

A szepszis a klinikus szemével



Iványi Zsolt

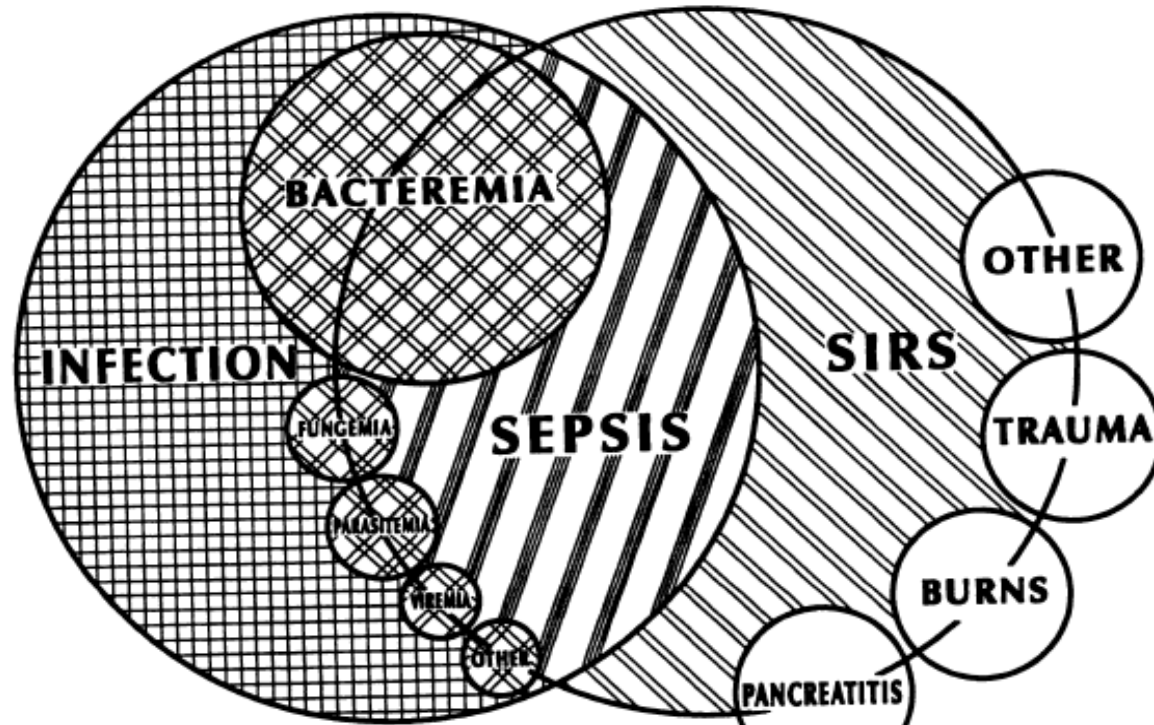
Semmelweis Egyetem ÁOK
Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika



Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika
Semmelweis Egyetem

Budapest 2016. 05.18.

1991 „a modern szépszis” születése



**Az atípusos SIRS
tévkoncepció bölcsője**

Szepszis = fertőzés által kiváltott szisztémás gyulladásoos válaszreakció immáron 20 éve „működik”?

SIRS

- Maghőmérséklet $<36,0\text{ C}^\circ$ vagy $>38,(3)\text{ C}^\circ$
- Pulzus $>90/\text{min}$
- Tachypnoea $>20/\text{min}$; $\text{PaCO}_2 < 32\text{ Hgmm}$
- WBC $>12 \times 10^9/\text{l}$ or $<4 \times 10^9/\text{l}$
vagy $>10\%$ éretlen alak

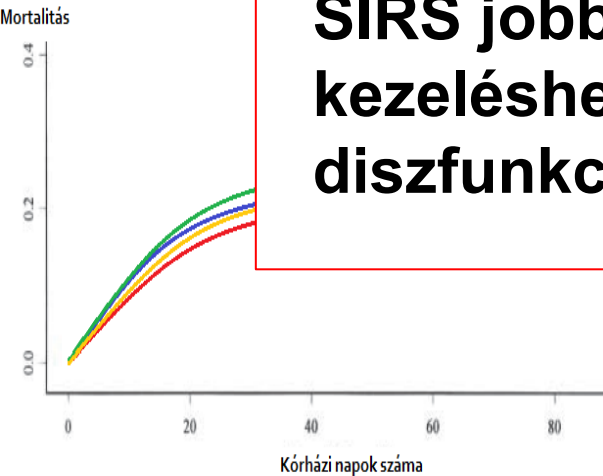
Arch Surg 1990;125:17-23
Chest 1992; 101:1644-55
CCM 1992 20(6):864-74

PROBLÉMÁK II.

Szenzitivitás

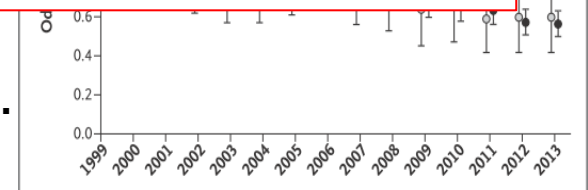
ITO populáció	90 %	SIRS +
„Szeptikus” betegpopuláció	84%	SIRS +

SIRS jobban asszociált az intenzív kezeléshez, mint a súlyos sokszervi diszfunkciót okozó fertőzéshez!!!



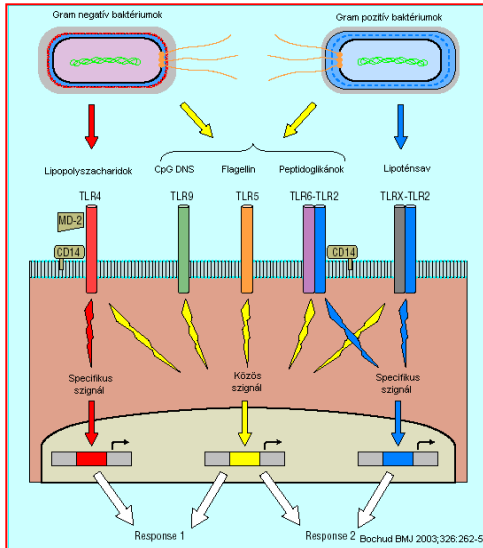
There was no difference .

...
according to number of
SIRS criteria.



K-M Kaukonen NEJM
2015;372:1629-38.

A szepszis nem is egy betegség?

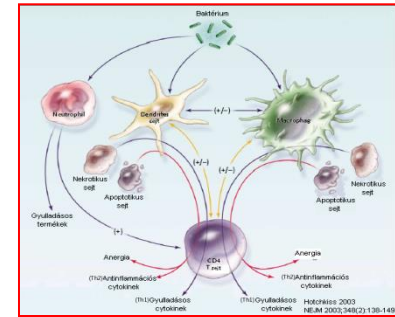


Immunomoduláció

Moine P et al Immunomodulation and sepsis: impact of the pathogen. *Shock* 2004;22:297-308.

CD4 T-lymphcyták differenciálódása:

Abbas Nature 1996;383:787-93



TOLL-like receptorok

Hoffmann 1996 Cell

86(6):973-83

Hoffmann 2002 Nat

Immunol 3:121-6

Candida/Enterococ versus coag neg staph.

Mortalitása 30-40% versus 15-20%

Rangel-Frausto *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13:299–312

G- G+ okozta génexpresszió különbsége

Fang-Yue Lin *AJRCCM* 2004; 169: 1135–1143,

Killing mechanizmus G+ vs G-

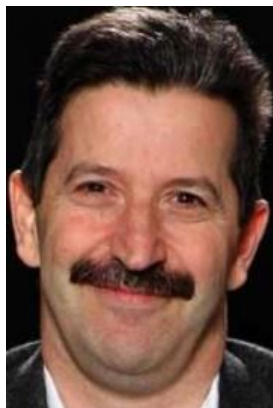
B.Rada *Blood*. 2004;104:2947-2953

SPECIFIKUS

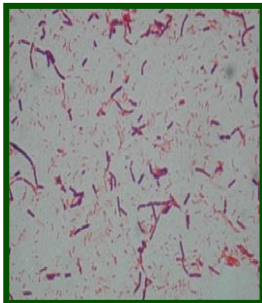
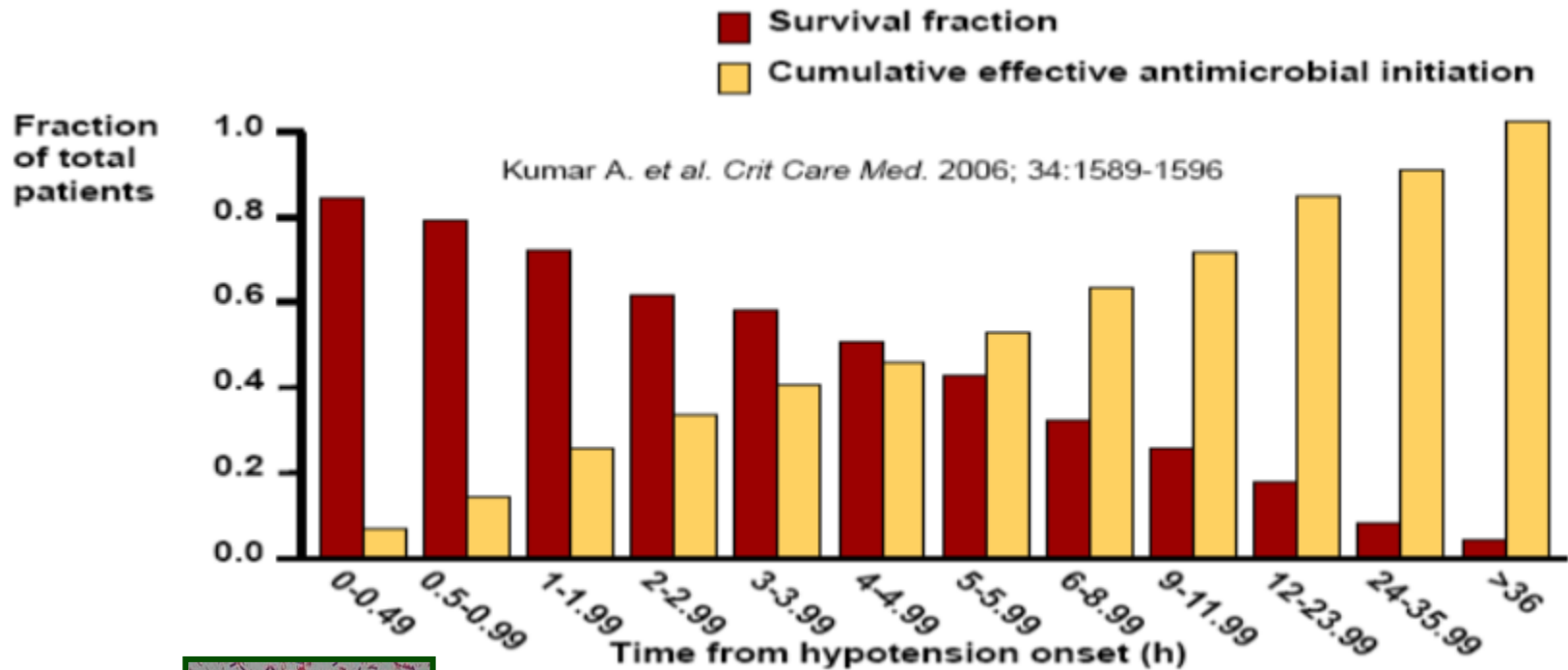
	Clinical	Other tests
P predisposition	Age alcohol abuse, steroid or immunosuppressive therapy, ...	Immunologic monitoring genetic factors ...
I infection	Site-specific (pneumonia, peritonitis...)	X-rays, CT-scan bacteriology
R response	Malaise, temperature, heart rate respiratory rate...	WBC, CRP, PCT, modified APTT, ...
O organ dysfunction	Arterial pressure, urine output, Glasgow coma score...	PaO ₂ /FiO ₂ , creatinine, bilirubin, platelets...

Akkor mről beszélünk?

Olyan bakteriális infekciókról mely a szervezett generalizált reakcióját váltja ki, súlyos klinikai állapothoz, sokszervi elégtelenséghez, végül halálhoz vezetve



Korai felismerés kritikus



- A Surveillance alapján ismerjük a lokális antibiotikum rezisztenciát

A szepszis felismerése

Dokumentált vagy feltételezett fertőzés

Általános tünetek

36°C >Hőmérséklet> 38.3°C)

P > 90 min⁻¹ vagy >normálértéknél + 2 SD

Tachypnoe

Alterált tudat

Szignifikáns oedema pozitív folyadék
egyensúly (20 ml/kg 24 hr alatt)

Hyperglykémia (plazma glukóz > 7.7 mmol/L)

2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference

CCM 2003 Vol. 31, No. 4 1250-6

Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for

management of severe sepsis and septic shock: 2012 CCM 2013; 41:580–637

Gyulladásos markerek

- CRP
- Procalcitonin
- IL 6; IL10; etc.
- Pro-adrenomedullin

- WBC ???
- WE nem

PCT

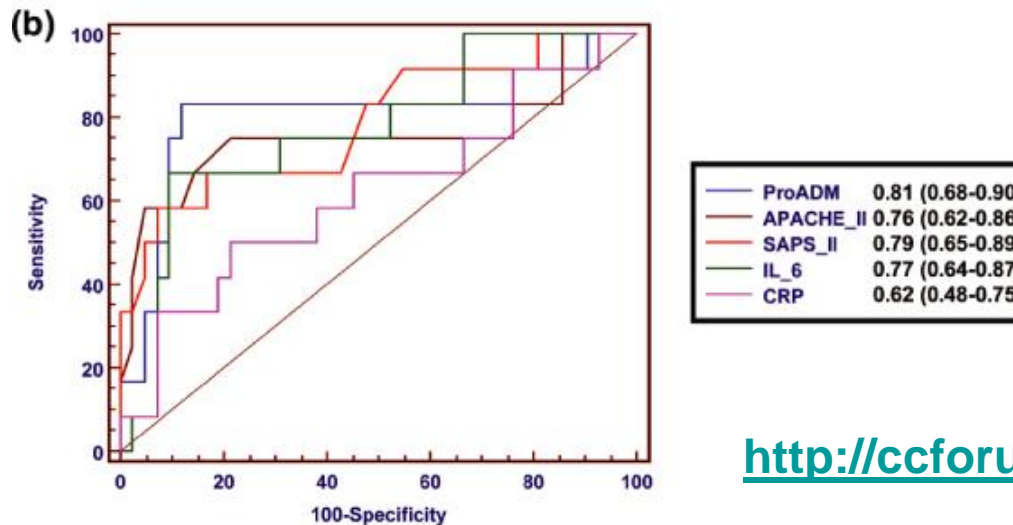
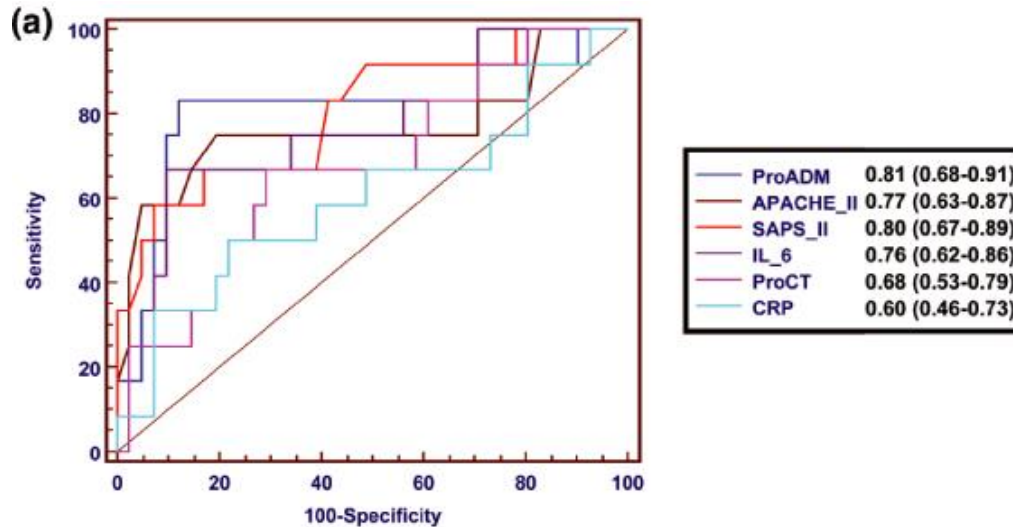
Primer szekunder, terciar fertőzés esetén????

Currently, these tests have only been approved by the Food and Drug Administration (FDA) for infectious risk stratification in the intensive care unit (ICU) patient population

Clin Infect Dis 2010;51:S126-30.



Rizikó stratifikáció



<http://ccforum.com/content/9/6/R816>

Sensitivity and specificity of various biomarkers and scoring systems in predicting ICU mortality

EBM „Z” (E)

Bármilyen protokoll mely a kritikus állapotú betegek felismerését és intenzív osztályos elhelyezését célozta meg, az adott betegcsoportban drasztikus mortalitás csökkenést hozott a vizsgált kórházakban

Sube,et al 2005 Ann. Royal Coll Surg Eng 87(4) 226-32

SEPSIS CSOMAG

3 vs. 6 órás

Surviving Sepsis
Campaign

3 órás csomag

- LAKTÁT
- Volument töltés
- Tenyésztés
- AB / góctalanítás?

6 órás csomag

- Sokktalanítás
(Laktát > 4 mM/l)
 - Presszor terápia
 - Volumen
 - Transzfúzió

SCvSO₂ > 70%,
CVP > 8?

Folyadék ? mennyi és mikor ?

SOAP

344–353

VASST post hoc analysis

CritCare Med 2011; 39:259–265

Negative fluid balance and survival in patients with severe acute respiratory distress syndrome: a prospective pilot study.

Chest 2000; 117:1749–1754

MINÉL KEVESEBB!!!!

Mi mit csinálunk ?

- **SVV ~ PPV ~ SPV**
- **MAP \approx Premorbid**
- **Presszoramin terápia minimalizálása**
- **Óradiurézis ≥ 0.5 mL/kg/h**
- **A beteg „ránézésre” jól van**
 - Meleg akrák
 - Javuló tudat
 - Csökkenő laktát
 - telt vénák, jelentős szimpatikotónia hiánya
 - etc.

Hebert study revisited

- 838 beteg mindössze 5%-a, szeptikus
Nem pozitív a restriktív transzfúzió hatása
APACHE >20, illetve >55 év életkor felett

Hébert PC et al: *N Engl J Med* 1999; 340:409–417

- Corwin HL et al, USA 4,892 beteg 11%-a volt szeptikus
és 10%-a hemodinamikailag instabil (RR: 1,65)

Crit Care Med 2004; 32:39–52

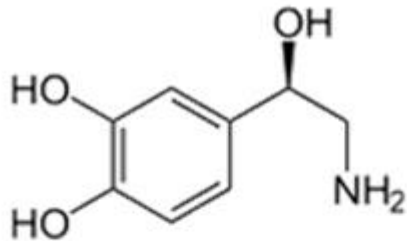
Súlyos szeptikus sokkban szenvedő betegeken a liberális transzfúziós politika javította a mortalitást

Vincent JL *Crit Care Med* 2006; 34:344–353

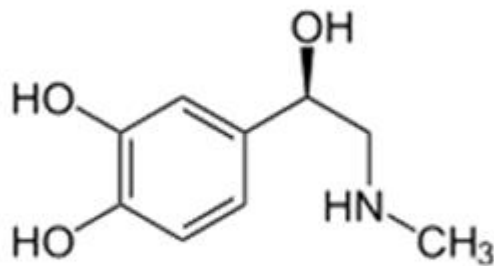
Crit Care Med. 2012 Dec;40(12):3140-5.

N Engl J Med. 2001 Nov 8;345(19):1368-77

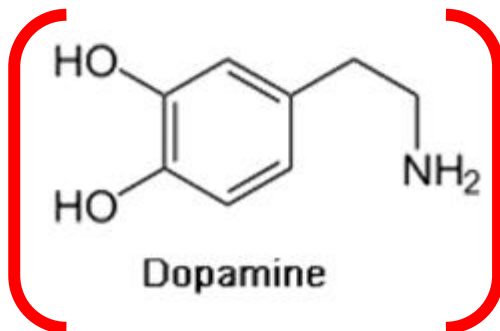
Presszoraminok 2014



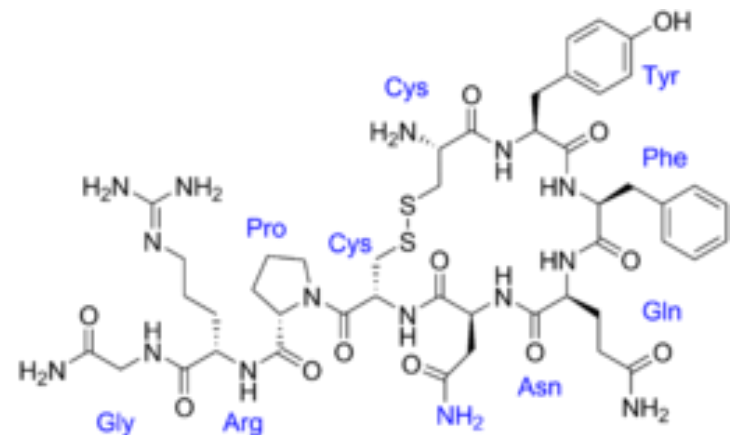
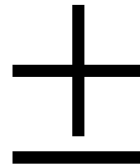
Norepinephrine



Epinephrine

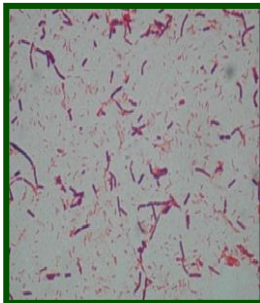
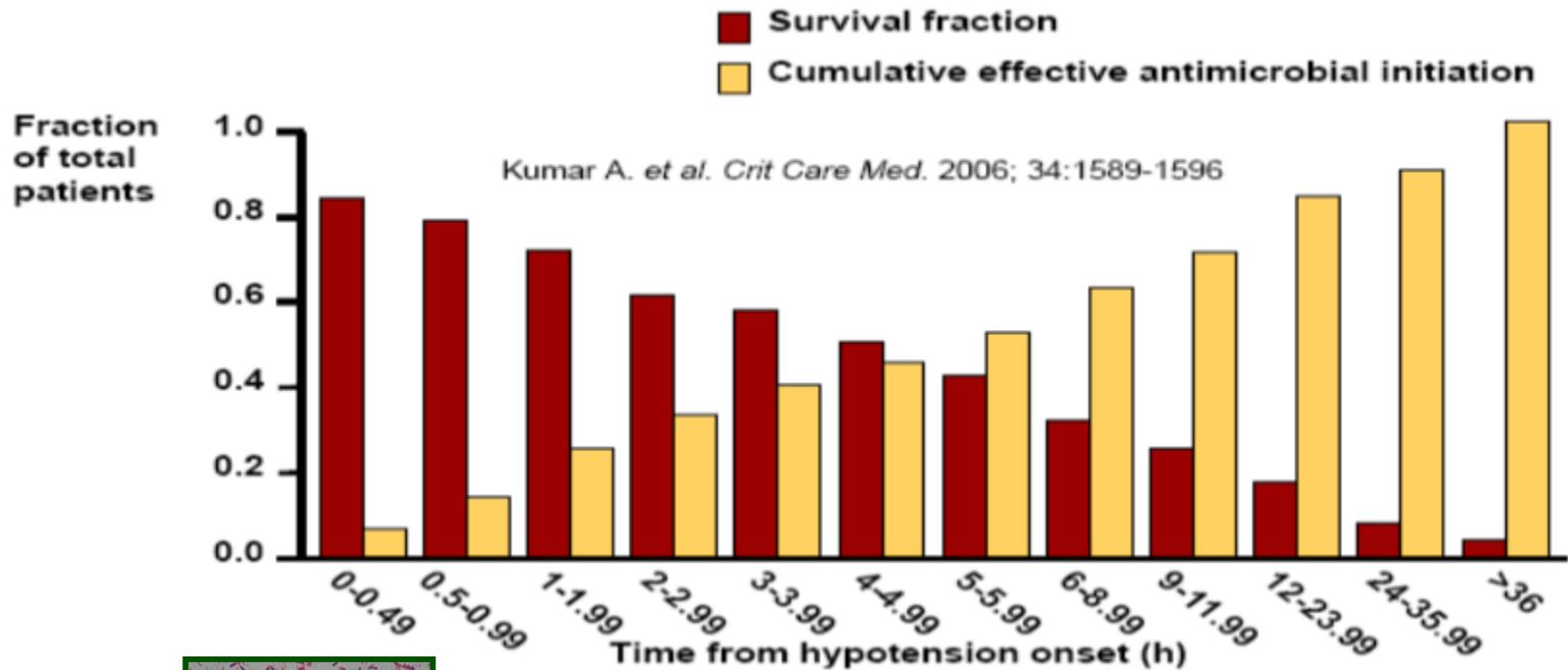


Dopamine



vazopresszin

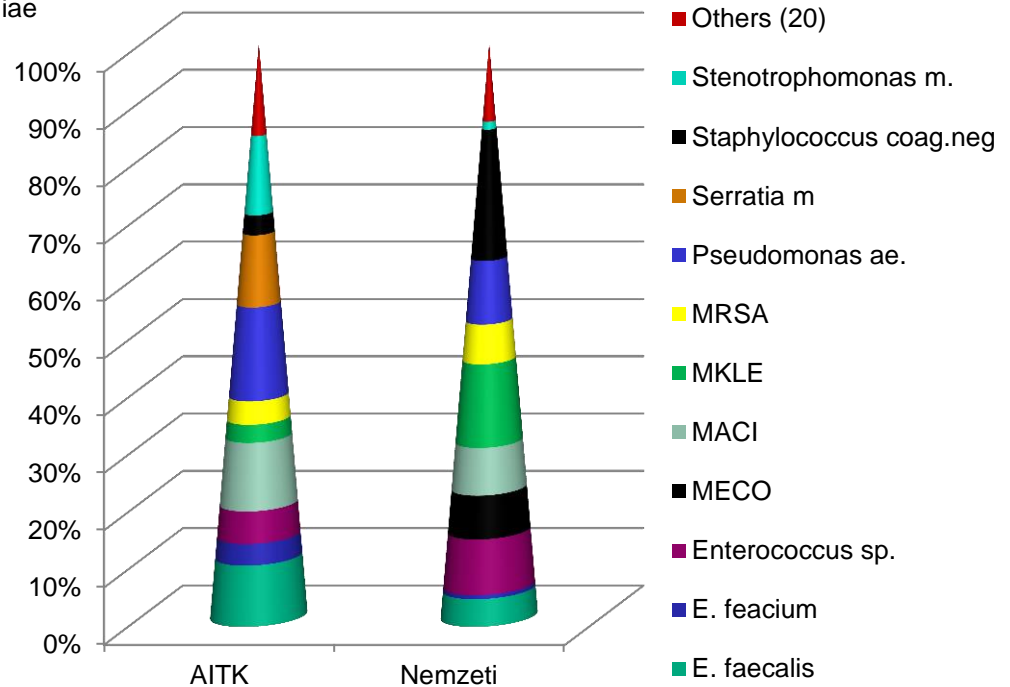
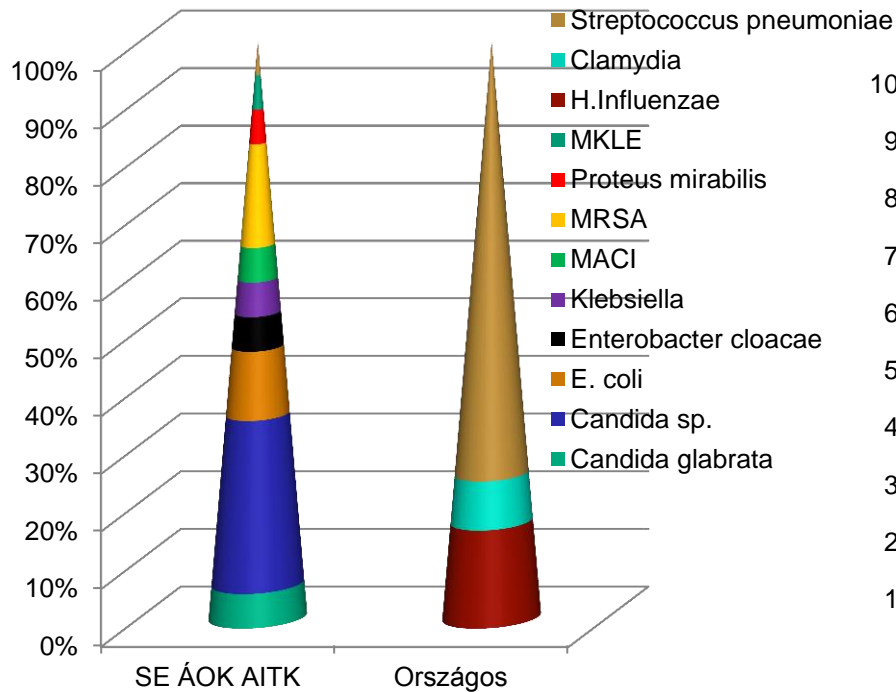
Korai antibiotikus terápia



- A Surveillance alapján ismerjük a lokális antibiotikum rezisztenciát

MIRE JÓ A LOKÁLIS SURVEILLANCE ?

Területi pneumónia



Kovács G, Pásztor M, LAM 2001;11 (3): 190-195.
Iványi Zs. Balla J. unpublished data

NNSR 2011

Iványi Zs. Balla J. unpublished data

DE-ESZKALÁCIÓ !

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

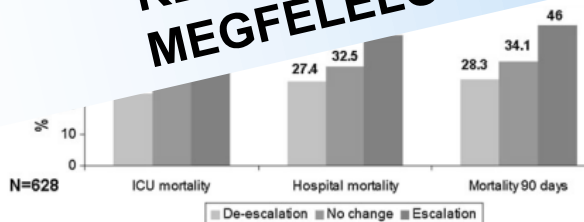
- 4b. We suggest that combination therapy, when used empirically in patients with severe sepsis, should not be administered for longer than 3 to 5 days. De-escalation to the most appropriate single-agent therapy should be performed as soon as the susceptibility profile is known (grade 2B). **Exceptions...**

Intensive Care Med (2014) 40:32–40
DOI 10.1007/s00134-013-3077-7

ORIGINAL ARTICLE

J. Garnacho-Montero
A. Gutiérrez-Pizarro
A. Escobar-Cabré

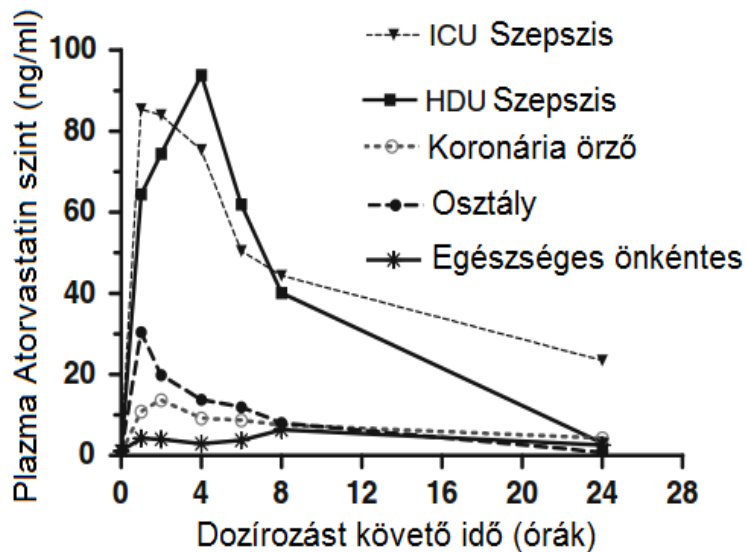
**„AHOL A BETEG ÁLLAPOTA „DE-ESZKALÁCIÓRA” ALKALMAS VOLT
KEZELŐORVOSOK STRATIFIKÁCIÓJA JÓ
NAGYOBB ESÉLYEL ÉLTEK TÚL =
MEGFELELŐ BETEGEK ESETÉBEN LEHET DE-ESZKALÁLNI**



- A döntés nincs protokolarizálva
- Iniciális AB 72.3 % Tazocin ????
- LOS > 5 nap MAGASABB !!!!!
- HAI MAGASABB !!!!!
- MORTALITÁS ALACSONYABB??

Egyéb terápia

MINDENT MÉRNI KELL(ENE)



Tigecycline $fAUC_{0-24}/MIC$ ratios

	VAP patients (n = 22)	Non-VAP patients (n = 38)
Mean	2.644	8.907
SD	3.018	13.01
Minimum	0.0035	0.048
Median	1.730**	4.389
Maximum	11.53	55.56

Freire Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 68 (2010) 140–151

PS Kruger et al. Intensive Care Med (2009) 35:717–721
DOI 10.1007/s00134-008-1358-3

Mindent mérni kellene LOKÁLISAN !

PK/PD koncepció

- Szepszisben változó vízterek

Mindig mérni kéne a LOKÁLIS koncentrációt

Gentamicin 7 mg/kg/die

Amikacin 20 mg/kg/die

Tigacyl

Vancomycin !! Szabad szint?

Tigecycline $fAUC_{0-24}/MIC$ ratios

	VAP patients (n = 22)	Non-VAP patients (n = 38)
Mean	2.644	8.907
SD	3.018	13.01
Minimum	0.0035	0.048
Median	1.730**	4.389
Maximum	11.53	55.56

Glükóz kontroll

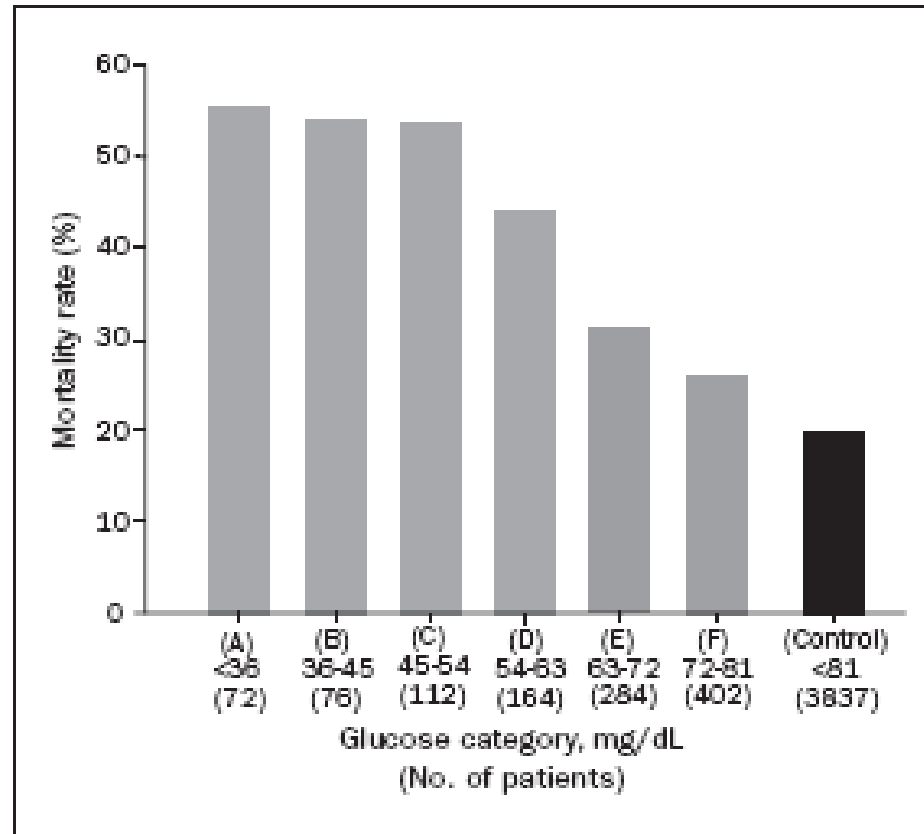
- Kezelési protokoll kell iv. inzulinnal 1B?
- Instabil betegen 2 óránként egyébként 4 óránként? 1C?
- Vc. cél < 10 mM/l ?? 2C?
- Ingadozás nélkül max. 4E+bazális Inzulin/h

Van den Berghe G, et al: Intensive insulin therapy in critically ill patients.
N Engl J Med 2001; 345: 1359–1367

WISEP Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis
N Engl J Med 2008;358:125-39.

NICE Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients.
N Engl J Med. 2009;360:1283-97.

Táplálás Glucose



<http://www.mayoclinicproceedings.com/content/85/3/217.full.pdf+html>

ÖSSZEFOGLALÁS

- A szepszis gyors felismerése és a hatékony AB mielőbbi meghatározása kritikus a beteg gyógyulása szempontjából
- A szepszis során a terápia vezetése nem képzelhető el szoros (naponta többször) elvégzett laboratóriumi monitorozás nélkül



A szepszis terápia

- **Specifikus**
 - Sebészi góctalanítás
 - Antibiotikum
- **Aspecifikus /szupportív terápia**
 - Volumen
 - Presszormain
 - Oxigenizáció
 - EGYÉB...

Kolloid vs. Cristalloid



HES vs Gelatin vs kristalloid

Renal effects of synthetic colloids and crystalloids in patients with severe sepsis: A prospective sequential comparison*

Ole Bayer, MD; Konrad Reinhart, MD; Yasser Sakr, MD, PhD; Bjoern Kabisch, PhD; Matthias Kohl, PhD; Niels C. Riedemann, MD; Michael Bauer, MD; Utz Settmacher, MD; Khosro Hekmat, MD; Christiane S. Hartog, MD

Conclusion: Fluid resuscitation with only crystalloids was equally effective, resulted in a more positive fluid balance only on the first 2 days, and was associated with a lesser incidence of acute kidney injury. (Crit Care Med 2011; 39:1335–1342)

Gondos Tibor kedves engedélyével

HES vs Gelatin vs kristalloid

Baseline characteristics severe sepsis patients ICU Jena 2006-2010 (n =1046)

	HES group (n = 360)	Gelatin group (n = 352)	Crystalloid group (n = 334)
Age, years, mean \pm SD	66.1 \pm 14.7	65.6 \pm 13.5	67.1 \pm 13.7
Male, n (%)	245 (65.9)	250 (68.3)	205 (67.2)
Hemodynamic and laboratory values, median [IQR]			
Mean blood pressure, mmHg	72 [67-80]	72 [67-78]	73 [67-78]
Central venous pressure, mmHg	9 [7-12]	10 [7-13]	9 [6-12]
Vasopressor use, n (%)	368 (98.9)	361 (98.6)	328 (97.0)
Platelet count, $\times 10^3$ /ml	167 [109-239]	142 [41-239]**	159 [89-258]
Serum creatinine, μ mol/l	101 [81-140]	96 [80-130]	97 [81-144]
Creatinine clearance, ml/min	62 [43-89]	67 [48-91]	62 [44-89]
SAPS II score	50 [39-63]*	52 [41-65]	53 [41-66]
SOFA score	8 [6-11]	8 [6-10]	8 [6-11]

Gondos Tibor kedves engedélyével

HES vs Gelatin vs krisztalloid

Impact of type of fluid on organ function and outcome in severe sepsis ICU Jena 2006-2010 (n =1046)

	HES group (n = 360)	p value	Gelatin group (n = 352)	p value	Crystalloid group (n = 334)
AKI by AKIN, n (%) ^f	285 (76.6)	0.001	270 (73.8)	0.003	214 (63.3)
RRT, n (%)	131 (35.2)	0.054	138 (37.7)	0.010	96 (28.4)
ICU mortality, n (%)	129 (34.7)	0.149	116 (31.7)	0.567	100 (29.6)
Hospital mortality, n (%)	160 (43.0)	0.648	161 (44.0)	0.447	139 (41.1)
ICU LOS, days, median [IQR]	18 [8-30]	0.001	13 [6-24]	< 0.001	10 [5-19]

Gondos Tibor kedves engedélyével

The SAFE Study (Saline v Albumin Fluid Evaluation)



**Australian and New Zealand Intensive Care Society
Clinical Trials Group,
Australian Red Cross Blood Service
The George Institute for International Health, University of Sydney**

Gondos Tibor kedves engedélyével

Következtetések

- Heterogén összetételű intenzíves betegeknel albumin és a 0,9%-os NaCl klinikailag számos szempontból equivalens folyadékpótló kezelés:
 - Hasonló mortalitás
 - Hasonló a meghaltaknál a halálig eltelt idő
 - Hasonló a gépi lélegeztetés és az RRT aránya
 - Hasonló az új szervi elégtelenségek kialakulása
 - Hasonló az ITO és a kórházi napok száma
- Érdeemi különbség van a koponyasérülteknél (hátrány) és a szeptikus betegeknel (előny), melynek tisztázására prospektív RCT-t érdeemes indítani

Gondos Tibor kedves engedélyével

A mikrobiológiai leletek interpretálása a klinikumban



Iványi Zsolt

*Aneszteziológiai és Intenzív
Terápiás Klinika*
Semmelweis Egyetem



2016

Mit kezdünk a mikrobiológiai lelettel

KELL-E KEZDENÜNK
VALAMIT ?

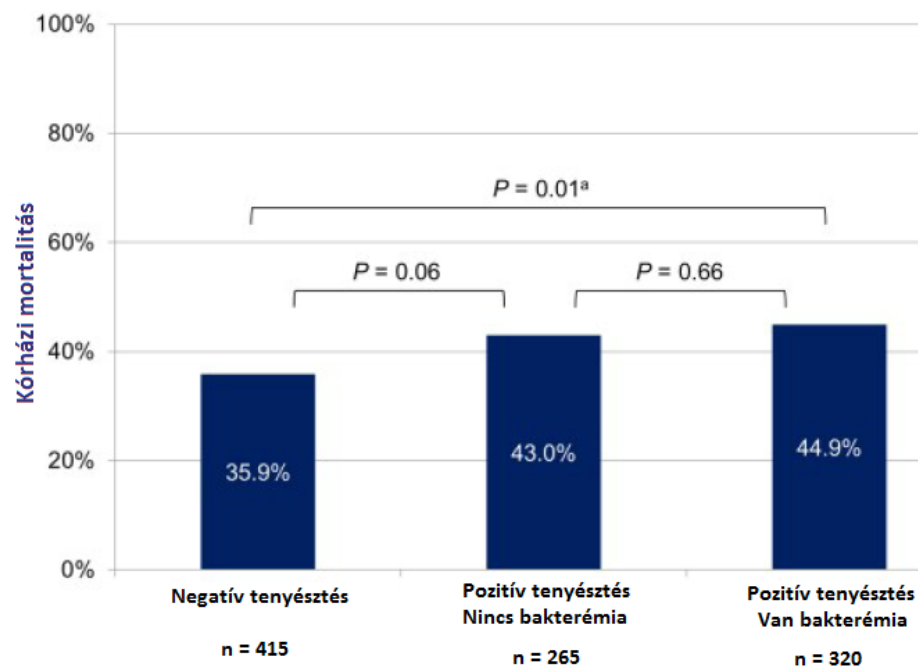
VAN-E FERTŐZÉS ?

Tenyésztés

1001 beteg

41.5% negatív bakteriális kultúra

- Női nem
- Kevesebb komorbiditás
- Kevesebb szervi elégtelenség
- Pneumónia (74.5% vs. 59.9%)



Adapted from: Phua et al. Critical Care
2013, 17:R202

<http://ccforum.com/content/17/5/R202>

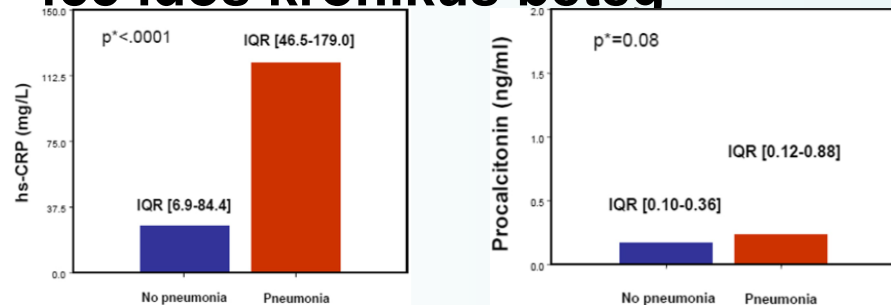
CRP, PCT ?

Currently, these tests have only been approved by the Food and Drug Administration (FDA) for infectious risk stratification in the intensive care unit (ICU) patient population

1084 gyerek súlyos bakteriális fertőzés

- **CRP** AuROC 0.77 (CI: 0.69–0.85)
- **PCT** AuROC 0.75 (CI: 0.67–0.83)

455 idős krónikus beteg



BMC Geriatrics 2016; 16:16 DOI 10.1186/s12877-016-0192-7

3106 területi pneumoniás beteg

- **Klinikum** AuROC 0.70 (CI: 0.65-0.75)
- **+ CRP** AuROC 0.77 (CI: 0.73–0.81)
- **+ PCT** AuROC nem változik

BMJ 2013; 346:f2450 doi:
10.1136/bmj.f2450

ANTIBIOTIKUS TERÁPIA INDÍTÁSA



PDR e.

A hatékony AB-ok

Rezisztencia



PDR u.

NINCS hatékony AB !!

- Szinergizmus?
- Dózis emelés?

Rezisztencia
mechanizmus

**KIEMELTEN FONTOS (LENNE) A
REZISZTENCIAMECHANIZMUSOK ISMERETE**

Iniciális adequat empirikus terápia

63 %

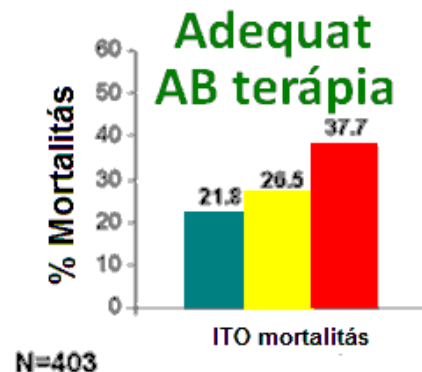
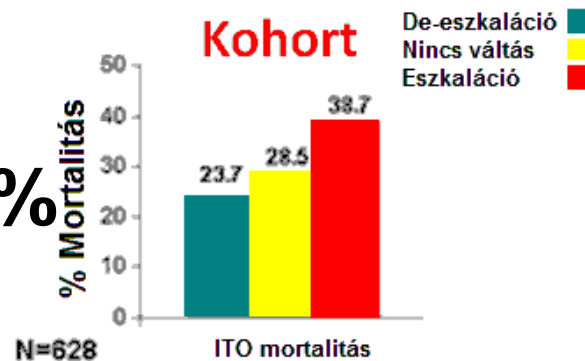
Hospital mortality relative to initial antimicrobial adequacy

Adequacy	No. of deaths/episodes (%)	P
Overall (n = 54)		0.304
Inadequate	6/20 (30%)	
Adequate	15/34 (44.1%)	
Gram-positive organism (n = 35)		0.476
Inadequate	4/12 (33.3%)	
Adequate	12/23 (52.2%)	
Gram-negative bacilli (n = 28)		0.639
Inadequate	1/7 (14.3%)	
Adequate	6/21 (28.6%)	

Excluding culture-negative patients.

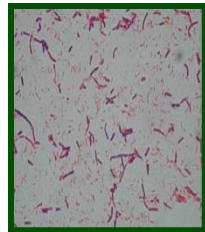
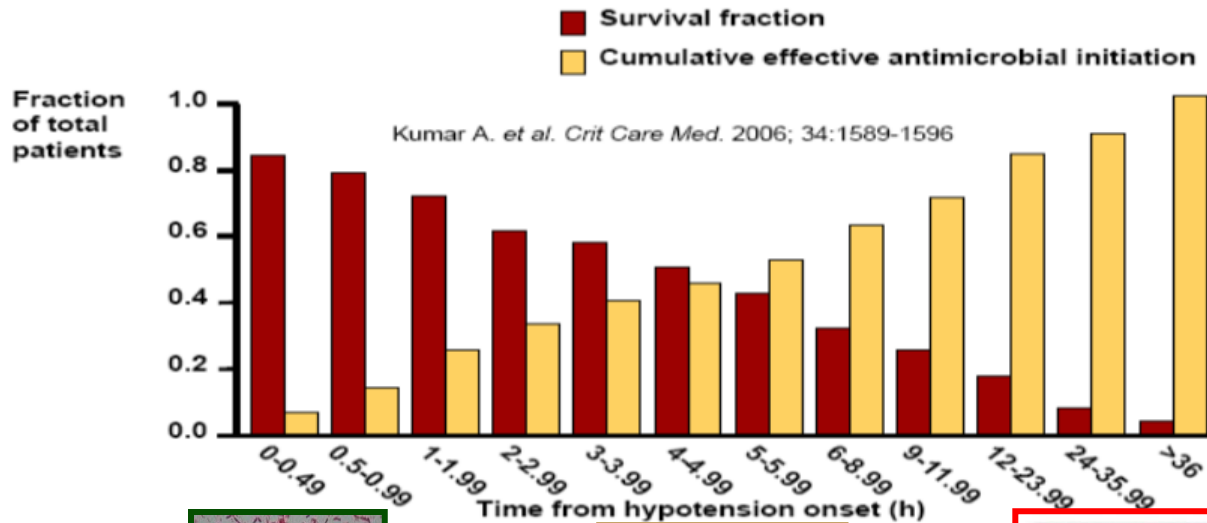
Kim JW et al Crit Care. 2012; 16(1): R28. 2012 Feb 15. doi: [10.1186/cc11197](https://doi.org/10.1186/cc11197)

64 %



Garnacho-Montero J et al Intensive Care Med

Korai adequat antibiotikus terápia ? Hogyan?



Tenyésztés
és
PCR
MALDI-TOF

- A Surveillance alapján ismerjük a lokális antibiotikum rezisztenciát

Rezisztencia mechanizmusok

- Csökkent felvétel
- Enzimatis inaktiváció (>500)
- Efflux (> 17)
- Célmolekula moduláció / túlprodukción (> 5)

Giedraitienė et al Medicina (Kaunas) 2011;47(3):137-46

Antibiotic Class	Resistance Type	Resistance Mechanism	Common Example(s)
Aminoglycosides	Decreased uptake	Changes in outer membrane permeability	<i>P. aeruginosa</i>
	Enzymatic modification (AMEs)	Phosphotransferase Adenylyltransferase Acetyltransferase Bifunctional enzyme	Wide range of enteric negative bacteria Wide range of enteric negative bacteria <i>S. aureus</i> , <i>E. faecium</i> and <i>E. faecalis</i> (<i>6'</i> - <i>aptB</i> 2')
β-lactams	Altered PBPs	PBPs (additional PBP)	<i>mecA</i> in <i>S. aureus</i> and coagulase-negative staphylococci <i>S. pneumoniae</i> <i>E. faecium</i>
	Enzymatic degradation (β-lactamases)	AMPs, PBP2b, PBP1a PBP5 (point mutation)	TEM-1 in <i>E. coli</i> , <i>H. influenzae</i> , and <i>N. gonorrhoeae</i> SHV-1 in <i>K. pneumoniae</i>
		Amber class A	K-1 (OXY-1) in <i>K. oxytoca</i> Extended-spectrum β-lactamases (TEM-3+, SHV-2+, and CTX-M type) <i>K. pneumoniae</i> and <i>E. coli</i> BRO-1 in <i>M. catarrhalis</i> PC1 in <i>S. aureus</i>
	Amber class B	Amber class C	PSI-1 in <i>P. aeruginosa</i> β-lactamases of <i>C. jejuni</i> and <i>P. vulgaris</i>
Amber class D		L-1 in <i>S. maltophilia</i> Ccr-A in <i>B. fragilis</i> Amp C in <i>E. cloacae</i> , <i>C. freundii</i> <i>S. marcescens</i> , <i>M. morganii</i> , <i>P. stuartii</i> and <i>P. rettgeri</i> OXA-1 in <i>E. coli</i>	
Amber class D		CAT CAT in <i>S. pneumoniae</i>	
Chloramphenicol	Enzymatic degradation	CAT	CAT in <i>S. pneumoniae</i>
Glycopeptides	Efflux	New membrane transporters	<i>cmiA</i> and <i>flo</i> -encoded efflux in <i>E. coli</i> and <i>Salmonella</i> spp.
	Altered target	Altered peptidoglycan cross-link target (D-Ala-D-Ala to D-Ala-D-Lac or D-Ala-D-Ser) encoded by complex gene cluster	<i>vanA</i> and <i>vanB</i> gene clusters in <i>E. faecium</i> and <i>E. faecalis</i>
Tostomycin	Target overproduction	Excess of peptidoglycan	Glycopeptide "intermediate" strains of <i>S. aureus</i>
	Enzymatic degradation	Thioltransferase	<i>fosA</i> in negative bacteria and <i>P. aeruginosa</i> ; <i>fosB</i> in staphylococci and <i>R. solyali</i>
Fusidic acid	Altered target	Mutation leading to reduced binding to active site(s)	Mutation in <i>fosA</i> in <i>S. aureus</i>
Macrolides-lincosamides-streptogramins B	Decreased permeability	Chloramphenicol acetyltransferase	Mutation in <i>fosB</i> in <i>S. aureus</i>
	Altered target	Methylation of ribosomal active site with reduced binding	<i>erm</i> -encoded methylases in <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , and <i>S. pyogenes</i>
Macrolides	Efflux	Mef type pump	<i>mef</i> -encoded efflux in <i>S. pneumoniae</i> and <i>S. pyogenes</i>
Oxazolidinones	Altered target	Mutation leading to reduced binding to active site	G2576A mutation in rNR in <i>E. faecium</i> and <i>S. aureus</i>
Streptogramins	Enzymatic degradation	Acetyltransferase	<i>satA</i> , <i>satB</i> , and <i>satC</i> in <i>S. aureus</i> <i>E. faecium</i> <i>satD</i> and <i>satE</i>
Quinolones	Altered target	Mutation leading to reduced binding to active site(s)	Mutations in <i>gyrA</i> in enteric gram-negative bacteria and <i>S. aureus</i> Mutations in <i>gyrA</i> and <i>parC</i> in <i>S. pneumoniae</i>
	Efflux	New membrane transporters	<i>NcrA</i> in <i>S. aureus</i>
Rifampin	Altered target	Mutations leading to reduced binding to RNA polymerase	Mutations in <i>rpoB</i> in <i>S. aureus</i> and <i>M. tuberculosis</i>
Tetracyclines	Efflux	New membrane transporters	<i>tet</i> genes encoding efflux proteins in gram-positive and gram-negative bacteria
Sulfonamides	Altered target	Production of proteins that bind to the ribosome and alter the	<i>intM</i> and <i>intO</i> in diverse gram-positive and gram-negative bacteria species
	Altered target	Mutation or recombination of genes encoding DHFR. Acquisition of new low-affinity DHFR genes.	Found in a wide range of species: <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i>
Trimethoprim	Altered target	Mutations in gene encoding DHFR	<i>sulf</i> and <i>sulfI</i> in enteric gram-negative bacteria
	Overproduction of target	Acquisition of new low-affinity DHFR genes. Promoter mutation leading to overproduction of DHFR	<i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> <i>dhfrI</i> and <i>dhfrII</i> encoded, found in a wide range of species <i>E. coli</i>

Lehetőségek

- Emelt dózis (Alternatív gyógyszerbeviteli út)
- Rezisztencia kombináció
- „Új” hatóanyagok bevonása

REZISZTENCIA MECHANIZMUS ALAPJÁN

PCR ?

Lokális surveillance?

De semmi sem lehet tökéletes: Heterorezisztencia

MODE OF ACTION OF STREPTOMYCIN ON TYPE b H. INFLUENZAE

I. ORIGIN OF RESISTANT ORGANISMS*

By HATTIE E. ALEXANDER, M.D., AND GRACE LEIDY

(From the Babies Hospital and the Department of Pediatrics, Columbia University
College of Physicians and Surgeons, New York)

(Received for publication, December 7, 1946)

After exposure to streptomycin a number of different organisms have been shown to decrease in their sensitivity to this antibiotic (1-5). This change, which can be demonstrated with regularity *in vitro*, has been considered to be responsible for therapeutic failure in a significant number of patients (6-11). Investigation of this phenomenon in *H. influenzae* infections has suggested that when streptomycin is used as the only therapeutic agent, emergence of resistance is conditioned by the severity of infection and therefore presumably by the size of the bacterial population in the patient (8). Of fourteen patients treated with streptomycin alone ten recovered without amplification of the therapeutic program; but in three of the four remaining cases failure was proved to be due to a change in the sensitivity of the organisms. Growth of the strains cultivated from these patients before treatment was completely prevented by a concentration of streptomycin varying between 1 and 7 units per cc., whereas strains cultivated from the same patients after a period of treatment grew luxuriantly in concentrations of streptomycin as high as 1000 units per cc.

Detailed investigations on the organisms grown from one of these patients, No. 1, during treatment provided evidence of importance in our understanding of the development of strain resistance.

2. számú minta az 510.005.1947. B. M. számú rendelethez.

..... I. országgyűlési képviselőválasztó kerület.
..... vármegye.
..... járás.
..... város.
..... község.
..... sz. százasokör.

Névjegyzék kivonat
a család százasokörre helyezett más kiadványban szereplő részére
(1948. VIII. évi. 26. §-ának (2) bekezdése, 1947. XXII. évi. 17. §-a)

A választó { névjegyzékben feltüntetett sorzáma:
 { családi és utóneve (férjzett-nőnéj a 'leánykori családi és utónév):
 { születési helye és éve:

Megjegyzés:

..... 1947. évi hó n.

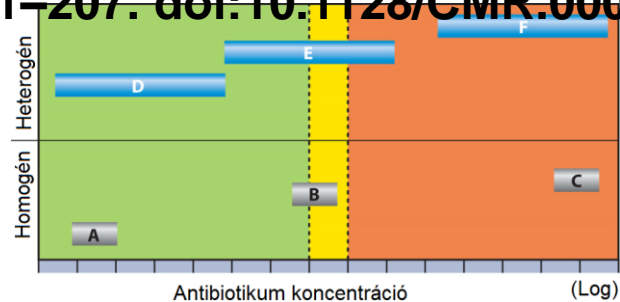
Magyar állami nyomda, Budapest, 1947. — 5300. az Országos bizottság előke.

Mi a heterorezisztencia ?

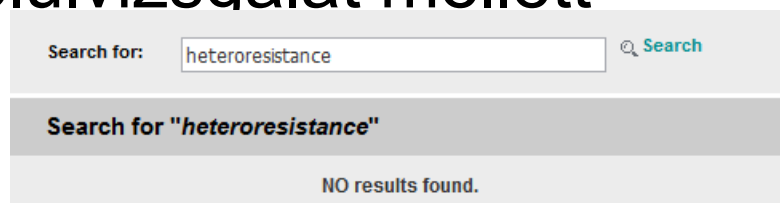
HETEROREZISZTENCIA:

Egy antibiotikummal szemben egy baktériumpopulációban megjelenő változó érzékenység

**El-Halfawy OM, Valvano MA. 2015. Clin Microbiol Rev
28:191–207. doi:10.1128/CMR.00058-14.**



A rezisztencia meghatározás definíciói, metodikája, nemzetközi irányelvben szabályzott és standardizált folyamatos felülvizsgálat mellett



<http://www.eucast.org/>

A heterorezisztencia tekintetében ilyen ajánlások nincsenek ezért az adatok is rendkívül heterogének:

- Egy populáción belül érzékeny és nem érzékeny populáció (D és F kimarad)
- Intermediér rezisztenciájú populáció

Heterorezisztencia diagnosztizálható ha populáción belül a legmagasabb inhibitoros koncentráció a legmagasabb noninhibitoros

koncentráció legalább 8-a
El-Hakamy OM, Valvano MA. 2013. PLoS One 8:e68874.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0068874>.

Ismert heterorezisztenciák

- **Glycopeptidek**

- *S. aureus*
- Coag. Neg. Staph.

- **Penicillinek**

- *S. pneumoniae*

- **Carbapenemek**

- *P. aeruginosa*
- *K. pneumoniae*
- *A. baumannii*
- *E. fecalis*

- **Colistin**

- *K. pneumoniae*
- *A. baumannii*

- **Egyebek**

- **Metronidazol** (*Gardnerella vaginalis*)

- **Flucnoazol** (*Cryptococcus*

+ rengeteg.....

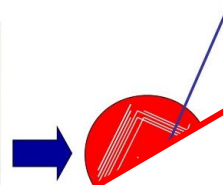
El-Halfawy OM, Valvano MA. 2015 Clin Microbiol Rev 28:191–200
doi:10.1128/CMR.00058-14.

E Lopez-Camaco &
<http://pt.slideshare.net/pneumoniae>
accessed: 2016.03.29.

Miért probléma a heterorezisztencia



Meropenem
K.pneumo.



PCR ???
TENYÉSZTÉS ??
Populáció Analízis Profiling

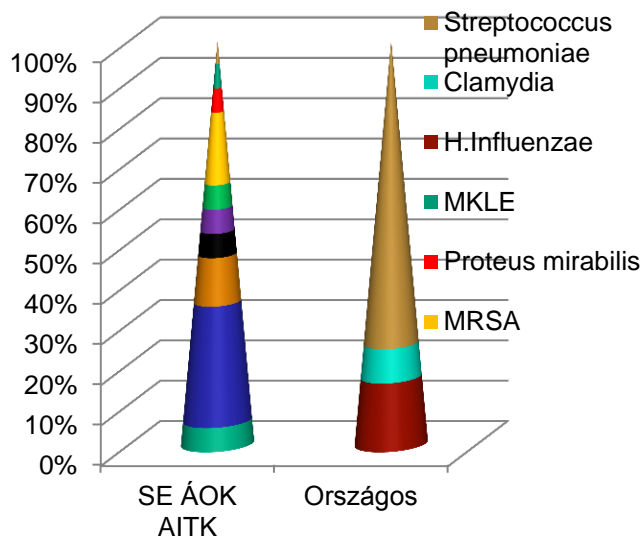
regjelenés
mető
stabil!!!

E Lopez-Camaco & .
<http://pt.slideshare.net>
2016.03.29.

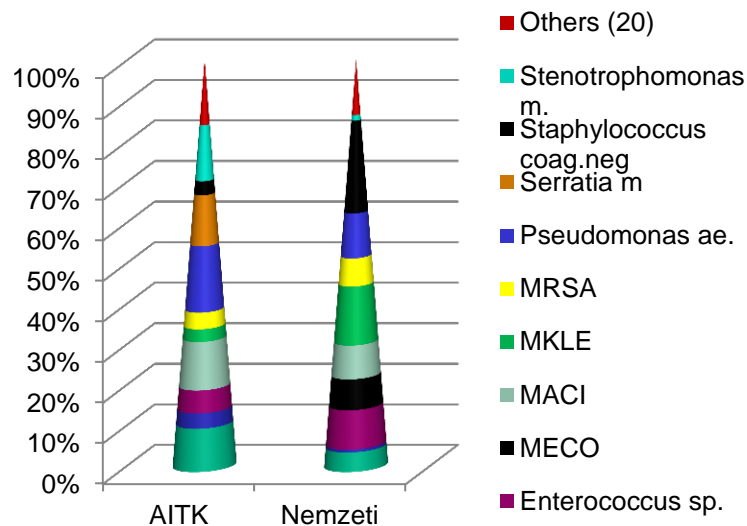
[istance-in-oxa48producing-k-pneumoniae](#)

MIÉRT JÓ A LOKÁLIS SURVEILLANCE ?

Területi pneumónia



Kovács G, Pásztor M, LAM 2001;11 (3): 190-195.
Iványi Zs. Balla J. unpublished data



NNSR 2011
Iványi Zs. Balla J. unpublished data

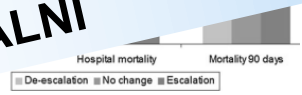
DE-ESZKALÁCIÓ ?!

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

- 4b. We suggest that combination therapy, when used empirically in patients with severe sepsis, should not be administered for longer than 3 to 5 days. De-escalation to the most appropriate single-agent therapy should be performed as soon as the susceptible organism is known (grade 2B). **Exceptions...**

Intensive Care Med (2014) 40:32–40
DOI 10.1007/s00134-013-3077-7

**„AHOL A BETEG ÁLLAPOTA „DE-ESZKALÁCIÓRA”
ALKALMAS VOLT
NAGYOBB ESÉLYEL ÉLTEK TÚL =
KEZELŐORVOSOK STRATIFIKÁCIÓJA JÓ
MEGFELELŐ BETEGEK ESETÉBEN LEHET
DE-ESZKALÁLNI**



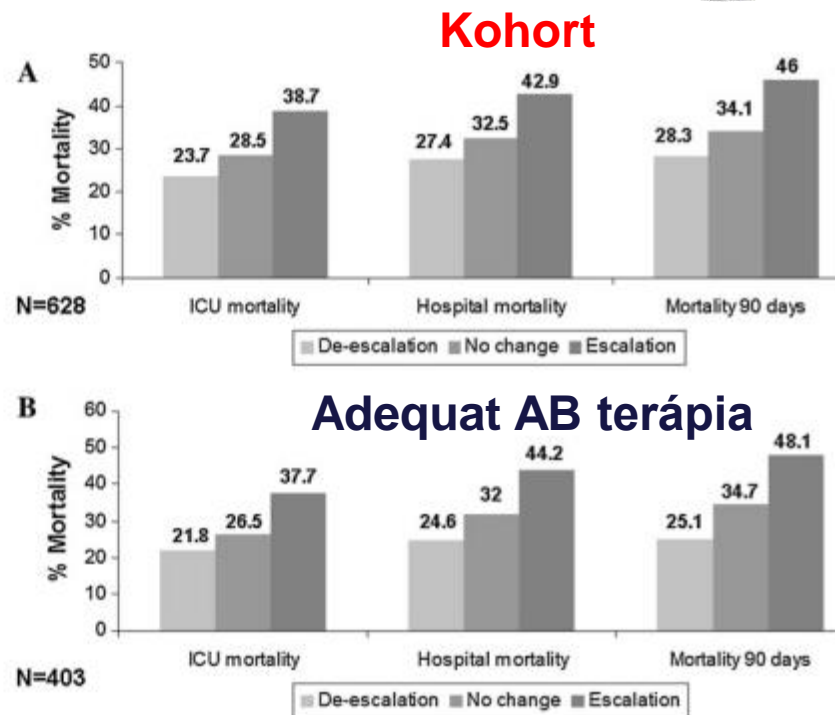
- A döntés nincs protokolarizálva
- Iniciális AB 72.3 %
Tazocin ????

„Akkor gondolkodjunk ...”

ARANYÁSZOK 2015



Fig. 1 Mortality rate according to therapeutic strategy: **a** total cohort and **b** patients with adequate empirical antimicrobial therapy



Intensive Care Med (2014) 40:32-

DE-ESZKALÁCIÓ ?

Intensive Care Med (2014) 40:1399–1408
DOI 10.1007/s00134-014-3411-8

SEVEN-DAY PROFILE PUBLICATION

Marc Leone
Carole Bechis
Karine Baumstarck
Jean-Yves Lefrant
Jacques Albanèse
Samir Jaber
Alain Lepape

De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial

Characteristics	De-escalation	Continuation (n = 57)	P
Age (years)	65.4 ± 14.9	65.4 ± 14.9	0.003
SAPS II ^a	21.4 ± 18.7	21.4 ± 18.7	0.03
Arterial hypertension (%)	50.9	50.9	0.03
Time between sepsis and inclusion (days)	2.7 ± 1.4	2.7 ± 1.4	0.05
Time between treatment and inclusion (days) ^f	3.0 ± 1.7	2.7 ± 1.4	0.25
Time between inclusion and inclusion (days) ^f	3.0 [2.0-4.0]	2.0 [2.0-3.5]	0.05

Log ₁₀ CFU/ml		15.2 ± 15.0	
	0.71		
... (n = 57)		7.9 ± 5.2	
	0.94		
... nap összes	8.0 ± 4.3	14.1 ± 13.4	
	0.04		
Szuperinfekció		27.0 %	

**NEM KÖVETÜNK EL MŰHIBÁT
HA A JÓZAN ÉSZRE HALLGATUNK**



**KEEP
CALM
AND
STUDY
MIKROBIOLOGY
AND COUNSEL**