

Sepsis korai felismerése és kezelése

Dr. Mühl Diana
PTE AITI
2019.10.12.





A szepszis az egyik
leggyakoribb, de legkevésbé
felismert infekció.

SEPTEMBER 13 | World Sepsis Day.



Healthy



Infection



Severe Sepsis



Multi-organ responses to sepsis and organ failure



(Near) Complete
Recovery (36%)*



Impaired recovery, chronic disease, recurrent infection, frequent rehospitalization
(37%)*



Death
(27%)*

* Prescott and Angus, 2018. JAMA 319(1):62-75

Sepsis



20%

Septic shock

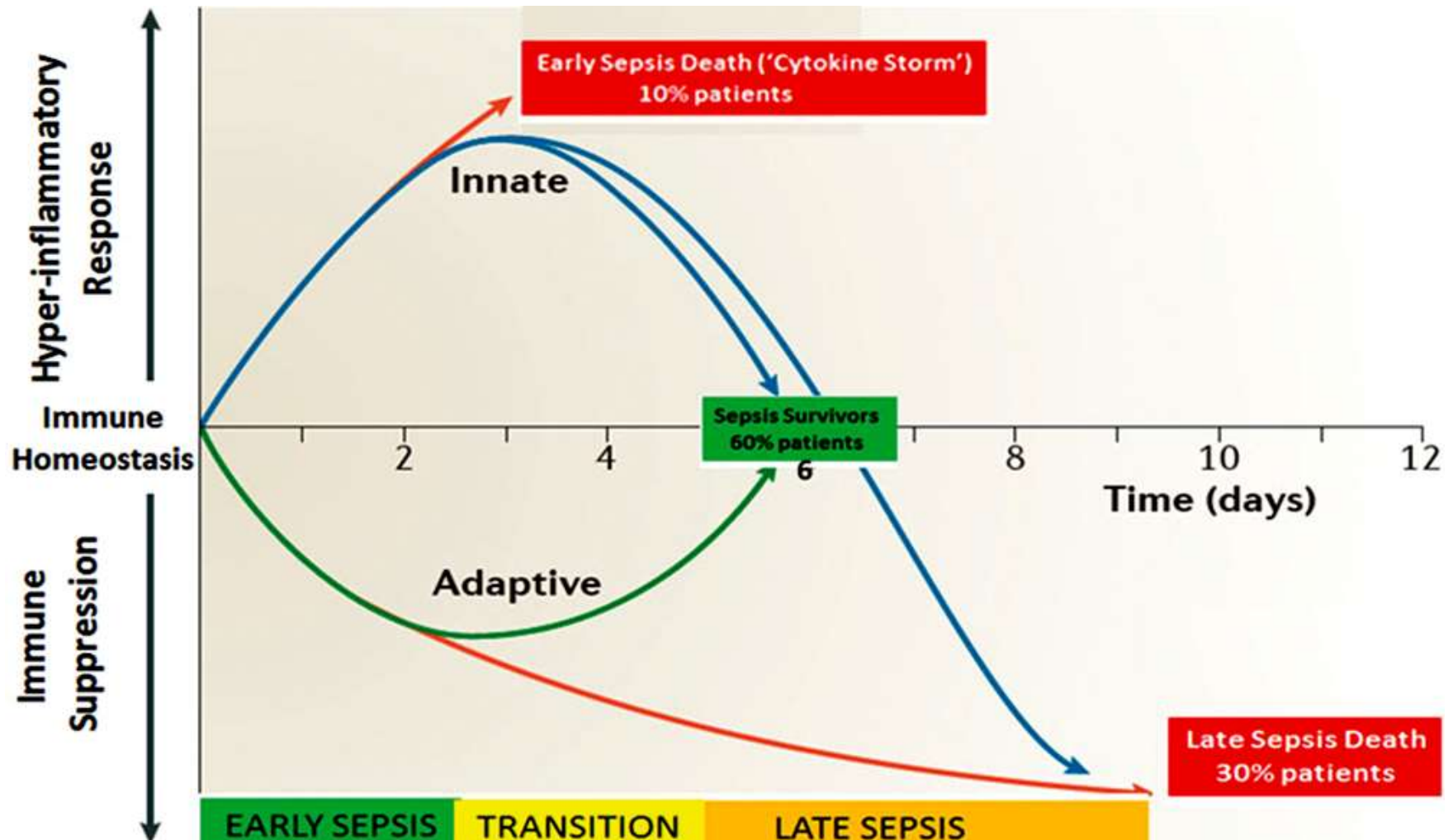


40%

Refractory septic shock



60%





September 13 2015 | World Sepsis Day

Felismerés: Surviving Sepsis Campaign

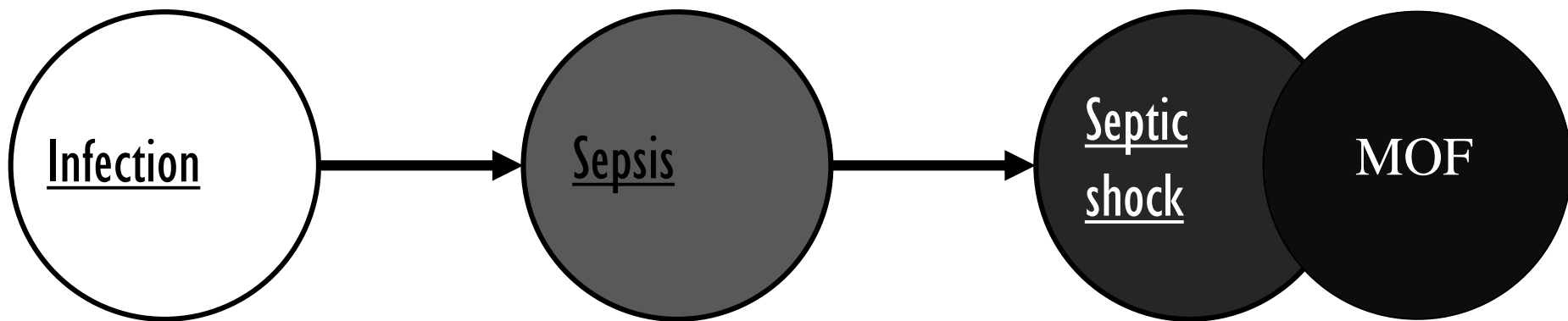
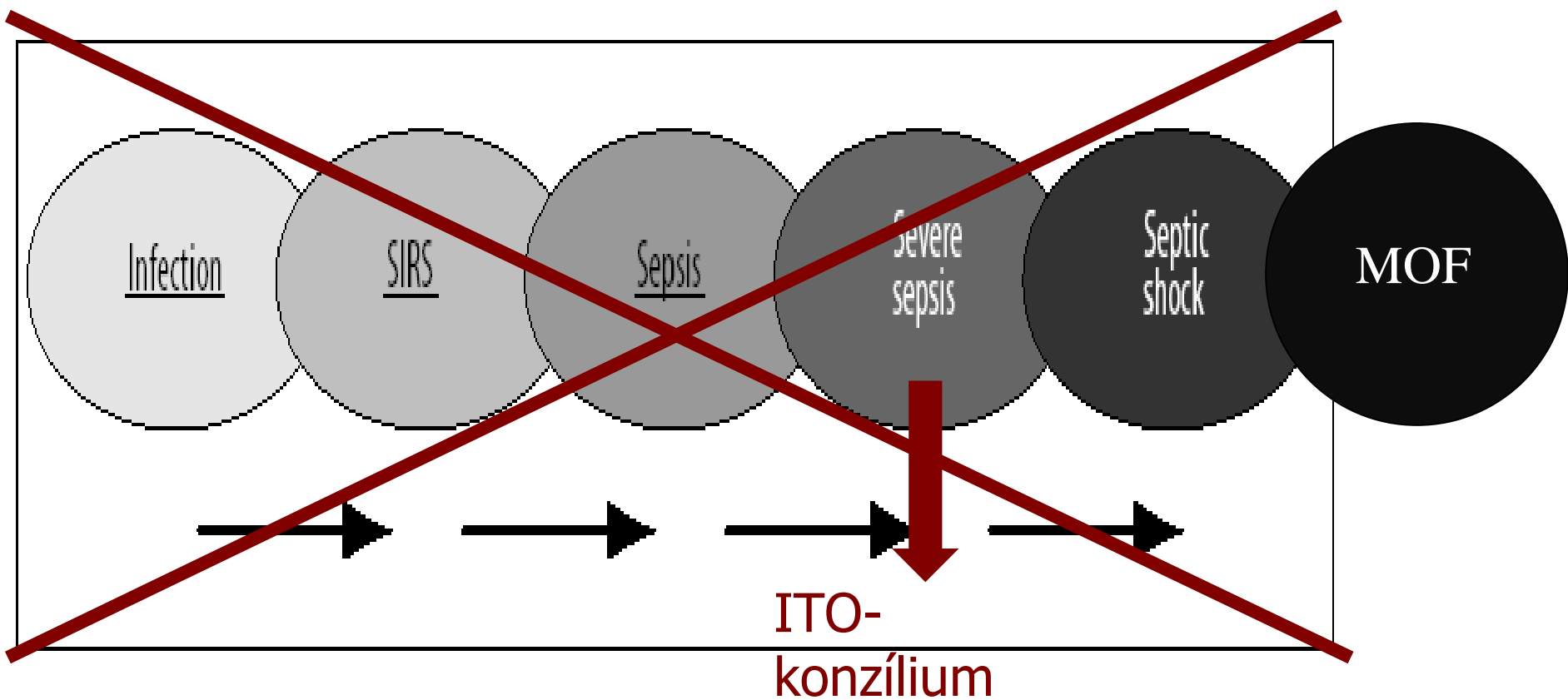
Definíciók újraértékelése vált szükségessé, mert:

1/ A szepszis bizonytalan patofiziológiájú szindróma („still-uncertain pathobiology”).

Gazdaszervezet egyéni válasza az infekcióra.

2/ A szepszis a feltételezett infekcióval rendelkező beteg specifikus klinikai jeleinek és tüneteinek együttesével jellemezhető kórkép.

3/ Mindmáig nem létezik „gold standard” diagnosztikus teszt (> 200 biomarkert vizsgáltak már, de a szepsziszre specifikust nem találtak).

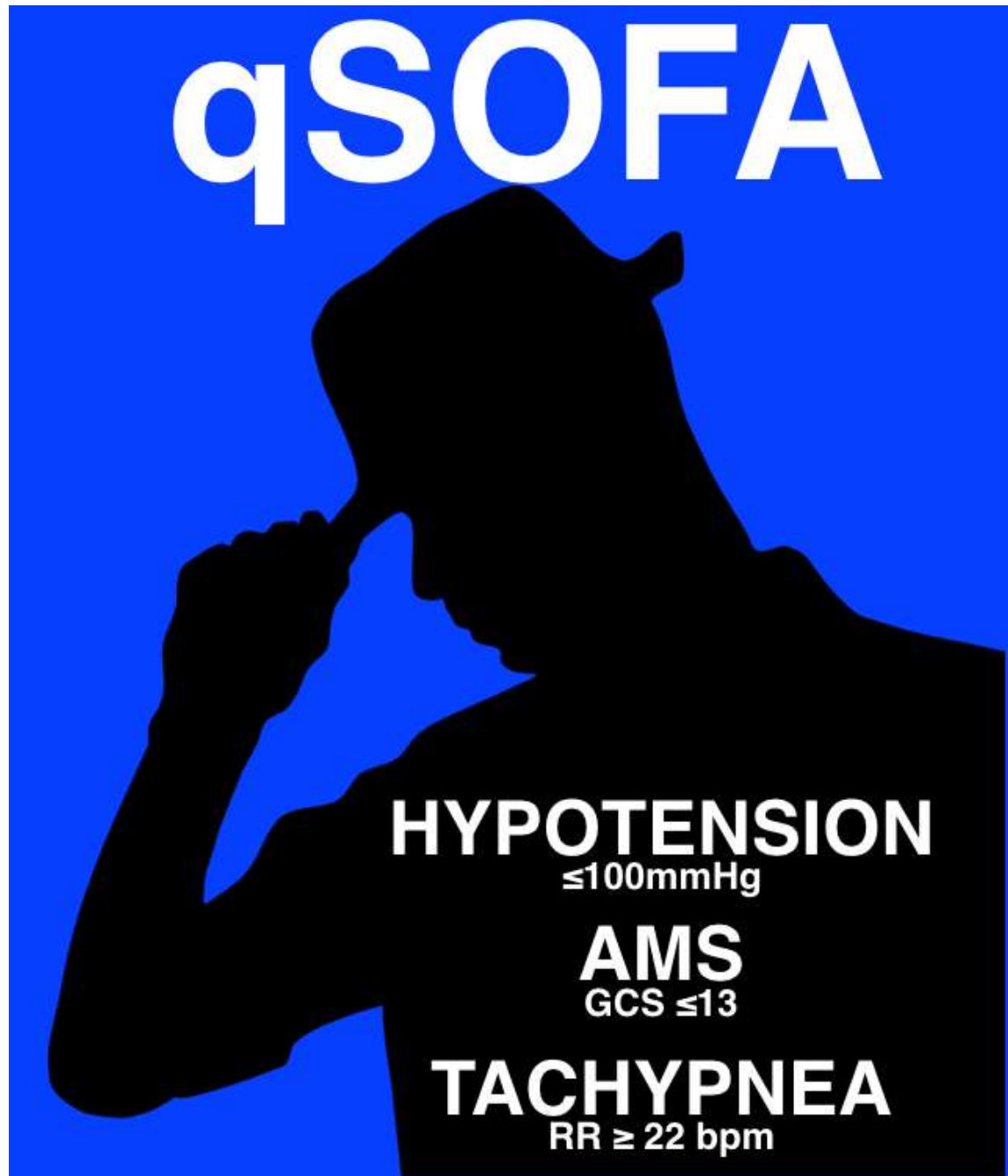


Singer M.et al: **Sepsis-3** JAMA. 2016;315(8):801-810

qSOFA

A: qSOFA

Quick
Sequential
Organ
Failure
Assessment



Szepszis-3 definíciók

Infekció gyanúja?

qSOFA >2?
lásd: A

Nem

**Még mindig
szepszisgyanú?**

Nem

**Monitorozás,
újraértékelés**

Igen

**Szervelégtelenség
keresése**

Igen

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

SOFA ≥ 2 ?
lásd: B

Nem

**A szepszis klinikai
jeleinek újraértékelése**

Igen

SZEPSZIS

Nem

A megfelelő folyadékpótlás ellenére
1. Vasopressor kell a MAP ≥ 65 Hgmm-hez
2. Se-laktát > 2 mmol/l

Igen

**SZEPTIKUS
SOKK**

B: Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)

	0	1	2	3	4
PaO₂/FiO₂	≥400	<400	<300	<200	<100
Tct - szám	≥150	<150	<100	<50	<20
Se-bilirubin	<20	20-32	33-101	102-204	>204
Art.kp.ny. (MAP)	≥70	<70	Dop<5	Dop 5,1-15 NE≤0,1	Dop>15 NE>0,1
GCS	15	13-14	10-12	6-9	<6
Creatinin	≥110	110-170	171-299	300-440	>440

Dop: dopamin, NE: norepinefrin

Definíciók

- **Infekció:** mikróbák jelenlétére adott szöveti válaszreakció

- **SIRS** (systemic inflammatory response syndrome) :
különböző nem infekciós eredetű inzultusokra adott szisztémás gyulladásos válasz

- Hő: $<36\text{ °C}$ vagy $>38\text{ °C}$

- Fr: $> 90/\text{min}$

- Légzés: szám $> 20/\text{min}$, $\text{PaCO}_2 < 30\text{Hgmm}$

- Fvs $<4\text{ G/l}$ vagy $>12\text{ G/l}$ (éretlen formák $>10\%$)

Definíciók

• **Szepszis:** bizonyítottan vagy nagy valószínűséggel infekció és 2 vagy annál több SIRS kritérium

• **Súlyos szepszis:** szepszis szervi elégtelenséggel, hypoperfusioval és /vagy hypotensioval. A keringési zavar tüneteként felléphet laktát acidosis, aloguria, tudatzavar.

• **Szepszis:** életveszélyes szervelégtelenség, amelyet a fertőzésre adott kisiklott reakció okoz.

Definíciók

• **Szeptikus sokk:** súlyos szepszis mely nem reagál folyadék reszusztitációra

➤ Hypotensio: SBP < 90 Hgmm vagy SBP esés > 40 Hgmm

• **MODS** (multi organ dysfunction syndrom, sokszervi elégtelenség): 2 vagy több szerv akut dysfunctioja, a homeostasis nem tartható fenn szervtámogató kezelés nélkül

• **Szeptikus sokk:** a szepszis altípusa, amelyben hypovolaemia nélkül vazopresszor kezelés szükséges ≥ 65 Hgmm-es artériás MAP fenntartásához, és a se-laktátszint > 2,0 mmol/l. (art vérgáz jelentősége!)

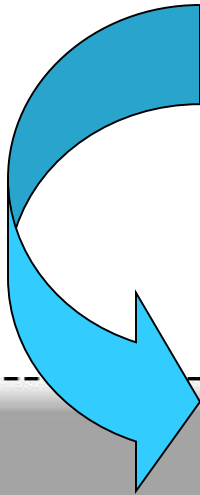
Definíciók

TESz (MOF): egynél több szerv elégtelen működése, ezért intenzív szervtámogató kezelés szükséges a homeostasis fenntartásához

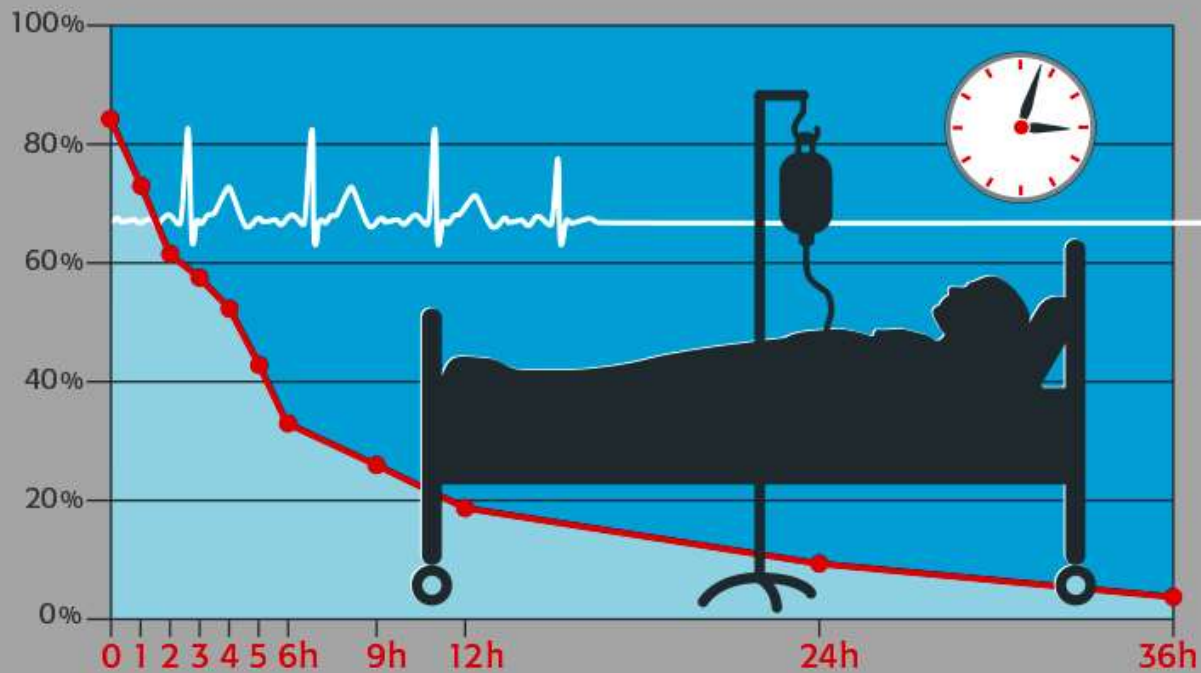
- A súlyos szepszis kialakulásának nem feltétele a mikrobák megjelenése a vérben.
- A hemokulturák szepszisben 20-40%-ban, szeptikus sokkban 40-70%-ban pozitívak.
- Lokális gyulladások is okozhatnak távoli szervelégtelenséget és artériás hypotenziót.

Diagnosztika

- FIZIKÁLIS JELEK
- LABORATÓRIUMI VIZSGÁLATOK
Klinikai kémia
Mikrobiológia
Hematológia
- RADIOLÓGIA ELJÁRÁSOK
Röntgen, ultrahang, CT
- NON-INVAZÍV ÉS INVAZÍV
MONITOROZÁS

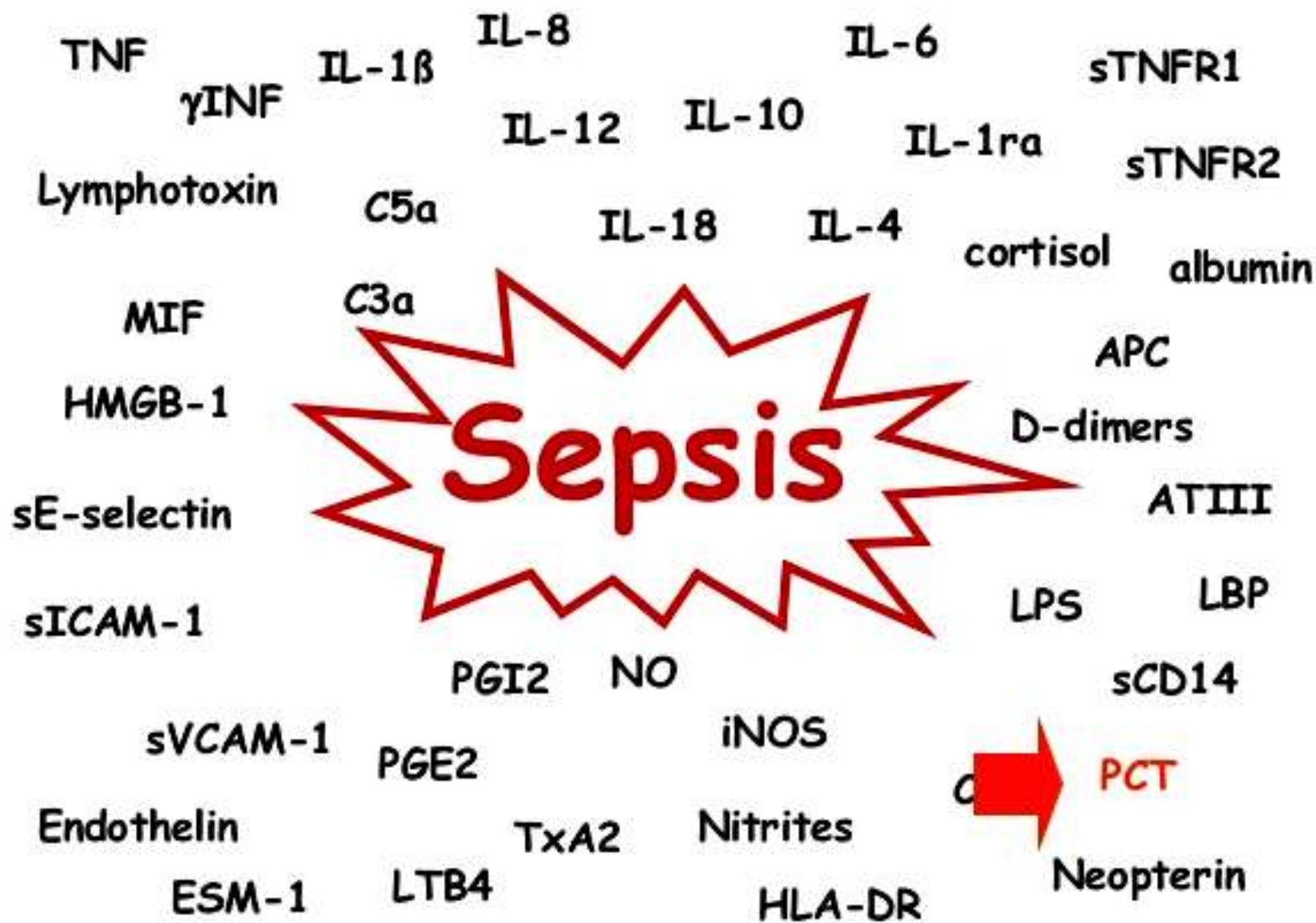


Szepszis túlélési rátája



Diagnózis és az effektív AB terápia ideje

Source : bioMérieux



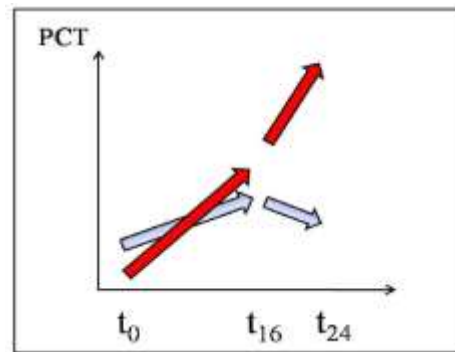
Procalcitonin

J Crit Care. 2016 Aug;34:50-5. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.04.007. Epub 2016 Apr 13.

Early procalcitonin kinetics and appropriateness of empirical antimicrobial therapy in critically ill patients: A prospective observational study.

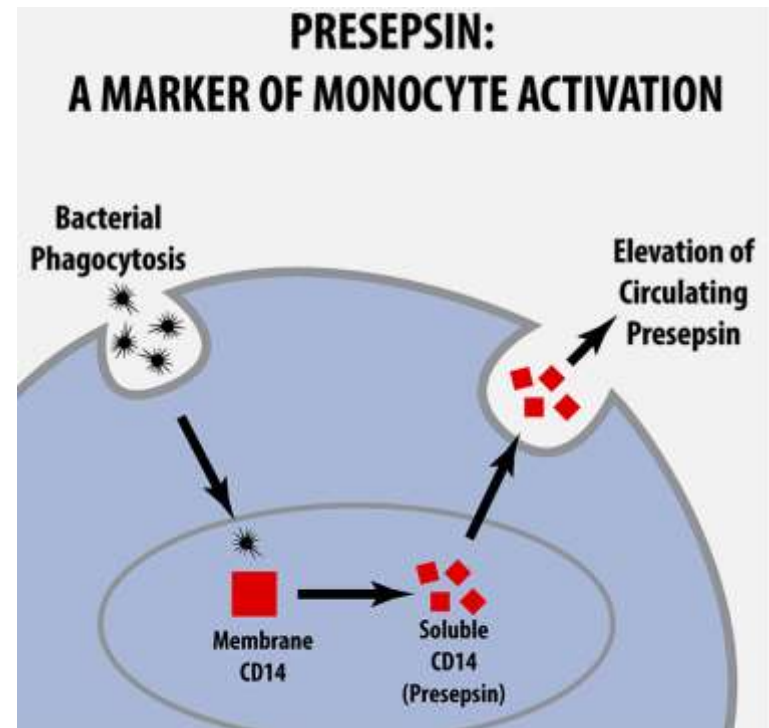
Trásy D¹, Tánczos K², Németh M³, Hankovszky P⁴, Lovas A⁵, Mikor A⁶, László I⁷, Haidú E⁸, Osztoluczki A⁹, Fazakas J¹⁰, Molnár Z¹¹; EProK study group.

- Specifikus és érzékeny marker bakteriális szepszisben (virális?, gomba?)
- Súlyosság és mortalitás prediktora
- Szepszis diagnózisára és a terápia monitorozására alkalmas (kinetika)



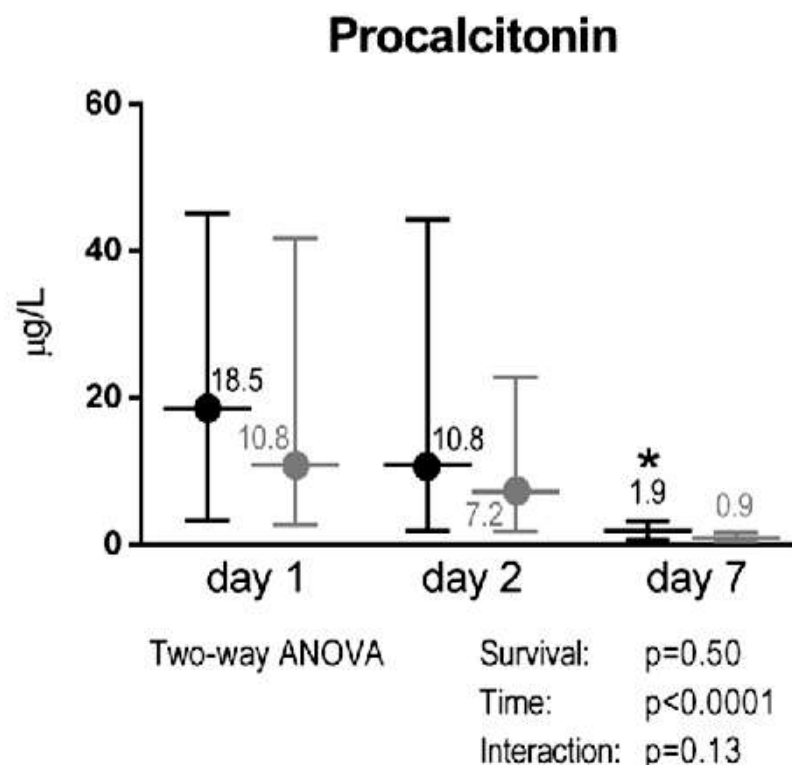
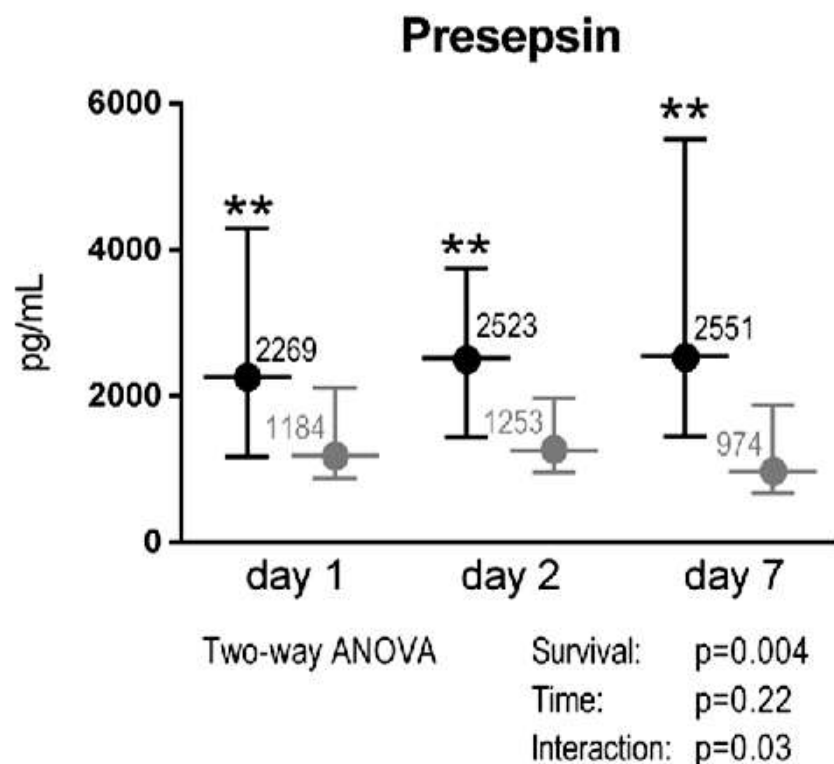
Preszepszin

- sCD14-ST (keringő CD14)
- 13-kDa, vesén át filtrálódik
- 2 órán belül emelkedik
- Szenzitív és specifikus
- Diagnózis + Prognózis
- Cut-off: 400-600 pg/ml
- POCT (CLIA)



Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial

Masson et al. *Critical Care* 2014, **18**:R6
<http://ccforum.com/content/18/1/R6>



Szeptikus sokkos ITO betegek túlélése

• n:34 elhunyt, • n:40 túlélő

** $P < 0.001$, * $P = 0.007$

Diagnostic value of procalcitonin and presepsin for sepsis in critically ill adult patients: a systematic review and meta-analysis

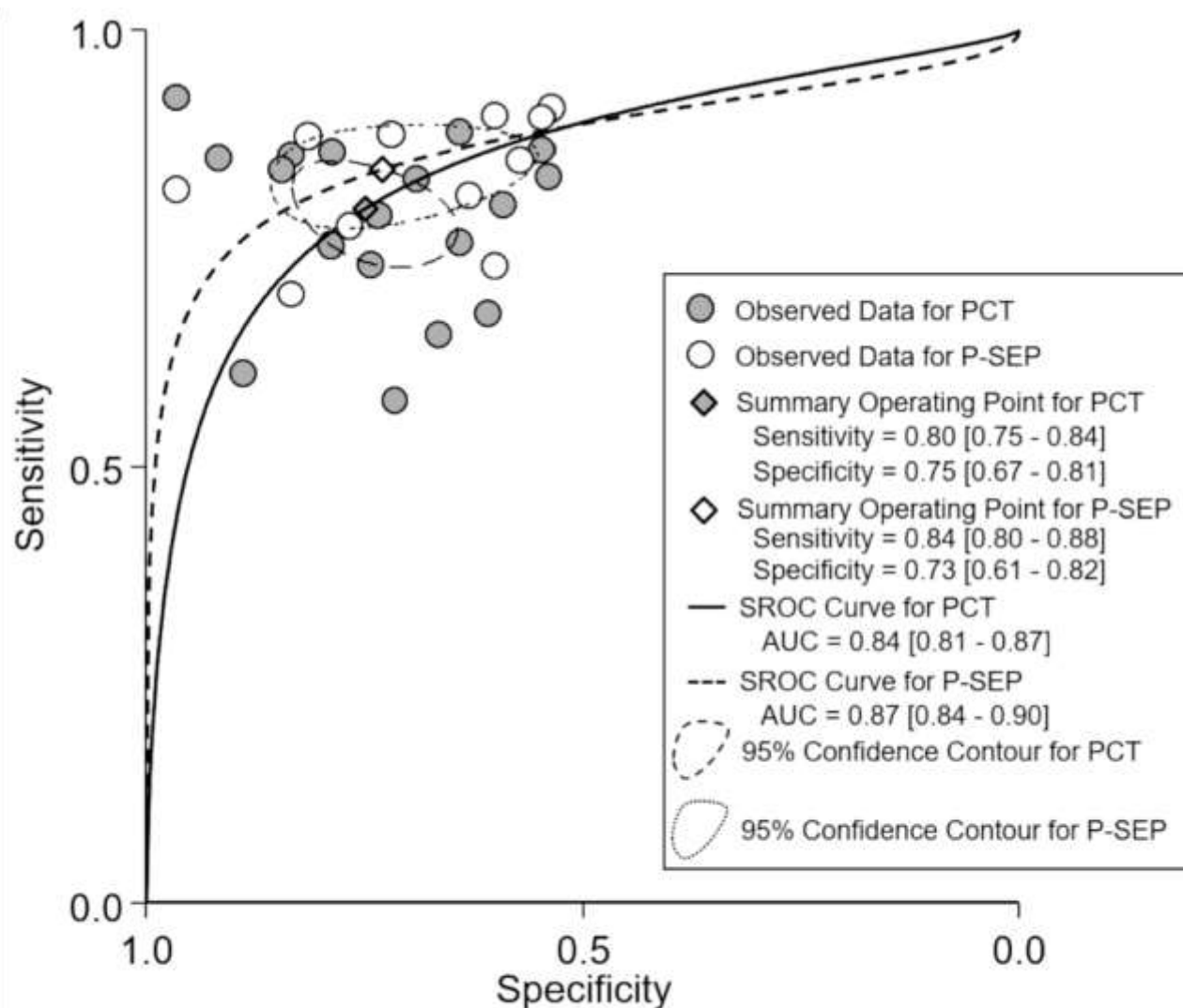


Fig. 4 Summary ROC curves of PCT (the solid line) and P-SEP (the dashed line) for the detection of infection. Each pair of points represents the pair of sensitivity and specificity for each evaluation. PCT, procalcitonin; P-SEP, presepsin. The overall diagnostic accuracy of PCT and P-SEP for infection was moderate and comparable

Szepszis kórélettani következményei

- Fokozott O_2 -igény
- Megváltozott O_2 -szállítás
- Megváltozott O_2 -felvétel

Legfontosabb teendők:

- Felismerés (oxigénadás)
- Sokktalanítás (folyadék, vazopresszor)
- Forrásszanálás (sebészi feltárás)
- Antibiotikum (mikrob. mintavétel után)
- Specifikus (kiegészítő) kezelések

Kezelés

- AZ OKOK MEGSZÜNTETÉSE
Az infekciós gócok eliminálása, kezelése
Törések stabilizálása
Necrectomia
- SZÖVETI OXIGÉNIGÉNY ÉS -KINÁLAT
ARÁNYÁNAK NORMALIZÁLÁSA
A vér hemoglobin-tartalma (transzfúzió)
A hemoglobin oxigén-telítettsége (lélegezt.)
Értónus növelése (noradrenalin)

Kezelési stratégia

1. Korai reszuszcitáció

- Diagnózis
- Antibiotikum
- Fertőző forrás keresése

2. Hemodin. támogatás és adjuváns terápia

- Folyadék
- Vazopresszorok
- Inotróp
- Steroidok

3. Szupportív terápia

- Vértérszítmények
- Lélegeztetés
- Szedáció, analgézia, relaxáns
- Glükóz kontroll
- Vesepótlás
- Bicarbonat
- Stressz ulcus prof.
- Thrombosis prof.

Kezelési elvek

Az első antibiotikum adagot a súlyos szepszis diagnózisának **1. órájában** alkalmazni kell!

Elvek:

- kezdéshez **széles spektrumú** AB
(pl. carbapenem – majd deeszkaláció)
- a helyi AB-rezisztencia kivédése
- újraértékelés: 48-72 óra múlva
(klinikum, **PCT, CRP** jelentősége!!)

Szeepsis gyanúja

↓
Mikrobiológiai mintavételek

↓
1 órán belül antibiotikus kezelés

↓
48 óra: hatékonyság felmérés (láz, fvs, PCT,
gázcsere, hemodinamikai status,
szervműködés)

↙
Javulás:

**spectrum szűkítés a
mikrobiológiai
eredmények alapján**

↘
Nincs javulás:

**felülvizsgálat:
1, rezisztens patogének,
2, szövődmény (abscessus,
empyema, endocarditis stb)**

Kezelési elvek

Ha lehet, monoterápia, tartam: 7-10 nap

A tartós AB-terápia következménye:

SZUPERINFЕКCIÓ

- *Candida* fajok
- *Clostridium difficile*
- *Enterococcus faecium*
- *Multiresistens törzsek (MRSA, VRE, MACI stb.)*

**Infekciós tünetek híján és megelőzésre
NE ADJUNK ANTIBIOTIKUMOT**

Vasoactive Agent Use in Septic Shock: Beyond First-Line Recommendations

Corticosteroid kiegészítés

- Késői (1-3 nap), nem súlyos szepszisben nem hasznos.
- Előnyös 12 órán belül!
(Annane D et al: N Engl J Med 2018;378:809-18)
- Metaanalysis: Mortalitásban enyhe, nem szignifikáns redukció
(Rochweg B et al: Crit Care Med 2018; 46:1411-20)
- Még mindig gyenge ajánlás és evidencia szintek.
(Annane D et al: CIRCI (critical illness related corticosteroid insufficiency),
Crit Care Med 2017; 45: 2078-88)

Kezelési elvek

- 200-300 mg hydrocortison
 - napi 3-4 dózisban (perfúzorban),
 - max 7 napon át ajánlott
 - csak szeptikus sokkban ajánlott
(ha az adekvát folyadékterápia után is emelni kell a vazopresszor terápiát).

Kezelési elvek

Insulin rezisztencia → magas vércukor

- A vércukor 6,1 és 8,3 (10) mmol/l közötti stabilizálása
- Perfúzorban (1 E/ml) csúszóskála alapján
- Kezdetben 30-60 percenként
majd 4 óránként ellenőrzés

Kezelés fontos része

- METABOLIKUS TÁMOGATÁS
Energia: kezdetben több fehérje (1,5-2,0 g/ttkg/nap),
kevesebb kalória
Majd: 20-25 kcal/ttkg/nap
Fehérje: 1,0-1,5 g/ttkg/nap
- SZERVPÓTLÓ TERÁPIA/ESZKÖZÖK ALKALMAZÁSA
vazopresszor kezelés
respirátorterápia (Non-invazív, invazív, CO₂ elimináció)
CRRT, hemodialysis, hemofiltráció
cytokin elimináció (májpótló kezelés)



Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016

Intensive Care Med (2017) 43:304–377

G. VASOACTIVE MEDICATIONS

1. We recommend norepinephrine as the first-choice vasopressor (strong recommendation, moderate quality of

- Noradrenalin elsőként

- Vasopressin kiegészítés:

$< 15 \mu\text{g}/\text{min}$ noradrenalin + $0.03 \text{ U}/\text{min}$ vasopressin \rightarrow túlélés \uparrow

$\geq 15 \mu\text{g}/\text{min}$ noradrenalin + $0.03 \text{ U}/\text{min}$ vasopressin \rightarrow túlélés \downarrow

- Dopamin válogatott esetben

- Dobutamin csak perzisztáló hypoperfúzióban

Remarks: If initiated, dosing should be titrated to an end point reflecting perfusion, and the agent reduced or discontinued in the face of worsening hypotension or arrhythmias.

6. We suggest that all patients requiring vasopressors have an arterial catheter placed as soon as practical if resources are available (weak recommendation, very low quality of evidence).

H. CORTICOSTEROIDS

1. We suggest against using IV hydrocortisone to treat septic shock patients if adequate fluid resuscitation and vasopressor therapy are able to restore hemodynamic stability. If this is not achievable, we suggest IV hydrocortisone at a dose of 200 mg per day (weak recommendation, low quality of evidence).

Mit adhatunk ???

Vazoaktív szerek

```
graph TD; A[Vazoaktív szerek] --> B[Katekolaminok]; A --> C[Nem Katekolaminok]; B --> D[noradrenalin]; B --> E[adrenalin]; B --> F[dobutamin]; B --> G[dopamin]; C --> H[argipressin/vasopressin]; C --> I[terlipressin]; C --> J[angiotensin II]; C --> K[selepressin];
```

Katekolaminok

noradrenalin

adrenalin

dobutamin

dopamin

Nem Katekolaminok

argipressin/vasopressin

terlipressin

angiotensin II

selepressin

Vasoactive Agent Use in Septic Shock: Beyond First-Line Recommendations

Pharmacotherapy 2019;39(3):369–381

Gretchen L. Sacha,^{1,*} Seth R. Bauer,¹ and Ishaq Lat²

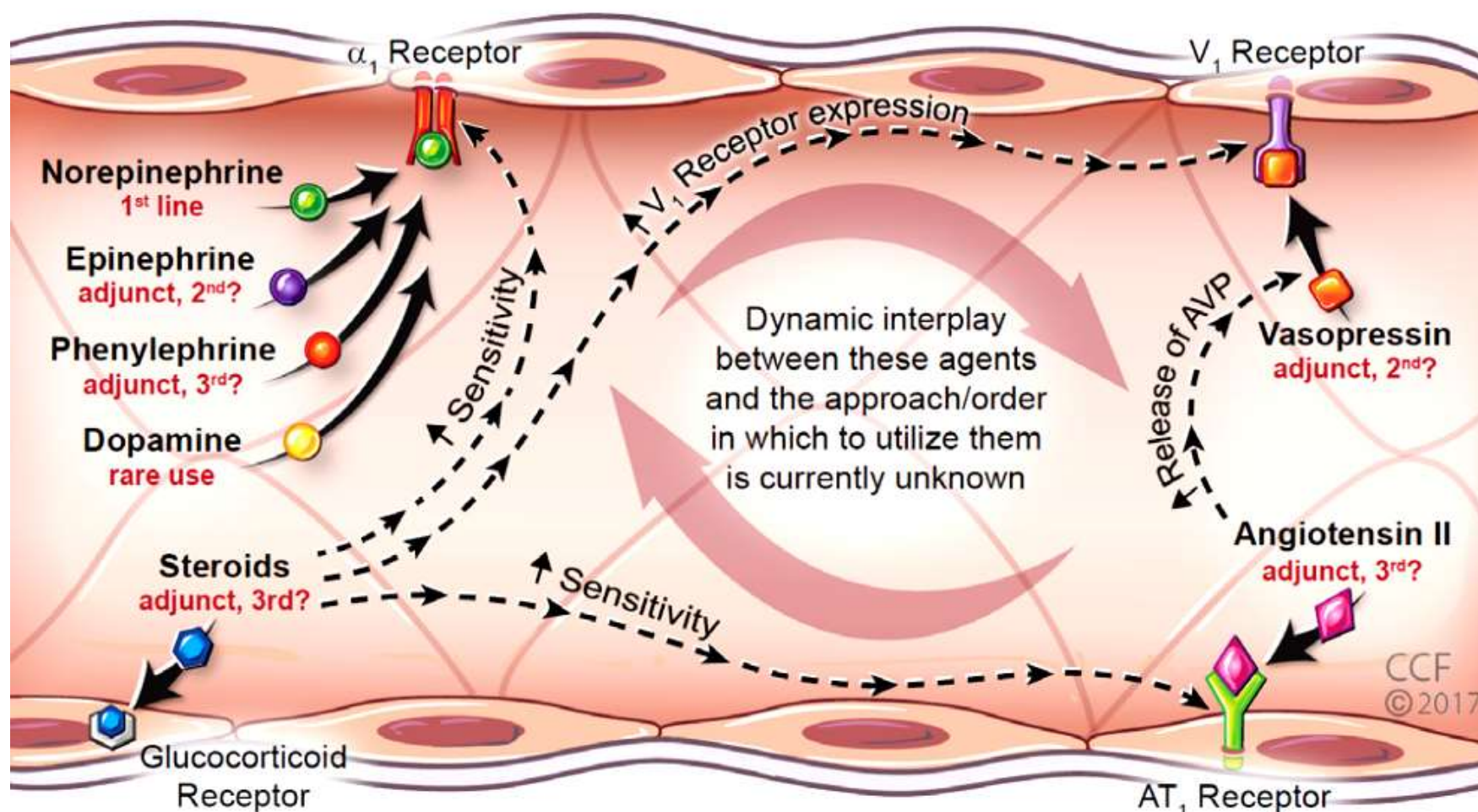


Figure 1. Vasoactive agents in septic shock. AT_1 = angiotensin 1; V_1 = vasopressin 1. Depiction of the dynamic interplay of the vasoactive agents norepinephrine, epinephrine, phenylephrine, dopamine, vasopressin, and angiotensin II as well as corticosteroids used in septic shock.

Vazoaktív szerek	Receptor aktiváció	Vazokonstr. hatás	HR	Kontrak -tilitás	Szeptikus sokk dózis
noradrenalin	$\alpha 1/\alpha 2/\beta 1$	++++	+	++	0.04-1 $\mu\text{g/kg/min}$
adrenalin	$\alpha 1/\alpha 2/\beta 1$	++++	+++ +	++++	0.02-0.2 $\mu\text{g/kg/min}$
dobutamin	$\beta 1/\beta 2$	0	++	+++	2-20 $\mu\text{g/kg/min}$
dopamin	$\alpha 1/\alpha 2/\beta 1$	+	+	+	2.5-10 $\mu\text{g/kg/min}$
argipressin	V1/ V2	++++	0	0	0.01-0.3 IU/min
terlipressin	V1	+++++++	0	0	Nincs adat
angiotensin II	AT-R1/AT-R2	++++	+	-	20-80 ng/kg/min

Zang Z, Chen K: Ann Transi Med 2016, 4(17): 333

Khanna A al: N Engl J Med 2017; 3 (377: 419-30

Therapeutic Strategies for High-Dose Vasopressor-Dependent Shock

Critical Care Research and Practice
Volume 2013, Article ID 654708, 10 pages

TABLE 1: Summary of studies on high-dose vasopressor dependente shock.

Study	n	Initial vasopressor	Severe shock definition	Outcome	%
VASST trial 2008 [3]	400	Norepinephrine	>15 mcg/min	90-day mortality	52
Park et al. 2005 [7]	20	Norepinephrine or dopamine	>0.1 mcg/kg/min or >20 mcg/kg/min	Mortality	65
Castro et al. 2008 [6]	33	Norepinephrine	>0.3 mcg/kg/min	28-day mortality	48
Benbenishty et al. 2011 [2]	48	Norepinephrine or epinephrine	>0.5 mcg/kg/min	One-year mortality	80
Dünser et al. 2003 [8]	48	Norepinephrine	>0.5 mcg/kg/min	ICU mortality	71
Torgersen et al. 2010 [9]	50	Norepinephrine	>0.6 mcg/kg/min	ICU mortality	52
DOBUPRESS study 2008 [10]	59	Norepinephrine	>0.9 mcg/kg/min	ICU mortality	68
Leone et al. 2004 [11]	17	Norepinephrine and dopamine	>2 mcg/kg/min and >25 mcg/kg/min	In-hospital mortality	47
Brown et al. 2013 [12]	443	Norepinephrine equivalent*	≥1 mcg/kg/min	90-day mortality	83
Jenkins et al. 2009 [4]	64	Norepinephrine or epinephrine	>100 mcg/min	In-hospital mortality	94
Torgersen et al. 2011 [13]	159	Norepinephrine	Need for rescue therapy with vasopressin	ICU mortality	61
Luckner et al. 2005 [14]	316	Norepinephrine	rapy with vasopressin	ICU mortality	51
Dünser et al. 2001 [15]	60	Norepinephrine	Need for rescue therapy with vasopressin	ICU mortality	67

* High-dose vasopressor therapy defined as dosage ≥1 mcg/kg/min of norepinephrine equivalent, calculated by adding norepinephrine equivalent infusion rates of all vasopressors.

Több vizsgálat igazolta, hogy **$> 1 \mu\text{g/kg/min}$**
NA esetében a mortalitás **90%** körüli !!

Adjunk más vazopresszort?

Mit adjunk mellé?



Kérdés: mitől magas a mortalitás?

- Szepszis súlyosságától
- Vazopresszor indukálta tahyarrhythmiától, hypoperfúziótól

Martin C et al: Shock 2015;44:305-9

Andreis DT, Singer M.: Int Care Med 2016;42: 1387-97

Sacka G.L.: Pharmacotherapy 2019; 39: 339-81

Vasopressin versus Norepinephrine in Patients with Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery

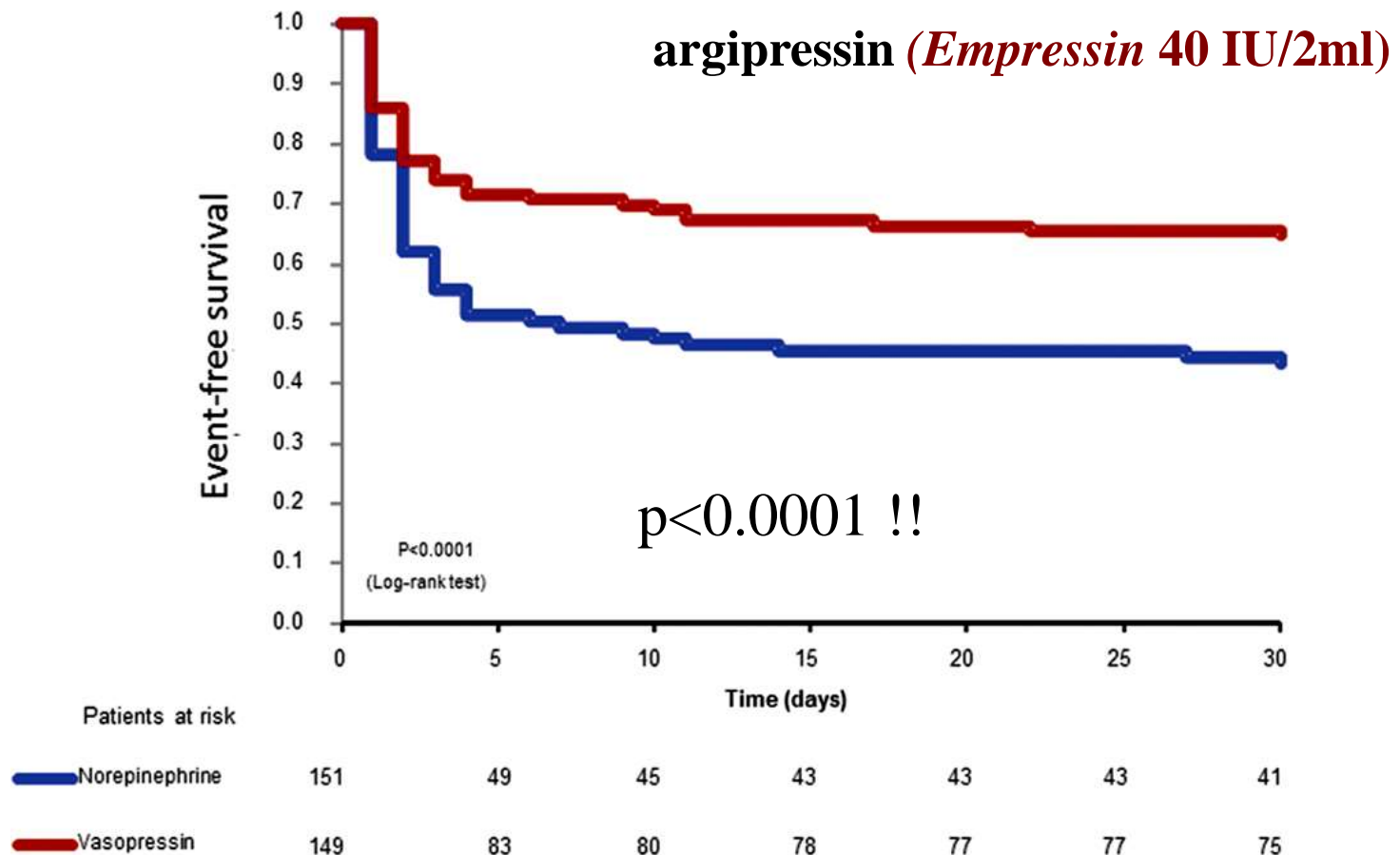
The VANCS Randomized Controlled Trial

Hajjar LA, Vincent JL et al.

Anesthesiology 2017;126(1):85-93.

300 CABG műtött beteg (NA: 151 ↔ Vasopressin: 149)

vol.resusc után MAP < 65 Hgmm, CI > 2.2 l/ m²/min



Vasopressin versus Norepinephrine in Patients with Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery

The VANCS Randomized Controlled Trial

Hajjar LA, Vincent JL et al.

Anesthesiology 2017;126(1):85-93.

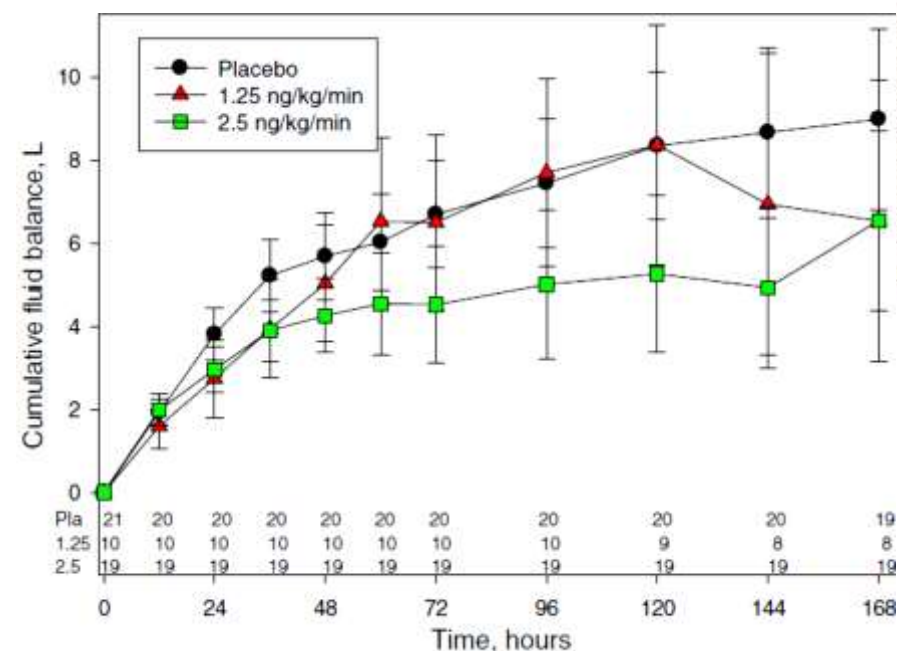
Table 2. Primary and Secondary Outcomes in the Two Groups

Variable	Norepinephrine (n = 151)	Vasopressin (n = 149)	Unadjusted Odds Ratio or Hazard Ratio or Between- group Difference (95% CI)	P Value	Adjusted* Odds Ratio or Hazard Ratio or Between- group Difference (95%CI)	P Value
Primary outcome, n (%)	74 (49.0)	48 (32.2)	0.55 (0.38 to 0.80)	0.0014	0.52 (0.36 to 0.75)	0.0005
30-d mortality	24 (15.9)	23 (15.4)	0.99 (0.56 to 1.76)	0.98	1.11 (0.62 to 1.96)	0.73
MV > 48 h	13 (8.6)	8 (5.4)	0.62 (0.26 to 1.49)	0.28	0.62 (0.26 to 1.51)	0.30
Sternal wound infection	15 (9.9)	7 (4.7)	0.46 (0.19 to 1.13)	0.09	0.48 (0.19 to 1.18)	0.11
Reoperation	10 (6.6)	10 (6.7)	0.8 (0.52 to 1.23)	0.31	0.79 (0.51 to 1.22)	0.28
Stroke	4 (2.6)	4 (2.7)	1.03 (0.26 to 4.11)	0.97	1.08 (0.27 to 4.39)	0.91
Acute renal failure	54 (35.8)	15 (10.3)	0.26 (0.15 to 0.46)	< 0.0001	0.26 (0.15 to 0.46)	< 0.0001
Secondary outcomes, n (%)						
Infection	23 (15.2)	16 (10.7)	0.67 (0.34 to 1.33)	0.25	0.71 (0.35 to 1.42)	0.33
Septic shock	13 (8.6)	9 (6.0)	0.68 (0.28 to 1.65)	0.40	0.73 (0.3 to 1.81)	0.50
Atrial fibrillation	124 (82.1)	95 (63.8)	0.38 (0.22 to 0.65)	0.0004	0.37 (0.22 to 0.64)	0.0004
Ventricular arrhythmias	32 (21.2)	27 (18.1)	0.82 (0.46 to 1.46)	0.50	0.8 (0.45 to 1.43)	0.45
Length of ICU stay (d), median (IQR)	6 (4 to 9)	5 (4 to 7)	-2.42 (-4.11 to -0.73)	0.0050	-2.28 (-3.94 to -0.62)	0.0071
Length of hospital stay (d), median (IQR)	13 (10 to 20)	10 (8 to 12)	-3.76 (-6.1 to -1.42)	0.0016	-3.66 (-6.01 to -1.32)	0.0022

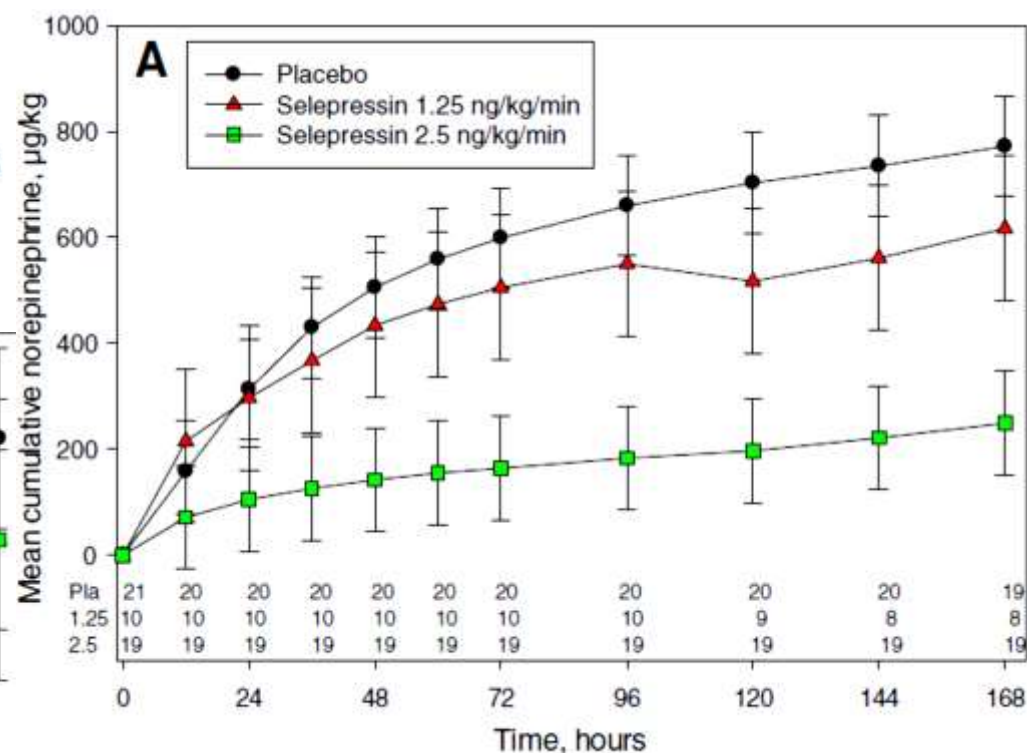


Selepressin, a novel selective vasopressin V_{1A} agonist, is an effective substitute for norepinephrine in a phase IIa randomized, placebo-controlled trial in septic shock patients Russell *et al. Critical Care* (2017) 21:213

kumulatív folyadék balance (7nap)



kumulatív NA balance (7nap)



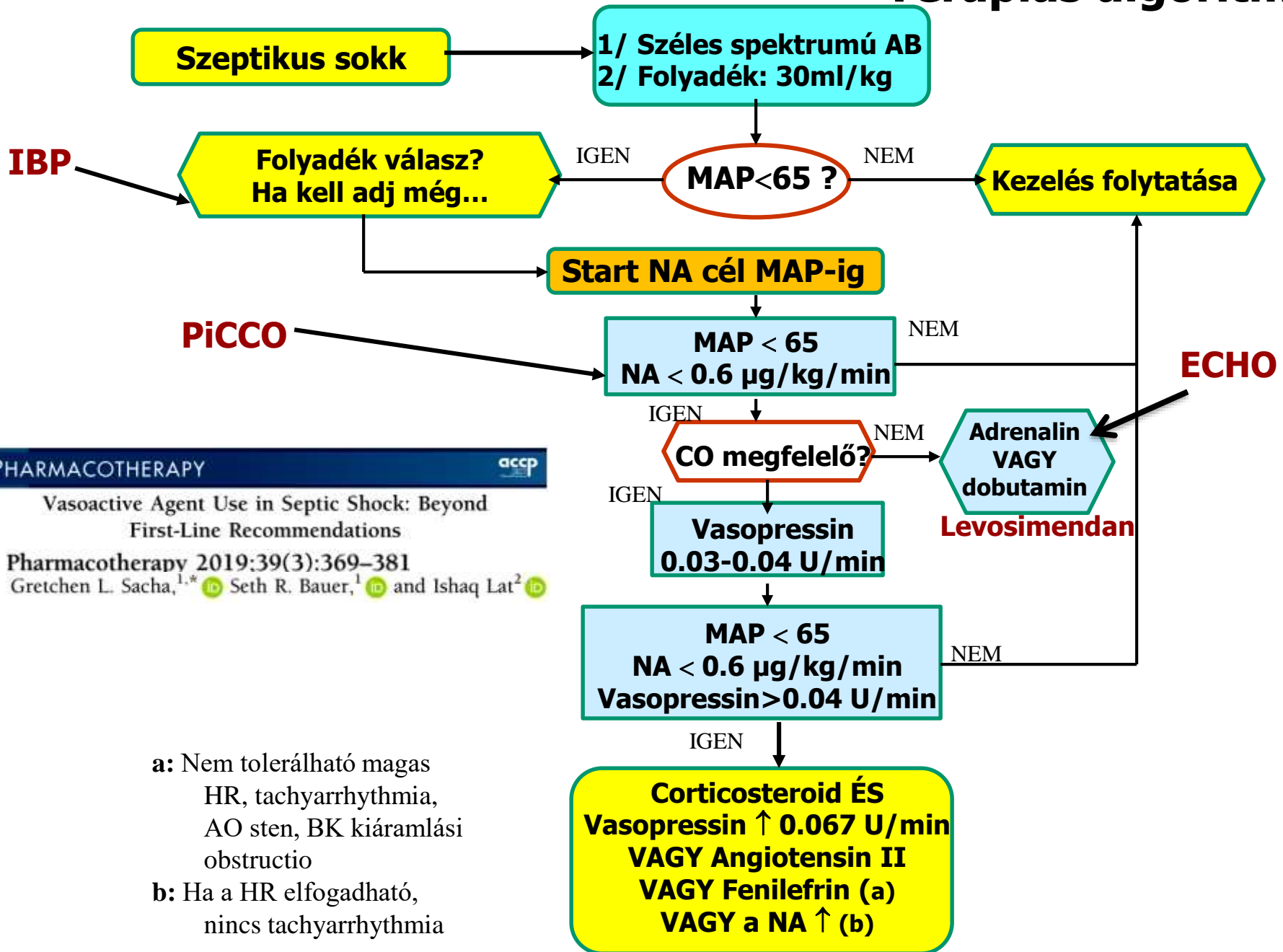
Eredmények 2.5 ng/kg/min:

- Cél MAP > 60 Hgmm
- Folyadék igény ↓
- Lélegeztetési idő ↓
- NA dózis gyorsan ↓

Jelenleg: Fázis IIb/III SEPSIS-ACT (Selepressin Evaluation Programme for Sepsis-Induced Shock-Adaptive Clinical Trial)

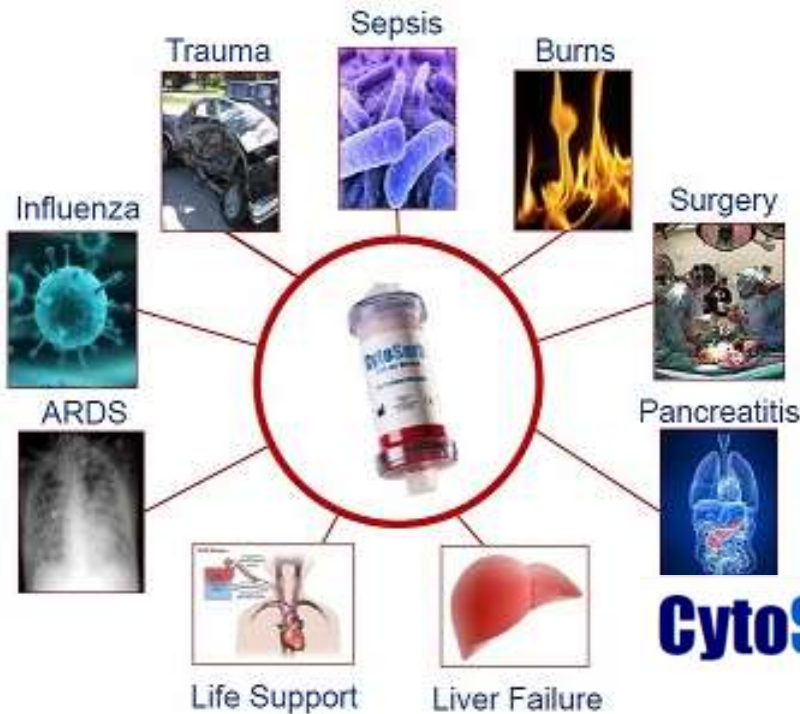
Selepressin dózis: 1.7-7.5 ng/kg/min

Terápiás algoritmus



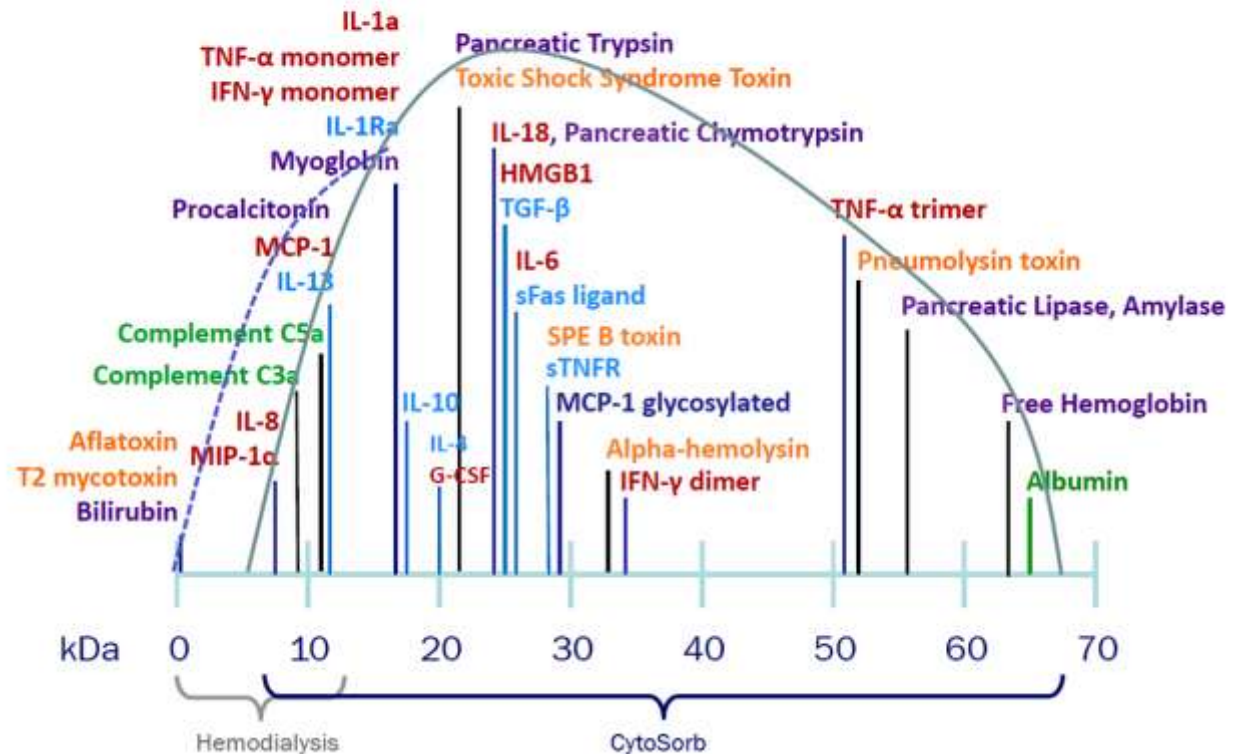


CRRT



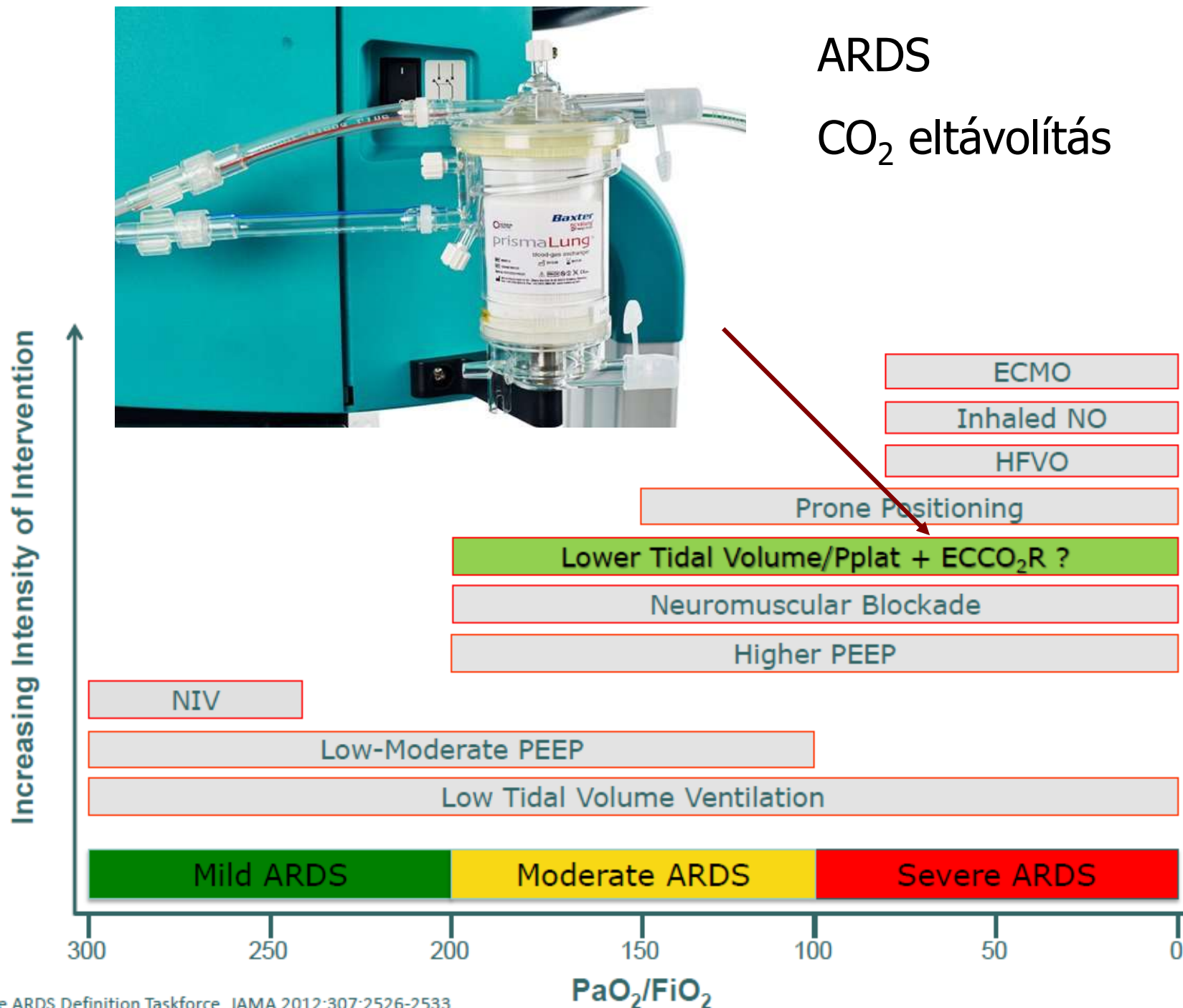
CytoSorb® Active in Cytokine Sweet Spot

MOF

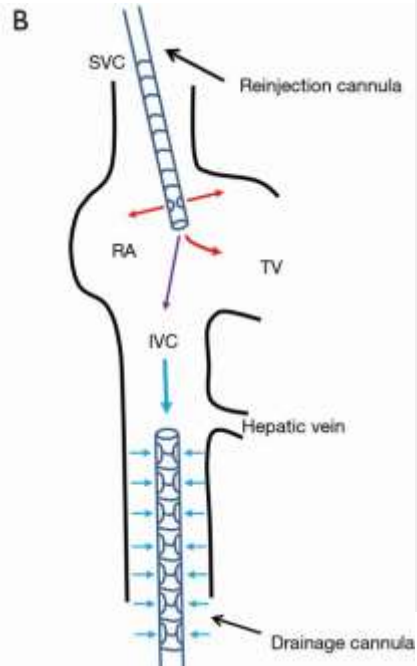
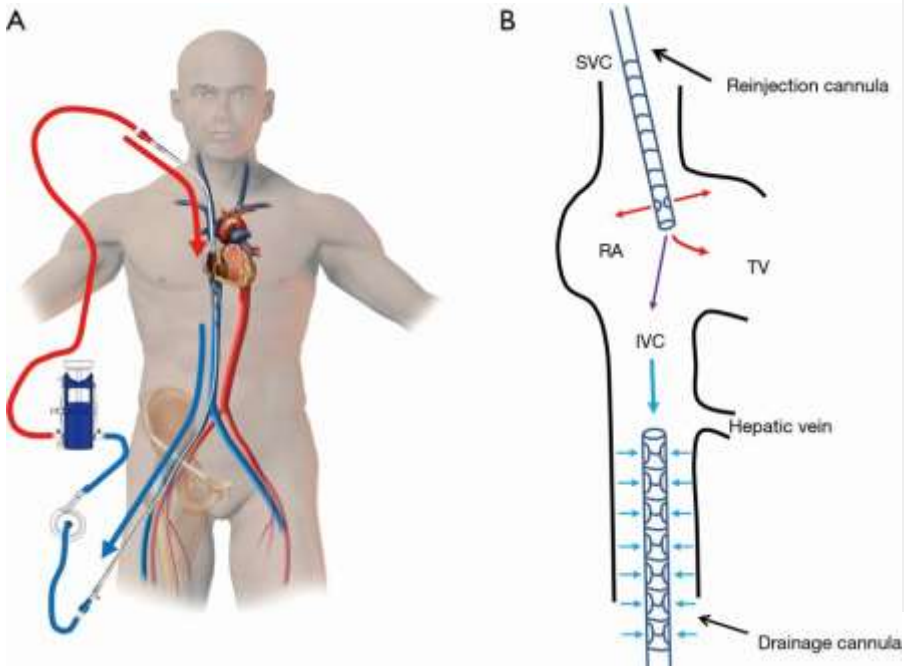
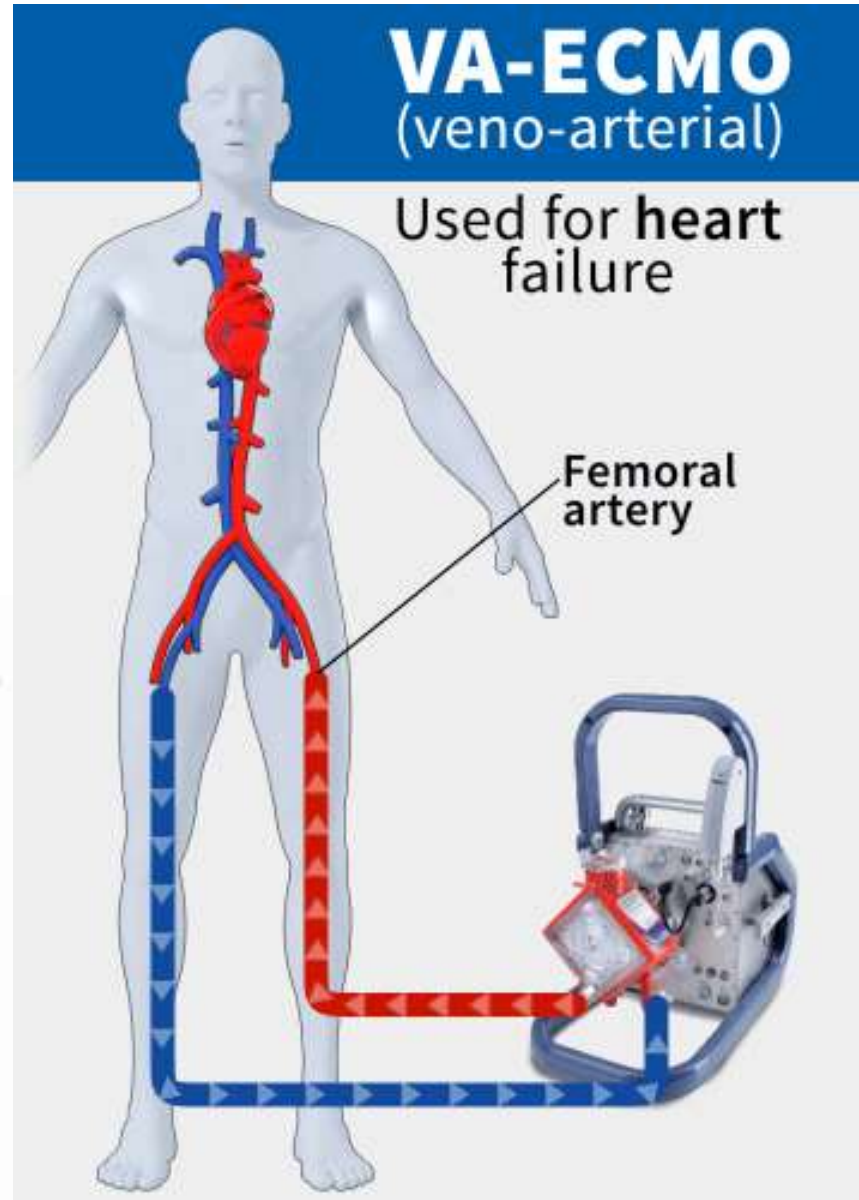


ARDS

CO₂ eltávolítás



ECMO



Összefoglalva

- Korai felismerő rendszer: ITO előtt,
- Antibiotikum: 1 órán belül,
- Góc szanálása
- Keringés támogatás (folyadék, vazopresszor)
- Corticosteroidok: vazopresszorra refrakter sokkban,
- Inzulinkez.: 12 óra alatt
- Időben megkezdett intenzív osztályos szervtámogató kezelés.

SEPSIS CLINICAL CRITERIA

INFECTION



CHANGE IN:

SEPSIS-RELATED
ORGAN
FAILURE
ASSESSMENT

≥ 2



\downarrow $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$



\downarrow HYPOTENSION OR
VASOPRESSORS



\downarrow PLATELETS



\downarrow GLASGOW
COMA SCALE



\uparrow BILIRUBIN



\uparrow CREATININE,
OLIGURIA

A legfontosabb:

Az ápolók és az orvosok részéről

- KÉZMOSÁS
- Sterilitás szabályainak betartása
- Védelmi eszközök
- Rendszeres beteg ellenőrzés
- Kanülök és draineek
- Mintavételek



Köszönöm a figyelmet !