Multidrug Resistance in Severe Sepsis and Septic Shock

Essay

Submitted for Partial Fulfillment of Master Degree in General Intensive Care

By

Moustafa Ahmed Taha

(M.B., B.CH.) (Cairo University.2009)

Under supervision of

Dr. Gamal Eldin Mohammad Ahmad Elewa

Professor of Anesthesia, Intensive Care and Pain Management
Faculty of Medicine- Ain Shams University

Dr. Hadil Magdy Abd Elhamid

Assistant Professor of Anesthesia, Intensive Care and Pain Management
Faculty of Medicine - Ain Shams University

Dr. Amr Sobhy Abd Elkawy

Lecturer of Anesthesia, Intensive Care and Pain Management
Faculty of Medicine - Ain Shams University

Faculty of Medicine

Aim Shams University

2017

Acknowledgement

*First of all, all gratitude is due to **Allah** almighty for blessing this work, until it has reached its end, as a part of his generous help, throughout my life.*

*Really, I can hardly find the words to express my gratitude to **Dr. Gamal Eldin Mohammad Ahmad Elewa**, Professor of Anesthesia, Intensive Care and Pain Management, Faculty of Medicine- Ain Shams University, for his supervision, continuous help, encouragement throughout this work and tremendous effort he has done in the meticulous revision of the whole work. It is a great honor to work under his guidance and supervision.*

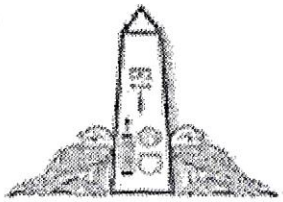
*I would like also to express my sincere appreciation and gratitude to **Dr. Hadil Magdy Abd Elhamid**, Assistant Professor of Anesthesia, Intensive Care and Pain Management, Faculty of Medicine - Ain Shams University, for her continuous directions and support throughout the whole work.*

*I cannot forget the great help of **Dr. Amr Sobhy Abd Elkway**, Lecturer of Anesthesia, Intensive Care and Pain Management, Faculty of Medicine - Ain Shams University for his invaluable efforts, tireless guidance and for his patience and support to get this work into light.*

*Words fail to express my love, respect and appreciation to **my wife** for her unlimited help and support.*

Last but not least, I dedicate this work to my family, whom without their sincere emotional support, pushing me forward, this work would not have ever been completed.

Moustafa Ahmed Taha



Ain Shams University
Faculty of Medicine
Department of Anesthesia, Intensive Care and Pain Management

Multidrug Resistance in Severe Sepsis and Septic Shock

A protocol of an essay

Submitted for Partial Fulfillment of Master Degree in General Intensive Care

By

Moustafa Ahmed Taha
(M.B., B.CH.)(Cairo University.2009)

Under supervision of

Dr. Gamal Eldin Mohammad Ahmad Elewa
Professor of Anesthesia, Intensive Care and Pain Management
Faculty of Medicine- Ain Shams University

Dr. Hadil Magdy Abd Elhamid
Assistant Professor of Anesthesia, Intensive Care and Pain Management
Faculty of Medicine - Ain Shams University

Dr. Amr Sobhy Abd Elkway
Lecturer of Anesthesia, Intensive Care and Pain Management
Faculty of Medicine - Ain Shams University

Faculty of Medicine
Aim Shams University
2015

Introduction

Sepsis is a life-threatening condition that requires early recognition and aggressive management by critical care practitioners. It accounts for nearly 20% of all intensive care units (ICU) admissions and More than $17 billion in annual costs in USA. With a mortality risk of 40 to 70%, septic shock is the most common cause of death in the modern ICU **(Cosgrove, 2006).**

Research efforts in this area over the last 2 decades have focused primarily on the study of resuscitative modalities and experimental anti-inflammatory agents. However, the effective use of antimicrobial agents is central to the optimization of outcome in life-threatening infections in critically ill patients. It was demonstrated in a large retrospective cohort study **(Kumar *et al.*, 2006)** that delay in the initiation of effective antimicrobial therapy following the onset of hypotension is the critical determinant of outcome in septic shock.

The initiation of treatment with inappropriate antimicrobial agents as the initial empiric therapy may be the single most common cause of prolonged delays in the introduction of effective therapy **(Kumar *et al.*, 2006)**.The additional problem of multidrug-resistant pathogens boosts the adverse impact of infections in ICUs. Several factors influence the rapid spread of multidrug-resistant pathogens in the ICU, e.g., new mutations, selection of resistant strains and suboptimal infection control **(Carlet *et al.*, 2007)**.

G.Eb
24/3/2014
Hadil

Among gram-positive organisms, the most important resistant microorganisms in the ICU are currently methicillin-resistant Staphylococcus aureus and vancomycin-resistant enterococci **(Boucher *et al.*, 2009)**.

In gram-negative bacteria (e.g., Pseudomonas aeruginosa, Proteus, Klebsiella pneumonia, Enterobacter spp., Citrobacter spp. and Escherichia coli) the resistance is mainly due to extended-spectrum Beta-lactamases produced by some of these bacteria which confer resistance to beta-lactam antibiotics such as penicillins, ccephalosporins and carbapenems **(Boucher *et al.*, 2009)**.

Aim of the Essay

The aim of the essay is to demonstrate the rising problem of multidrug resistance in patients with severe sepsis and septic shock and mechanism of its development and how to slow down and manage the emergence of multidrug resistance in ICU.

Contents

- *Introduction*
- *Aim of the essay*
- *Sepsis, severe sepsis and septic shock*
- *Mechanism of drug resistance in ICU*
- *Prevention and Management of multidrug resistance in severe sepsis and septic shock*
- *Summary*
- *References*
- *Arabic summary*

References

Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, *et al.* (2009): An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* , 48:1-12.

Carlet J, Ben Ali A, Tabah A (2007): Multidrug resistant infections in the ICU: mechanisms, prevention and treatment. Berlin, Germany: Medizinisch wissenschaftliche Verlagsgesellschaft: **199-211**

Cosgrove SE (2006): The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. *Clin Infect Dis* ,42 (Suppl2): S82-S89.

Kumar A, Roberts D, Wood KE, *et al.* (2006): Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*; 34: 1589–1596.

البكتيريا المقاومة للمضادات الحيوية المتعددة فى حالات التسمم الصديدي الشديد والصدمة التسممية الصديدية

رسالة مقدمة

توطئة للحصول على درجة الماجستير في الرعاية المركزة العامة

مقدمة من

طبيب/ مصطفى أحمد طه

بكالوريوس الطب و الجراحة (جامعة القاهرة ٢٠٠٩)

تحت إشراف

الأستاذ الدكتور/ جمال الدين محمد أحمد عليوه

أستاذ التخدير والرعاية المركزة وعلاج الألم

كلية الطب – جامعة عين شمس

الدكتورة/ هديل مجدي عبد الحميد

أستاذ مساعد التخدير والرعاية المركزة وعلاج الألم

كلية الطب – جامعة عين شمس

الدكتور/ عمرو صبحي عبد القوى

مدرس التخدير والرعاية المركزة وعلاج الألم

كلية الطب – جامعة عين شمس

كلية الطب

جامعة عين شمس

٢٠١٥

المقدمة

تعتبر حالات التسمم الصديدي مهددة لحياة المرضى مما يتطلب التعرف المبكر والعلاج المناسب لها من قبل أطباء وممارسي الرعاية المركزة، وتمثل ما يقرب من ٢٠% من مرضى الرعاية المركزة، وتكلف أكثر من ١٧ مليار دولار سنويا في الولايات المتحدة الأمريكية ، أما الصدمة التسممية الصديدية فهى أكثر أسباب الوفاة شيوعا في الرعايات المركزة مع معدلات وفاة تصل إلى ٧٠ % .

وقد تركزت الجهود البحثية في العقدين الأخيرين على دراسة طرق الإنعاش الأولية واستخدام مضادات الإلتهابات المختلفة بصفة تجريبية ، ومع ذلك فقد أشارت العديد من الدراسات إلى أن الاستخدام الفعال للمضادات الحيوية يعد أمراً أساسياً لتحقيق أفضل النتائج فى حالات العدوى الشديدة التى تهدد حياة المرضى ذوى الحالات الحرجة ، و قد تجلى ذلك فى إحدى الدراسات الكبرى التى أشارت إلى أن التأخير فى إعطاء المضادات الحيوية الفعالة عند إنخفاض ضغط الدم هو المحدد الأساسى لنتائج الصدمة التسممية الصديدية.

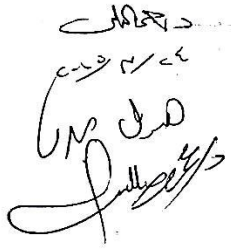
و بالإضافة إلى هذا فإن مشكلة البكتيريا المقاومة للمضادات الحيوية المتعددة تزيد من الآثار السلبية للعدوى فى الرعايات المركزة، و تؤثر عدة عوامل على الإنتشار السريع للبكتيريا المقاومة للمضادات المختلفة مثل حدوث طفرات جديدة في البكتيريا وإنتخاب سلالات مقاومة منها ونقص مستوى مكافحة العدوى.

و تعد بكتيريا المكورات العنقودية المقاومة لعقار الميثيسيلين و المكورات المعوية المقاومة لعقار الفانكومايسين أهم أنواع البكتيريا موجبة الجرام المقاومة للمضادات الحيوية المختلفة.

أمّا فى البكتيريا سالبة الجرام مثل الكلبسيلة الرئوية و أنواع الإيكولاى والبروتيوس و فصائل البكتيريا المعوية وفصائل السيتروبكتر و السودوموناس إيروجونوسا ، ترجع مقاومة المضادات الحيوية إلى تأثير إنزيم البيتالاكتاماز الذي تنتجه بعض أنواع هذه البكتيريا ويعزز من قدرتها على مقاومة المضادات الحيوية مثل عقاقير البنيسيللين و الكيفالوسبورن و الكاربابنيم.

الهدف من البحث

الهدف من هذا البحث هو التدليل على مشكلة إرتفاع مقاومة البكتيريا للمضادات الحيوية المتعددة فى المرضى الذين يعانون من التسمم الصديدي الشديد والصدمة التسممية الصديدية وآلية تطورها وكيفية إبطاء ظهور مقاومة المضادات الحيوية المتعددة فى وحدات العناية المركزة وكيفية التغلب عليها.



المحتويات

- المقدمة
- الهدف من البحث
- تسمم الدم الصديدي و تسمم الدم الصديدي الشديد و الصدمة التسممية الصديدية
- آلية مقاومة البكتيريا للمضادات الحيوية فى وحدات الرعاية المركزة
- كيفية منع و علاج البكتيريا المقاومة للمضادات الحيوية فى الرعايات المركزة
- الملخص
- المراجع
- الملخص باللغة العربية

Contents

Page

Acknowledgment ..... --

List of Abbreviations i

List of Tables iv

List of Figures v

Introduction 1

Aim of The Essay 3

- Pathophysiology of sepsis 4

- Mechanism of Drug Resistance In Intensive Care Unit 33

- Prevention and Management of Multidrug Resistance in Severe Sepsis & Septic Shock 59

Summary 96

References 100

Summary in Arabic ..... --

List of Abbreviations

AB : Antibiotic
AE : Adverse event
AKI : Acute kidney injury
APC : Activated protein C
aPTT : Activated partial thromboplastin time
ARDS : Acute respiratory distress syndrome
ATN : Acute tubular necrosis
BBB : Blood-brain barrier.
BLBLIs : B-lactam/b-lactamase inhibitors
BSI : Bloodstream infections.
CARS : Compensatory anti-inflammatory response syndrome.
CDC : Centers for Disease Control.
cIAIs : Complicated intra-abdominal infections.
CLSI : Clinical & Laboratory Standards Institute.
CRAB : Carbapenem resistant A. baumannii.
CRE : Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae.
cUTIs : Complicated urinary tract infections.
CVP : Central venous pressure.
DAMPs : Damage-associated molecular patterns.
DIC : Disseminated intravascular coagulation.
DNA : Deoxyribonucleic acid.
EGDT : Early goal-directed therapy
EPIC : European Prevalence of Infection in Intensive Care
ESBL : Extended-spectrum beta-lactamase
ESBL-PE : Extended-spectrum b-lactamase producing Enterobacteriaceae
EUCAST : The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

List of Abbreviations (Cont.)

GFR : Glomerular filtration rate
GISA : Glycopeptide intermediate-susceptible S.aureus
GIT : Gastrointestinal tract
GNB : Gram-negative bacteria
HAP : Hospital-acquired pneumonia
Hct : Hematocrit
HCWs : Healthcare workers
HICPAC : Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee
ICU : Intensive care units
ID : Infectious diseases
IDSA : Infectious Diseases Society of America
IIAT : Inappropriate initial antimicrobial therapy
IL : Interleukin
iNO : Inducible NO
INR : International normalized ratio
KPC : klebsiella Pneumoniae Carbapenemase.
LD : Loading dose
LOS : Length of stay
MAP : Mean arterial pressure
MARS : Mixed anti-inflammatory response syndrome
MDR : Multidrug-resistant
MIC : Minimum inhibitory concentration
MMDS : Microcirculatory and mitochondrial distress syndrome
MRSA : Methicillin-resistant Staphylococcus aureus
MSSA : Meticillin-susceptible S.aureus
NNIS : National Nosocomial Infections Surveillance
NO : Nitric oxide
OprD : Outer membrane porin D