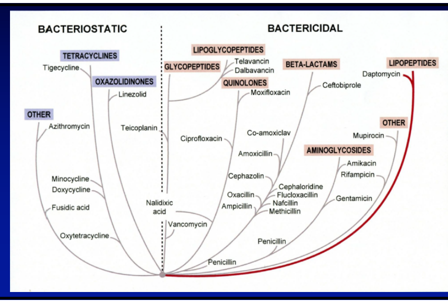
Surviving Sepsis Campaign

SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN BUNDLES

- Within 3 hours of the diagnosis of sepsis, health care providers should (a) measure a serum lactate level, (b) obtain blood cultures (before starting antibiotics), (c) **start broad spectrum antibiotics**, and (d) bolus a patient with 30 mL/kg of crystalloid for patients who are hypotensive or have an elevated serum lactate.
- Within 6 hours, the following interventions should be initiated: (a) start vasopressors for hypotension that is refractory to volume resuscitation to maintain a mean arterial pressure greater than 65 mm Hg, (b) reassess intravascular volume status, and (c) remeasure lactate if initial lactate was elevated.
- These simple interventions have been demonstrated to markedly decrease mortality in a database of nearly 30,000 patients

I DIECI COMANDAMENTI DELLO SHOCK

1) Esaminare il paziente
2) Assicurare la pervietà delle prime vie aeree
3) Aggiustare la massa di sangue (volume circolante) con trasfusioni e infusioni isotoniche, tenendo conto dell'ematocrito, da diuresi oraria (con catetere vescicale a dimora), la PVC e preferibilmente la PAPB
4) Sorvegliare e correggere le concentrazioni ematiche di Na+, K+, Ca2+, HCO-3 e Cl ed anche della potassiemia se hanno valori alterati
5) Se la PVC sale, mentre persiste l'ipotensione arteriosa, iniziare la terapia digitalica (per infusione a goccia)
6) Sorvegliare l'emogasanalisi (specie l'ossimetria del sangue arterioso)
7) Correggere l'insufficienza respiratoria con l'inalazione di O_2 opportunamente miscelato all'aria (se la PaO2 è scesa tra 70 e 80mmHg).
8) Non impiegare vasopressori (noradrenalina, metaraminolo ecc..) ma piuttosto isoprotenerolo, sorvegliando la frequenza del polso
9) Sospettare la natura settica dello shock quando la sua causa è oscura. In ogni caso tenere d'occhio la temperatura (meglio termometria rettale)
10) Somministrare un antibiotico ad ampio spettro, eliminare la porta d'ingresso del germe e correggere la terapia sulla base dell'antibiogramma.



Diffusibilità degli AB

Hydrophilic antibiotics	Lipophilic antibiotics
• Beta-lactams (Penicilins, Cephalosporins, Carbapenems, Monobactams) • Glycopeptides • Aminoglycosides	• Macrolides • Fluoroquinolones • Tetracyclines • Chloramphenicol • Rifampin • Linezolid
• Limited volume of distribution • Inability of passively diffusing through plasmatic membrane of eukariotic cells • Inactivity against intracellular pathogens • Renal elimination as unchanged drug	• Large volume of distribution • Freely diffuse through plasmatic membrane of eukaryotic cells • Active against intracellular pathogens • Eliminated often by hepatic metabolism

Patogeni resistenti alla terapia

Si definiscono Multi-Drug Resistent Organisms i patogeni (prevalentemente batteri) resistenti a una o più classi di agenti antibiotici.

- S. aureus meticillino-resistente [MRSA]
- Enterococco vancomicino-resistente [VRE]
- S. aureus a resistenza intermedia verso la vancomicina [VISA]
- S. aureus vancomicino-resistente [VRSA]
- S. pneumoniae multiresistente [MDRSP]
- Altri gram-negativi multiresistenti [MDR-GNB]
  - Da ricordare i produttori di beta lattamasi a spettro esteso **[ESBL]**
  - *Acinetobacter baumanii*

Il sistema di trasmissione sembra essere lo stesso di batteri non MDR, nelle strutture ospedaliere hanno grande importanza fomiti e mani del personale sanitario.

Jane D. Siegel, MD; Emily Rhinehart, RN MPH CIC; Marguerite Jackson, PhD; Linda Chiarello, RN MS; the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of Multidrug-Resistant Organisms In Healthcare Settings, CDC 2006

ALERT ORGANISMS

-Bacilli acido-alcool resistenti da campioni respiratori (esame microscopico e colturale) senza precedenti
-*Clostridium difficile* (tossina nelle feci)
-*Enterobatteri con β-lalattamasi ad ampio spettro* (ESBL)
-Enterococco sp. Resistente a Vancomicina (VRE)
-*E. coli* produttori di VT*
-*Germi multiresistenti* (sensibili ad uno solo degli antibiotici saggiati routinariamente)
-*Legionella* *
-*Neisseria Meningitidis* (siti sterili)
-*Staphylococcus aureus con resistenza o sensibilità intermedia ai glicopeptidi* (GRSA/GISA)
-*Staphylococcus aureus meticillino-resistente* (MRSA)*
-*Strept. pneumoniae* penicillino intermedio o resistente (siti sterili)

INFEZIONI SISTEMICHE

Etiologia / Epidemiologia

Patogenesi

Clinica

Diagnosi

Terapia

Prognosi

Siena 11/2008

TERAPIA AB EMPIRICA PRECOCE

- **Dose piena** di carico di ATB e.v.
- **Monitoraggio [ ] seriche** (insuff.epatica o renale – aumento del volume di distribuzione)
- **Scelta in base a:**

- anamnesi (es. recente ABT)

- comorbidità

- contesto clinico

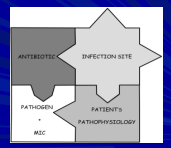
(infez. comunità [ricovero < 48 h] o ospedaliere)

- sito di infezione sospettato

- patterns di resistenze locali

- Gram stain e MIC

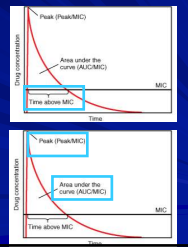
- caratteristiche Pk/Pd



Caratteristiche farmacodinamiche degli antibiotici

1 Tempo dipendenti
- Beta-lattamine
- Glicopeptidi
- Linezolid
- Macrolidi

2 Concentrazione-dipendenti
- Fluorochinoloni, Daptomicina
- Aminoglicosidi; Ketolidi



- **Durata** della ATB : 7-10 gg; > se risposta clinica lenta o foci di infezioni non drenabili o immunodeficienze
- **Terapia empirica di combinazione iniziale**: se sepsi grave/shock settico oppure sospetto di Pseudomonas o neutropenia
- Dopo AB gramma (3-5 gg) restringere lo spettro di azione **(de-escalation)** .

Tempo di risposta delle emocolture

- ✓ 85 % delle BSI positive entro 24 ore di incubazione in termostato
- ✓ Per Candida e anaerobi come Clostridi e Bacteroides 2 - 3 giorni di incubazione
- ✓ Il tempo di incubazione standard di 6 giorni consente la crescita del 99% dei batteri
- ✓ La ATB raddoppia o triplica i tempi di crescita o impedisce tot. le crescite

TERAPIA EMPIRICA DELLE SEPSI

SEPSI AD ORIGINE IGNOTA PAZIENTE in COMUNITA'	• CEFOTAXIME * AMOXICILLINA/CLAVULANATO CEFTRIAXONE * AMPICILLILAN SULBACTAM CEFEPIME + • GENTAMICINA + GENTAMICINA
SEPSI AD ORIGINE IGNOTA PAZIENTE OSPEDALIZZATO	• CEFTAZIDIME CEFEPIME IMPIPENEM / MEROPENEM PIPERACILLINA / TAZOBACTAM + • AMIKACINA CIPROFLOXACINA LEVOFLOXACINA +/- • VANCOMICINA TEICOPLANINA
SEPSI VEROSIMILMENTE CATETERE CORRELATA	•TEICOPLANINA VANCOMICINA + BETALATTAMINA AD AMPIO SPETTRO

TERAPIA EMPIRICA DELLE SEPSI

ORIGINE DAL POLMONE PAZIENTE in COMUNITA'	CEFOTAXIME CEFTRIAXONE + CLARITROMICINA AZITROMICINA LEVOFLOXACINA
ORIGINE DAL POLMONE POLMONITE NOSOCOMIALE	CEFTAZIDIME CEFEPIME IMIP / MEROPENEM PIP / TAZOBACTAM +/- AMIKACINA CIPROFLOXACINA LEVOFLOXACINA + VANCOMICINA TEICOPLANINA

TERAPIA EMPIRICA DELLE SEPSI

UROSEPSI PAZIENTE in COMUNITA'	AMOXICILLINA/CLAVULANATO CIPROFLOXACINA/LEVOFLOXACINA CEFTAXIME
UROSEPSI NOSOCOMIALI	FLUORCHINOLONE CIPROFLOXACINA/LEVOFLOXACINA CEFTAZIDIME/CEFEPIME PIPERACILLINA / TAZOBACTAM +/- AMINOSIDE

TERAPIA EMPIRICA DELLE SEPSI

SEPSI IN TOSSICODIPENDENTI	OXACILLINA TEICOPLANINA VANCOMICINA + GENTAMICINA
SEPSI IN SPLENECTOMIZATI	CEFOTAXIME CEFTRIAXONE CEFEPIME

SPERANZE TERAPEUTICHE

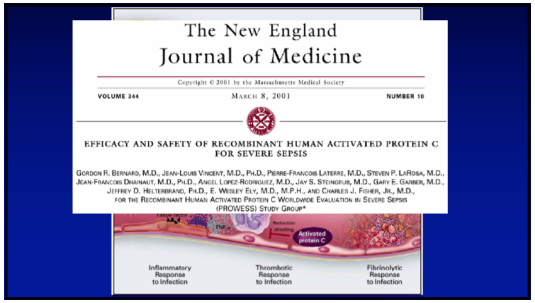
- Anti- TNF-α
- Anti - Interleuchina 1 (IL-1)
- Antagonisti endotossina A
- Proteina anticoagulante C attivata
- Inibitori ciclossigenasi
- Prostaglandina E-2
- Inibitori sintesi NO
- Antitrombina III

Proteina C attivata umana ricombinante (rhAPC)

È il farmaco più importante per ridurre la letalità nella sepsi grave probabilmente per i suoi effetti anti-shock settico, di prevenzione della disfunzione d'organo

Rischio maggiore: sanguinamento

Analisi costo-beneficio: indicazione solo nel caso di APACHE II score >25, ARDS, MOF, shock settico


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*

Outcome *è influenzato da:*

- **Risposta dell' ospite : febbre, leucopenia…**
- **Comorbidità : cirrosi, diabete , insuff. cardiaca, IRC…**
- **Età**
- **Sito di infezione : urosepsi vs infez. polmonare**
- **Risultato delle emocolture**
- **Tipo di MO : infezioni nosocomiali vs comunitarie - MRSA vs MSSA vs Pseudom. vs Acinetobacter**
- **Terapia antibiotica**
- **Sepsis care bundle nella sepsi severa**

Interventi di gestione successiva e terapie addizionali

Steroidi se shock

rhAPC

Entro le prime 24 h

Ventilazione protettiva se ALI/ARDS

Glicemia <150 mg/dl

STEROIDI e SEPSI SEVERA/SHOCK SETTICO

- l'impiego di **steroidi ad alte dosi** (es. **METILPREDNISOLONE 30 mg/Kg** o **IDROCORTISONE > 300 mg/die**) non migliora la sopravvivenza potendo risultare, al contrario, dannosa per il **rischio di infezione** cui espone

Cronin L et al. Crit Care Med 1995;23:1430-9
Dellinger RP et al. Intensive Care Med 2004;30:536-55
Hotchkiss RS et al N Engl J Med 2003;348:138-50