

Szepszis, szepszis szindróma

Dr. Nemes Zsuzsanna

PTKK. I Belgy.

Infektológia Tanszék

Epidemiológia

A szepszis a világon a tizedik vezető halálok.

A szeptikus shock letalitása 60-70%, vagy több.

A szeptikus beteg sorsát az első néhány órában történő korrekt ellátás dönti el (stroke, myocardiális infarctus).

Korai stádiumban akkor diagnosztizáljuk, ha gondolunk rá.

Genetikai tényezők jelentősége-*N. meningitidis*. A genetikai predispozíció és a mortalitás közötti összefüggést 2000-ben Freeman vizsgálta.

Miért több a szeptikus beteg?

- * Növekszik a csökkent védekezőképességű, immunhiányos betegek száma,
- * Gyakoribb az invazív beavatkozás,
- * Gyakoribb az intenzív osztályos gyógykezelés,
- * Gyakoribb a multirezisztens kórokozókkal történő kolonizáció, majd infekció,
- * Az életkor növekedésével nő az alapbetegségekkel rendelkező kezelendő betegek száma.

Miért szindróma?

- * Különböző megjelenési formában mutatkozik.
- * Nem egységes kórkép, különböző patomechanizmusú kórképek együttese.
 - Pl *N. meningitidis* szepszis.
 - Idős betegek szepszise.

Változás a kórokozókban

- * Kezdetben Gram pozitív baktériumok egészségesekben (*S. aureus*, *S. pneumoniae*)
- * 1950-1980-ig Gram negatív baktériumok, a betegek 95%-ában hajlamosító tényező, vagy alapbetegség.
- * 1980-tól ismét Gram pozitív mikróbák-centrális intravénás kanülök, katéterek, nosocomiális szepszisek. MRSA, *Enterococcus sp.* *S pneumoniae*.
- * 2000 MDR Gram negatív
- * Gombák,
- * Polimikróbás szepszisek.

Kórokozók

- * 1. Gram pozitív~40%
- * 2. Gram negatív~35%
- * 3. Gomba~8%.
- * 4. Polimikróbás~11%
- * 5. Ismeretlen~15%

Gram pozitív kórokozók

- * MRSA
- * VRE
- * Enterococcusok (természetes rezisztenciája-cephalosporinok), érzékenysége (szinergizmus penicillin+aminoglicosid).

Gram negatív kórokozók

- * ESBL termelők
- * Carbapenemáz termelők és carbapenem rezisztensek
- * Multirezisztens *Acinetobacter* sp.

Pseudomonas sp.

A kórokozók invazivitása

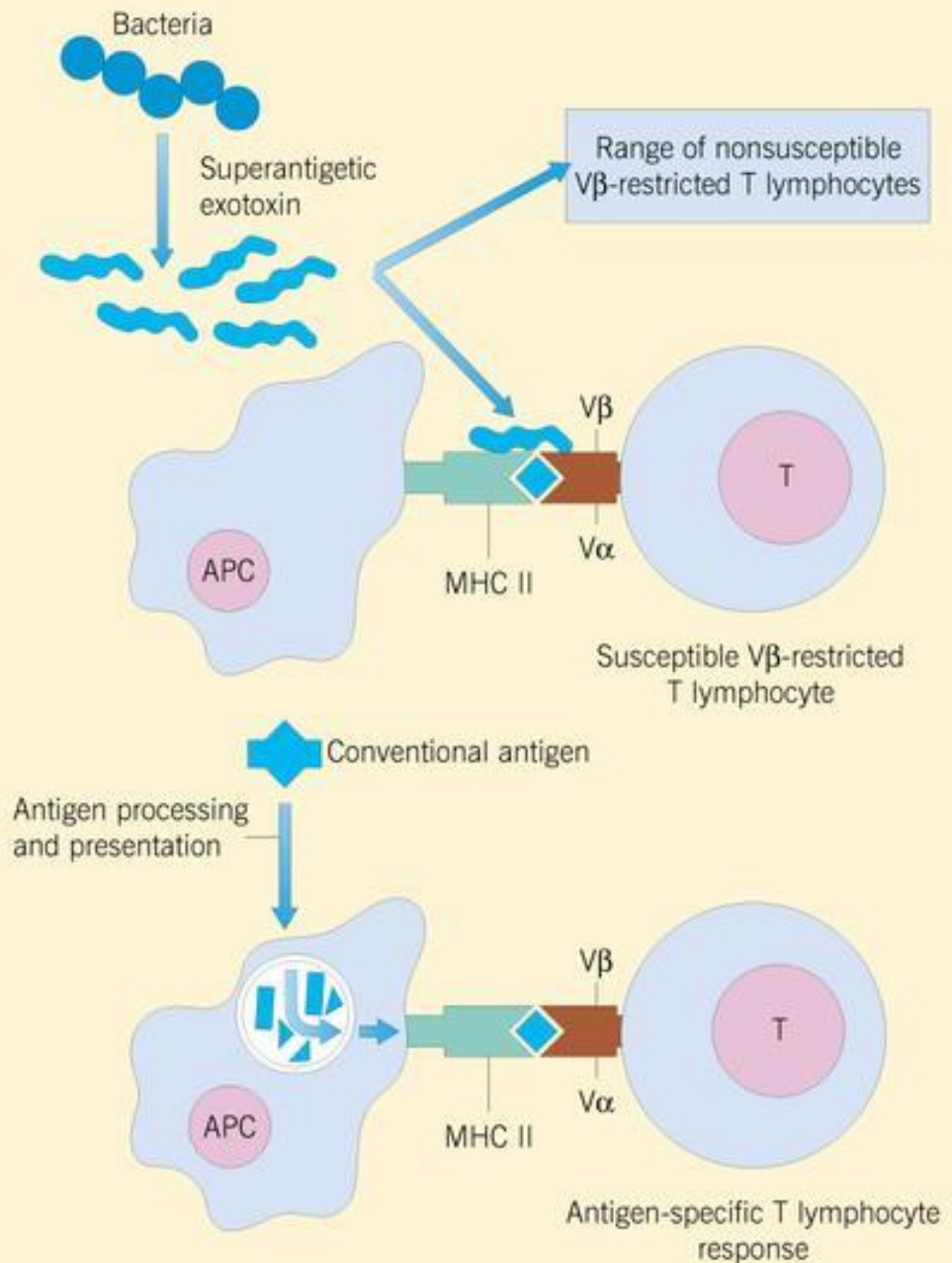
- * Gram negatív baktériumok endotoxinjai-LPS-citokin képzés indukciója.
- * Gram pozitív baktériumok sejtfalában peptidoglikán és lipoteicholsav-citokin képzés indukciója.
- * Gram pozitív baktériumok -exotoxin
Szuperantigénként viselkedő *S. pyogenes* (A, B toxin)
S. aureus TSST-1 toxin
- * MDR
- * Pánrezisztens kórokozók

Hagyományos módon a szervezetbe került antigéneket az un. antigen processing sejtek (APC) juttatják a felszíni MHC II.-vel együtt a megfelelő receptorokkal rendelkező T lymphocytákhoz.

Az un. szuperantigének elkerülik ezt a folyamatot és az MHC II aktiválásán keresztül kapcsolatot hoznak létre az APC és a T lymphocyta V β felszíni receptora között.

Toxicus shock syndroma kialakulása- nincs megfelelő antitest termelés.

T-LYMPHOCYTE ACTIVATION BY SUPERANTIGENS



Sepszis 2019

- * A 2012-es guideline-t aktualizálta
- * Sepszis: életet veszélyeztető szervi diszfunkció, amit infekció hatására a szervezet szabályozási zavara hoz létre.
- * A szervi diszfunkció akutan jön létre, a SOFA score ≥ 2
- * Szeptikus sokk: sepszishez társuló keringési, cellularis és metabolikus zavar, ami magasabb halálozási kockázatot jelent, mint a sepszis önmagában. Vasopresszor segítségével biztosítható a MAP ≥ 65 mmHg és a szerum laktat > 2 mmol/l.
- * A súlyos sepszis fogalma nem szerepel többé.
- * A SIRS fogalma sem használatos, helyette a mortalitás kockázata a qSOFA (quick SOFA) score segítségével határozható meg, magas a kockázat ≥ 2 esetén.

qSOFA

Hypotension
Systolic BP
<100 mmHg

Altered
Mental
Status

Tachypnea
RR >22/Min

Score of ≥2 Criteria Suggests a Greater Risk of a Poor Outcome

qSOFA-SOFA SCORE

SCORE Funzioni	qSOFA 1	SOFA 1	SOFA 2	SOFA 3	SOFA 4
B reathing	FR ≥ 22	P/F < 400	P/F < 300	P/F < 200 + supporto	P/F < 100 + supporto
C irculation	PAs ≤ 100	PAm < 70	DOPA < 5 DOBU	DOPA 5-15 NA/A ≤ 0.1	DOPA > 15 NA/A > 0.1
D isability CNS	GCS < 15	GCS < 15	GCS < 13	GCS < 10	GCS < 6
H emo- coagulation		PLT < 150	PLT < 100	PLT < 50	PLT < 20
K idney		Creat ≥ 1.2	Creat ≥ 2.0	Creat ≥ 3.5 U $< 500\text{ml/d}$	Creat ≥ 5.0 U $< 200\text{ml/d}$
L iver		Billir ≥ 1.2	Billir ≥ 2.0	Billir ≥ 6.0	Billir ≥ 12.0

A szepszis kockázati tényezői

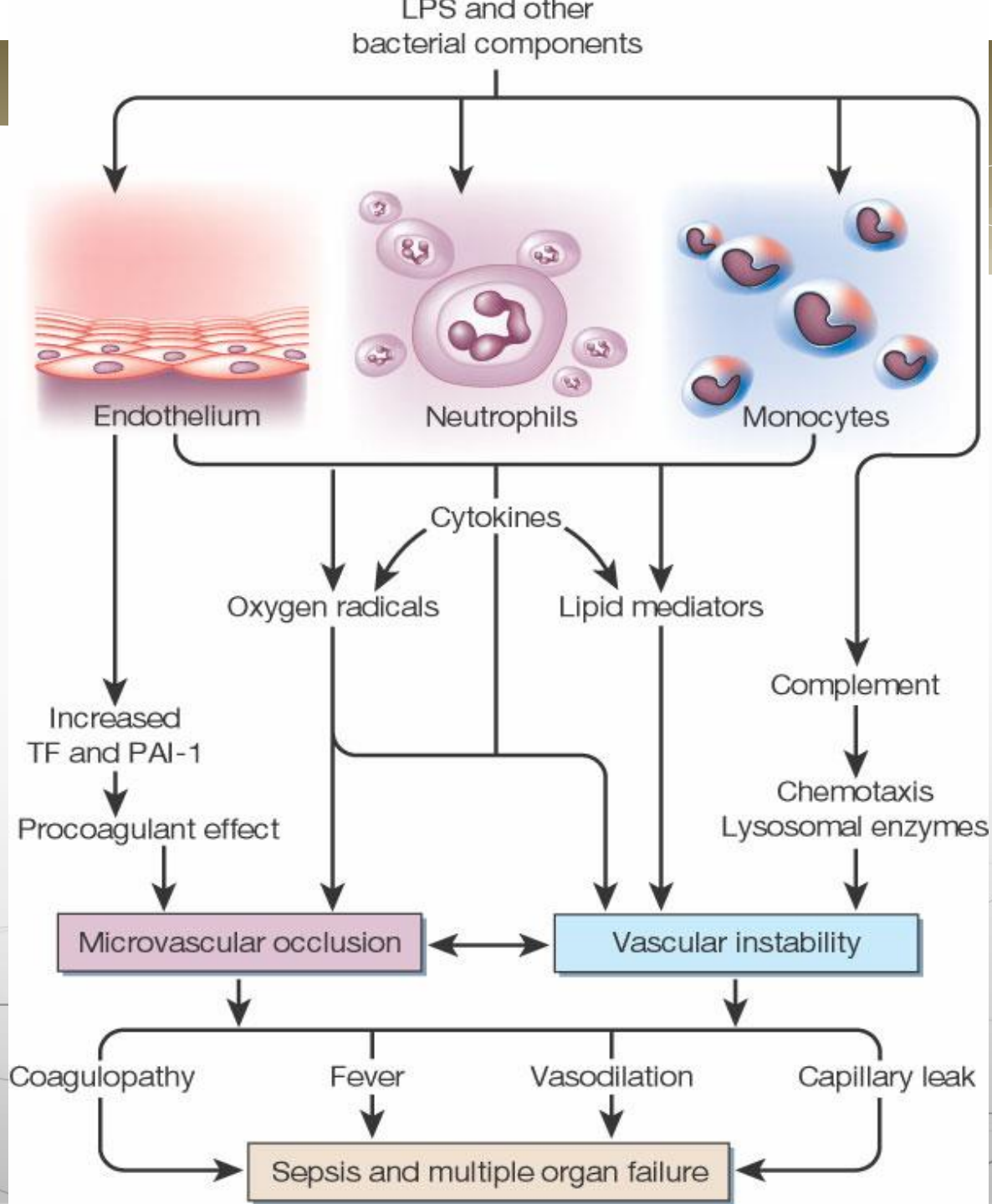
- * Idős életkor < 65 év;
- * Krónikus szervi elégtelenség (diabetes, májcirrhosis, veseelégtelenség, immundeficiencia);
- * Tartós mozgáskorlátozottság;
- * Az éberség és a tudat elégtelensége;
- * Előzetes kórházi kezelés, vagy orvosi beavatkozás.
- * Járvulékos rizikó: tumor alultápláltság

Patogenezis

- * A kórokozó és toxinjai a macrophagokra, a monocytákra, az endotheliumra és a granulocytákra hatva **endogen mediátorok** (citokinek) egyre fokozódó termelését indítja el.

A proinflammatorikus- (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, PAF, arachidonsav metabolitok) és az **antiinflammatorikus** citokinek (IL-4, IL-10, IL-13, kolóniastimuláló faktor, szolubilis TNF- α receptor, IL-1) egyensúlya megbomlik-szepsis.

- * CARS-compenzatorikus antiinflammatorikus response szindróma-excesszív immunszupresszió.
- * MARS-mixed antagonistic response szindróma, teljes immunológiai disszonancia-MODS.





Infekcióra adott normál válasz: a fenti patofiziológiai folyamat a bakterális infekció helyére korlátozódik –

Sepsis: a keletkezett proinflammatorikus cytokinek a vérárammal elkerülnek a helyi infekció helyéről a szervezet egyéb szöveteihez és általános reakciót váltanak ki

Cél

Korai felismerés,
adequat AB kezelés,
a szepszis gócéinak a megszüntetése,
súlyos szepszisben intenzív kezelés:
mikrocirkuláció javítása,
oxygenizáció biztosítása,
volumen pótlás,
vasopressor-, inotróp terápia

Korai stadiumban mikor gondolunk rá?

1. Ha ismerjük a klinikai tüneteit;
2. Ha tudjuk kik tartoznak a kockázati csoportba;
3. Ha tudjuk a laboratóriumi elváltozásokat értékelni.

Klinikai tünetek

- * Mással nem magyarázható tachycardia,
- * Mással nem magyarázható tachypnoe,
- * Láz, vagy hypothermia,
- * Izgatottság, nyugtalanság, zavartság, delírium, comatosus állapot,
- * Rossz közérzet, gyengeségérzés, hányinger, hányás, hasmenés,
- * Oliguria, majd anuria,
- * Hypotonia,
- * Izomfájdalom,
- * Livid végtagok!

Laboratóriumi paraméterek

- * Leukocytózis, leukopenia, TCT-penia.
- * Megnyúlt fibrinogen, INR,
- * Laktátacidózis,
- * Respiratorikus alkalózis-később metabolikus acidózis,
- * Kóros máj-és vesefunkció,
- * Emelkedett CRP- aspecifikus,
- * **Procalcitonin**- korai, szepszisre specifikus marker- ahol szepszist kezelnek, a kvantitatív procalcitonin meghatározás alapvető, prediktív értéke is van.

Procalcitonin

- * a szervezet minden sejtjében termelődik - termelődését elsősorban a bakteriális infekciókban aktiválódó proinflammatorikus cytokinek indukálják (TNF- α , IL-6) –
- * a vírus infekciók esetén termelődő INF- γ mérsékli a PCT termelődését

Korai kezelés!

24 órás késlekedés irreverzibilissé teheti a folyamatot.

- * Primer szepszis- a góc nem ismert;
- * Szekunder szepszis-kimutatható góc .

A kezelés három pillére:

1. Az infekció forrás eradikálása (AB+sebész);
2. Szupportív, intenzív terápia;
3. A sepsis patofiziológiájának befolyásolása.

Mikor nincs szepszis?

- * Ha nincs klinikai tünet;
- * Ha nincs forrás; (?)
- * Ha nem invazív a kórokozó.
- * DE-a kórokozóból következtetni lehet az infekció forrására (*Enterococcus sp*, *Bacteroides*, *St aureus*. *S pneumoniae*)

A szepszis diagnosztikája

1. Diagnózis

- * Megfelelő mintavétel, amennyiben az nem késlelteti szignifikánsan az antibiotikum terápia elkezdését.
- * Legalább két különböző időpontban , különböző
- * perifériás vénából vett hemokultúra (aerob+anaerob).
- * 48 óránál régebben behelyezett intravasalis katéterből vett egy hemokultúra, Klinikailag releváns helyről vett mikrobiológiai minták,
- * Képkötő vizsgálatok elvégzése a szepszis forrásának felderítésére, mintavételre, amennyiben az biztonságosan megtehető.

A hemokultúra jelentősége

- * AZ AB megkezdése előtt!
- * Szepszis fennállhat negatív hemokultúra mellett is, önmagában a bakterémia nem jelent szepszist.
- * Láztalanul is-endocarditisben,
immundeficienciában.

Antibiotikum terápia

2. AB kezelés

- Olyan gyorsan el kell kezdeni, amilyen gyorsan csak lehet, de mindenképpen 1 órán belül szeptikus sokkban;
- Széles spektrumú antibiotikumot kell választani, olyat, ami valószínű hatékony a feltételezett kórokozó (baktérium, gomba) ellen és jól penetrál a feltehető fókuszba;
- A nemrégiben alkalmazott antibiotikum adását kerülni kell;
- Naponta kell értékelni a terápiát, megelőzni a rezisztencia kialakulását, módosítani a dozírozást és csökkenteni a költségeket;

Monoterápiára kell törekedni

Antibiotikum terápia II.

3. AB kombináció

- * Meg kell fontolni a kombinációt *P. aeruginosa*, *S aureus*, *Enterococcus sp.* infekcióban;
- * Neutropeniás betegeken;
- * Ha multirezisztens kórokozóra van gyanú,
- * Ha súlyos szepszisben nem ismert a góc.
- * 3-5 nap múlva célzott kezelés, ha lehet;
- * A kezelés időtartama **7-10 nap**;
- * **kivéve**, ha a beteg lassan reagál;
- * ha a fókuszt nem drenálható;
- * ha a beteg csökkent immunitású.

Az infekció fókuszának ellátása

- * 6 órán belül mindenképpen meg kell próbálni megtalálni súlyos szepszisben;
- * A sürgősségi ellátás után a gócot azonnal eradikálni kell, ha lehet (kivéve a pancreatitist, ahol az eradikálást célszerű késleltetni),
- * El kell távolítani azt **az** idegentestet, ami potenciálisan fertőzött lehet.

A szepszis antibiotikum kezelésének algoritmus



- * Kórelőzmény, kockázati adatok (dohányzás!) klinikai kép



- * Mintavétel, képalkotók-1 órával empirikus antibiotikum kezelés (MDR kórokozók)

- * 48-72 óra múlva újraértékelni az állapotot (anaemia, oxygenizáció stb)



Klinikai javulás-
szűkíteni lehet a spektrumot
(3-5-7-10 nap)



Nincs javulás-
rezisztens pathogen,
szövődmény,
nincs szepszis

Etiológia

- * Gram pozitív kórokozók:
- * MRSA-a glycopeptidek lassan alakul ki a baktericid hatásuk, nem jól penetrálnak a gyulladt szövetekbe (tüdő) MIC érték!
- * *S. pneumoniae*- a bakteremiával járó kórképekben magas a halálozás hatékony antibiotikum kezelés mellett is.
- * Toxikus shock syndroma (TSS) esetén IVIG adása szükséges, mert a szuperantigének nem indukálnak antitest termelést

Történt-e műszeres beavatkozás?

- * Hólyag katéterezés – Gram-negatív baktériumok
- * Steril műtét – *Staphylococcus aureus*
- * Splenectomy után – *Streptococcus pneumoniae*
- * I.v. katéter – staphylococcusok

Hol keletkezett az infekció ?

- * Community-acquired (otthon szerzett)
- * Health-care associated
- * Hospital-acquired (nozokomiális, kórházi)

Empirikus antibiotikum kezelés az infekció forrása alapján –csak iránymutató!

1. **Léguti** (3. 4.5. gen ceph.+makrolid, resp. fluoroq, piptazo, carbapenem, immundeficiensben± amphotericin B).
2. **Húgyuti** (3. 4. gen ceph, aminogl. új béta laktámok)
3. **Hasi, kismedencei** (piptazo, vagy carbapenem, 3.4. gen cephalosporin+metronidazol új béta laktámok,))
4. **Lágyrész** (sebész+ clindamycin±aminoglic, vagy penicillin± IG?, vagy cephazolin+aminogl.)
5. **Egyéb**, (intravasculáris?, kp-i idegrendszeri? 3.4. gen. ceph)
6. **Nem azonosított** (3. 4. gen ceph., v. carbapenem)
7. **Lázás neutropenia** (carbapenem, v. 4. gen. ceph.±aminogl.±vanco+azole, vagy echinocandin)

Health-care associated infekció - definíció

- * 90 napon belül két vagy több napot kórházban töltött;
- * Szociális otthon, krónikus osztály lakója;
- * 30 napon belül iv. antibiotikumot, kemoterápiát kapott, vagy sebellátásban részesült;
- * Kórházat, dialízis állomást látogat;
- * Egy háztartásban él olyan személlyel, aki MDR kórokozóval kolonizált.

Nem neutropeniás felnőtt betegek invazív Candida infekciója

- * „Ha vérből, más steril mintából (kivéve a vizelet) *Candida* spp. tenyészik, a beteg antifungális kezelése kötelező”.
- * *C. glabrata*, *C. tropicalis*-dózis függő azol érzékenység.
- * *C. krusei*-azol rezisztens, echinocandin
- * *C. parapsilosis*- nosocomiális forrás, echinocandin érzékenysége csökkent lehet.

A candida sepsis nem neutropeniás betegben

- * Kiterjedt szövetkárosodással járó sérülések, műtétek
- * Gasztrointesztinális műtétek,
- * Máj-veseelégtelenség,
- * Parenterális táplálás,
- * Intravasculáris eszközök,
- * Súlyos állapot (APACHE II)
- * Gépi lélegeztetés,
- * Kortikosteroidok, immunszuppresszív szerek,
- * Többfajta AB használata,
- * Koraszülött, idős életkor.

Ha vérből, vagy más steril mintából (kivéve vizelet)
Candida sp. tenyészik, kezelése kötelező

- * Fluconazol –első nap 800 mg, majd 400 mg iv.
hemodinamikailag stabil betegben
- * Hemodinamikailag instabil betegben echinocandin-
caspofungin,
anidulafungin,
mycafungin vagy
Polien- Amfotericin B

Corticosteroidok

- * Felnőtt szeptikus sokkos betegben, ha folyadék terápiára és vasopressor kezelésre nem reagál, iv. kortikosteroid (hydrocortison 200-300 mg/nap) adható 5-7 napig.
- * Kontraindikált abban az esetben, ha a szeptikus sokk még nem alakult ki.

Szöveti hypoxia javítása.

- * Folyadék terápia-kristalloid, 40%-s albumin
- * Vasopresszor; norepinephrin-adequat folyadék pótlás ellenére hypotenzió
- * Cél a MAP<65mmHg
- * Bicarbonát adása pH> 7,15
- * Anaemia kezelése 7.0 g/dl hgb érték alatt;
- * Vércukor normalizálása
- * Oxygen pótlás;
- * Statinok: interferálnak bizonyos intercellularis adhéziós molekulákkal (ICAM-1), így gátolják sepsisben a cytokin produkciót, az endothel sejtek aktiválódását és a coagulációs cascád beindulását.
- * Alacsony HDL szint növeli a letalitást szepszisben
- * A HDL kötődik az LPS-hez és képes azt neutralizálni.

A sepszis eredményes kezelése

1. A sepsis kezelése csak akkor sikeres, ha az alapbetegséget eredményesen kezeljük.
2. A septikus shock kialakulásakor a szervi elégtelenséget eredményesen kezeljük.
3. A szervi elégtelenség kialakulásakor szervpótló kezelést alkalmazunk, ahol lehet.

