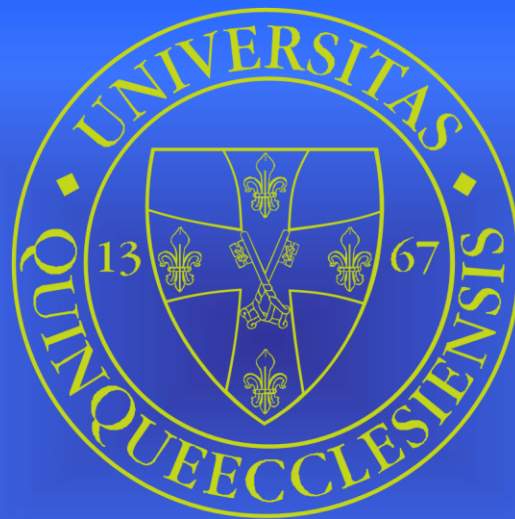


Pécsi Tudományegyetem



Sütő Balázs (DEAA, PhD)

Aneszteziológia és Intenzív Terápiás Intézet
Általános Orvostudományi Kar

2000 éves definíció:

- „Élő szövetek lebomlása, rothadása” = „pepsis” / „sepsis”, **Hippocrates**
 - „rubor, dolor, calor és tumor”
(pirosság/vazodilatáció, fájdalom/mentális állapot változása, láz/kihülés, duzzanat/ödema), gyulladás jellemzői, **Celsus**
- + „Functio laesa” (szervi diszfunkció), **Galenus**

Szisztémás gyulladáso válaszreakció (SIRS)

“A fundamental type of response by the body to disease and injury”

- A szervezet védelmi válaszreakciója (immunreakciója)
- Nem specifikus sejtszintű válaszreakció
- Sejt és szövet szintű károsodás jön létre (szervelégtelenség, MOF)
- Hyperakut, akut és elhúzódó (chr.) lefolyású lehet
- Mediátorok felszabadulásával jár (sejt szintű + humorális mediátorok)

Mediátorok

Celluláris mediátorok:

- Cytokinek, Lymphokinek, Monokinek (pl. Interleukin)
- Arachidon sav származékok (Prostaglandinok, Leukotriének)
- Tct aktiváló faktorok (PAF), TNF-alpha
- Histamine, Kininek (pl. Bradykinin)

Humorális mediátorok:

- Complement rendszer aktiválódása
- Interferonok felszabadulása

„Cytokin vihar”

Pro-, anti-inflammatórikus mediátorok:

- **IL-1, IL-1 β** (macrophagok, sejt stimulációs hatás)
- **IL-6** (macrophagok, T-sejtek:co-stimulátora ,T sejtek / B sejtek stimulátora)
- **IL-10** (T- és B-sejt aktivátor, macrophag funkciót gátol)
- **TNF-alpha** (macrophagok, láz, necrósis)
- **MCP-1** (monocyta kemoatraktív prot.)
- **Hisztamin** (vasodilatáció, oedema/duzzanat, hízó sejtekből)

Akut fázis fehérjék:

CRP, PCT, calprotectin, pro-adrenomedulin, pentraxin-3

Glikoprotein molekulák:

Presepsin, sTREM-1 (soluble triggering receptor expressed on myeloid cell 1), CD64 (immunoglobulin receptor)

Definició

- Las Vegas: „Sepsis-syndrom”:

- Láz / hypothermia ($> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ / $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$)
- Tachycardia (> 90 / min.)
- Leukocytosis / leukopenia ($> 12\ 000\text{cells}/\text{mm}^3$, $< 4000\text{cells}/\text{mm}^3$, or $> 10\%$ éretlen forma)
- Hypotensio (< 90 mmHg)

Bone RC, et al. *N Engl J Med* 1987; 317: 654

- Consensus konferencia ACCP/SCCM, 1991:

- Infekció
- Bacteraemia
- **Systemic inflammatory response syndrome (SIRS)**
- **Szepszis** = SIRS + Infekció
- **Súlyos szepszis** (Sepsis + 1 szerv diszfunkció)
- **Szeptikus sokk** (hypoperfusion despite adequate fluid load)
- Multiple System Organ Failure (MSOF)

ACCP/SCCM. *Crit Care Med* 1992; 20: 864

SIRS

*American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) 1990 Consensus Conference

Infection

SIRS

Sepsis

Severe Sepsis

Death



A non-specific clinical response including ≥ 2 of the following:

- Core temperature $>38^{\circ}\text{C}$ or $<36^{\circ}\text{C}$
- Heart rate >90 beats/min
- Respiratory rate >20 /min
- White blood cell count $>12,000/\text{mm}^3$ or $<4,000/\text{mm}^3$ or $>10\%$ immature neutrophils

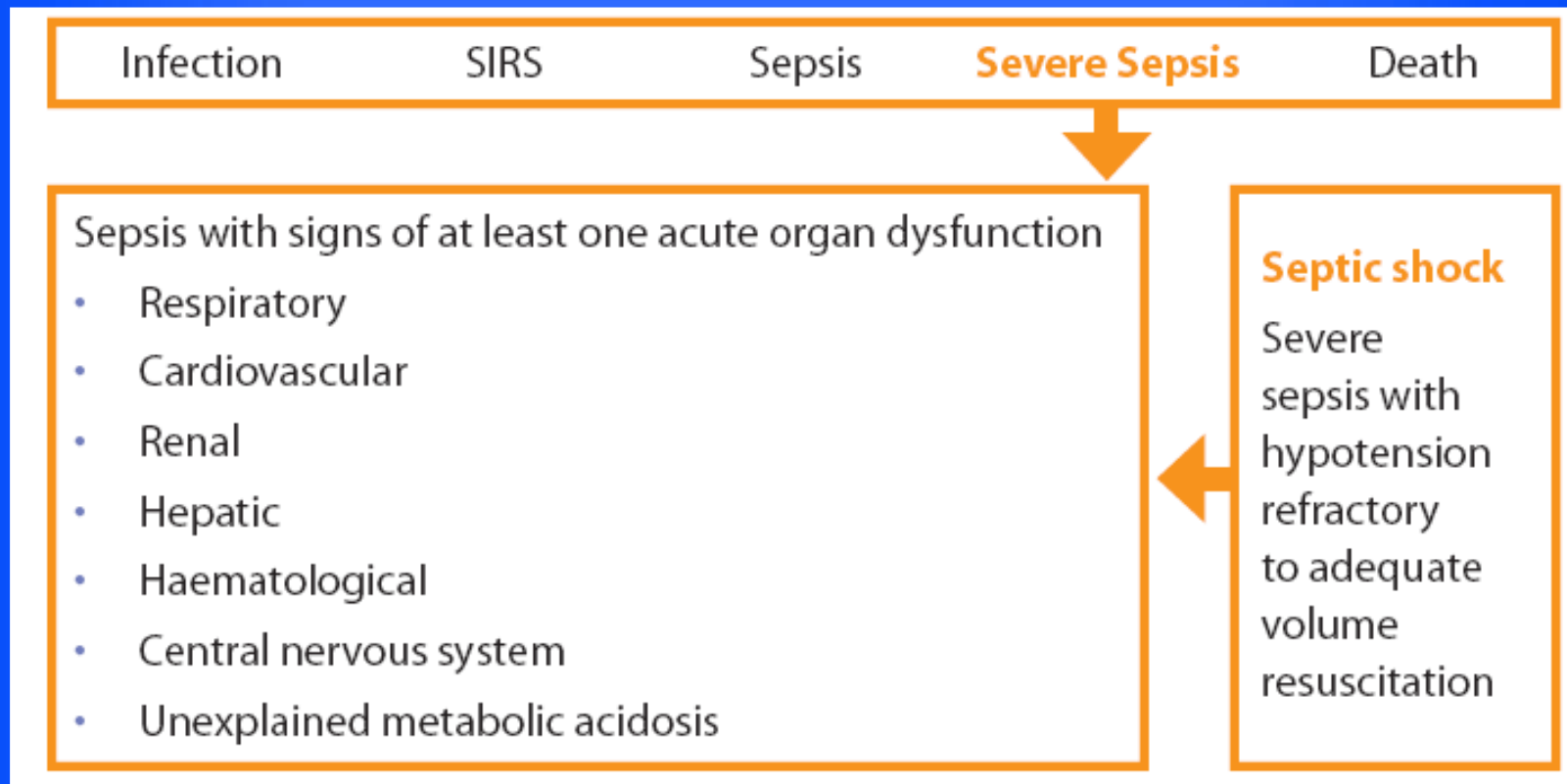
SIRS can be caused by infection, trauma, burns, pancreatitis, and other insults which result in tissue damage

Van, akinél rendkívül gyors progresszió észlelhető, néhány óra alatt is kialakulhat, másoknál akár napokba is telhet.

Szepszis



Súlyos szepszis



Predisponáló tényezők

- életkor, immunszuppresszió / immunbetegségek, trauma
- meglévő chr. megbetegedések (pl. DM, veseelégt., tüdő betegek stb.)
- invazív jellegű beavatkozások
- idegen anyag a szervezetben
- nem megfelelő higiénás körülmények, elégtelen sterilitás
- genetikai tényezők (!)

Kulcstényezők

- prevenció
- **korai felismerés**
- azonnali terápia
- SSC guideline alkalmazása

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok

- Beteg fiziológiás paramétereit (GCS, f., RR, T, SatO₂, Vizelet, sokk jele, CRT)
- SIRS klinikai jelei (T, RR, HR, Fvs)
- qSOFA, SOFA
- Fvs (nem specifikus paraméter, gyulladás jele, vagy más is lehet)
- CRP (akut fázis fehérje, májban term., gyulladás jele)
- PCT (magas a szintje bakteriális infekcióban, szepszis markere, virális/gomba ?!)
- Interleukinok (IL6-8, TNF)
- Képképző vizsgálatok (góckutatás: Rtg, CT, UH stb...)

1991 Consensus Conference

SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome)

- 2, vagy több:
 - Hőmérséklet >38°C or <36°C
 - Szív frekvencia >90/perc
 - Légzésszám >20/perc, vagy
PaCO₂ <32 mmHg (4.3 kPa)
 - Fvs >12 000/mm³, vagy
<4000/mm³, vagy
>10% éretlenek aránya

From Bone et al.

1991 definíció

- **Sepsis**: SIRS + infekció
- „Szepszis meglévő szervi diszfunkció: **SEVERE SEPSIS**”
- „Szepszis indukálta, perzisztáló hypotenzióval - a folyadék reszuscitáció ellenére - **SEPTIC SHOCK**”

qSOFA kritérium

- $RR \geq 22$ /min
- Megváltozott tudat
- Sziszt. vérnyomás ≤ 100 Hgmm
- Ágy melletti vizsgálat
- Infekcióforrás identifikálása

„SIRS criteria may still remain useful for identification of infection!” (2016)

Sepsis related Organ Failure Assessment (SOFA)

Szervrendszerek	Pontok				
	0	1	2	3	4
Légzés: PaO ₂ /FiO ₂ Hgmm	≥400	>400	<300	<200	<100
Véralvadás: Vérlemezkek x10 ³ /μl	≥150	<150	<100	<50	<20
Máj: Bilirubin mg/dl	<1,2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12
Kardiovaszkuláris	MAP≥70 Hgmm	MAP<70Hgmm	DA <5 vagy dobutamin	DA 5.1-15 vagy E ≤0.1 vagy NE ≤0.1	DA >15 vagy E>0.1 vagy NE>0.1
KIR: GCS	15	13-14	10-12	6-9	<6
Vese: Creatinin mg/dl (μmol/l)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5 (440)
Vizeletkiválasztás ml/nap				<500	<200

Gyulladásos jelek / Szepszis ismérvek

- Láz (>38 C°), Fvs (>12 000):

- Alacsony szenzitivitása (~50%, vagy kevesebb)

Galicier L and Richet H. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1985; 6: 487

- Haemokultúra:

- Később ad eredményt (akár >24-36 óra)
- alacsony szenzitivitás/specifitás !

Meakins JL. In: *Crit Care: State of the Art* 1991; 12: 141

Luna CM et al. *Chest* 1999; 116: 1075

- Cytokinek mérése, pl., TNF- α , IL-1/6/8:

- Nagyon alacsony felezési idő, gyors lebomlás
- Még mindig költséges vizsgélatok, egyre jobban elterjedtek már

- PCT, CRP:

- Szenzitivitás kb. 88 / 75 %
- Specifitás kb. 81 / 67 %

Simon L et al. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 206



HHS Public Access

Author manuscript

Clin Chim Acta. Author manuscript; available in PMC 2017 September 01.

Published in final edited form as:

Clin Chim Acta. 2016 September 1; 460: 203–210. doi:10.1016/j.cca.2016.07.002.

Diagnosing Sepsis – The Role of Laboratory Medicine

Shu-Ling Fan, Nancy S. Miller, John Lee, and Daniel G. Remick

Department of Pathology and Laboratory Medicine, Boston University School of Medicine/Boston
Medical Center

Medical Center

Department of Pathology and Laboratory Medicine, Boston University School of Medicine/Boston

Shu-Ling Fan, Nancy S. Miller, John Lee, and Daniel G. Remick

Laboratóriumi Medicina szerepe

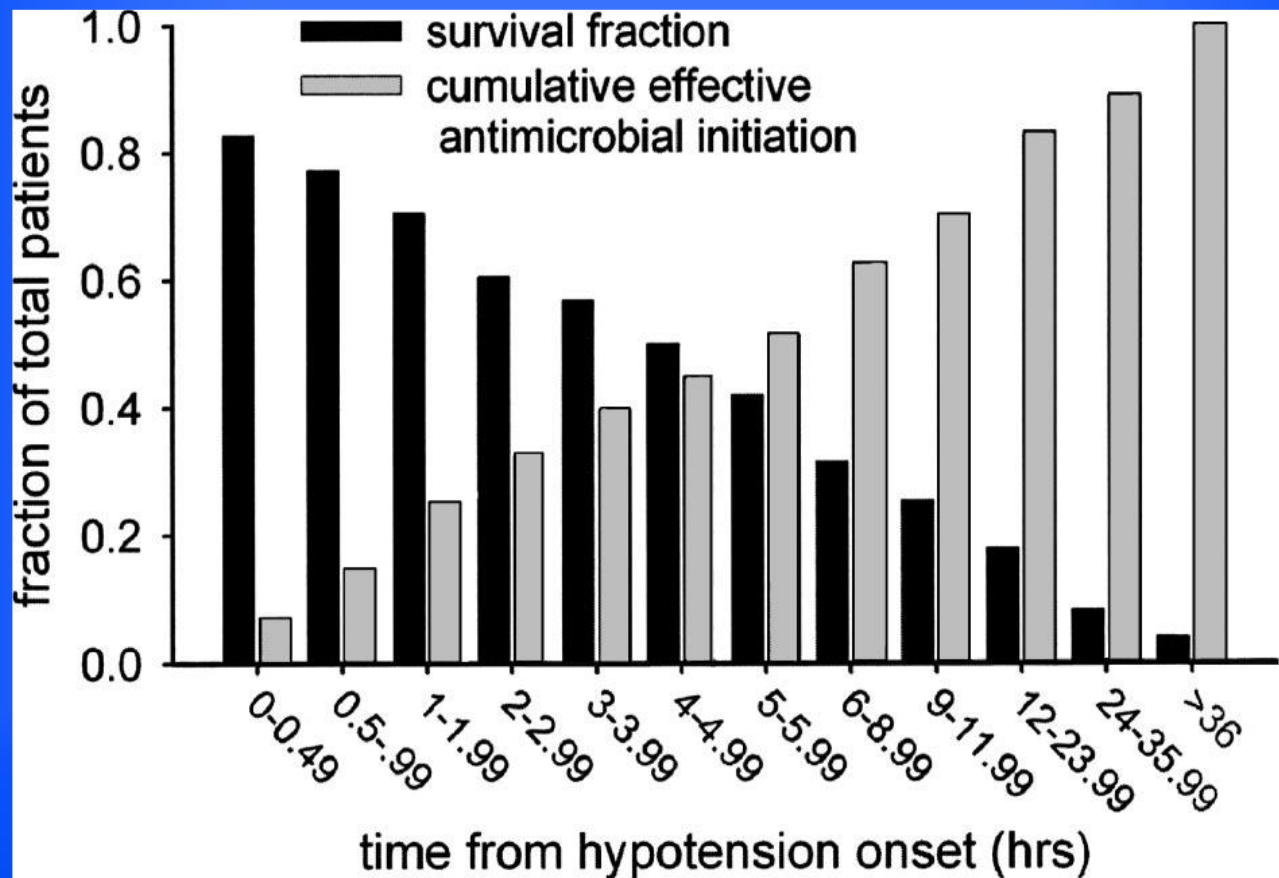
- Szepszis: 31 millió eset / év, mortalitás 17%
(magasabb!)
- Szepszis (HK poz./neg.) vs. SIRS?! (40% szeptikus HK negatív!)
- Nem infektív SIRS (helytelen Ab th. növeli a rezisztenciát és az igazi kiváltó ok kezelését késleltetheti)

Amire szükség lenne...

- Konkrét biokémiai marker-(ek) (magas specificitás/szenzitivitás, gyors diagnosztikus sebesség, és alkalmazhatóság) (NINCS !!!)
- POCT tesztek alkalmazása (gyors / korai felismerés és azonnali eredmény elérésére)
- Trendek rendkívül fontosak, ismételt vizsgálatok

Kumar et al.

(1 óra / AB alkalmazás késés: 7.6% mortalitás növekedést eredményez shockban)



Procalcitonin (PCT)

- Prekurzor (calcitonin), magas szint invazív bakteriális infekcióban, többféle sejt is termeli
- „Pro-inflammatorikus” tulajdonságok
- PCT kittek a lehetséges súlyos szepszis kialakulásának értékeléséhez (első nap diagnózis ITO-n)
- PASS study: önmagában a PCT nem feltétlen hasznos

PCT

- Wacker et al (30 tanulmány, 3244 beteg): PCT alkalmas a szeptikus és a nem infekt.-SIRS betegek elkülönítésére (sens. 77%, spec. 79%)
- Anand et al: PCT alkalmas mind a HK neg./pos. esetek nem infekt.-SIRS betegek elkülönítésére
HK neg.: cutoff: 1.43 ng/ml (sens.: 92%, neg. prediktív érték: 83%)
- Meta-analízis (14 db, 4467 beteg): PCT alkalmas lehet-e Ab de-escalatio th. alkalmazására?! (sajnos a mortalitási mutató nem javult)

PCT - hátrányok

- Nem 100% specifikus infekcióra (pl. közvetlen trauma után is magas)
- 1 mérés nem elégséges
- Normál érték: < 0.05 ng/ml
- < 0.5 ng/ml alacsony rizikó
- > 2 ng/ml szepsziszre utalhat, magas rizikó
- $0.5 - 2$ ng/ml közepes rizikó
- Csak önmagában NEM alkalmas!
- Egyéb adatokkal együtt kell értékelni!

PCT 2021 SSC!

- Szepszis, szeptikus sokkban a klinikai kép értékelése és romló állapot esetén is kezdjük el Ab th-át! (alacsony PCT, vagy csak min. emelkedés esetén is)

NE várjunk!

Laktát

- Szervdiszfunkcióra utaló marker, végpontként szerepel a reszuszcitáció során
- Magas laktát → magas mortalitás (Howell et al., Mikkelsen et al)..
- SSG (2013):
 - > 2 mmol/L → súlyos szepszis,
 - > 4 mmol/ L → szeptikus sokk
- SEPSIS-3 (2016): > 2 mmol/L → szeptikus sokk (folyadék reszuszcitációt és vasopr. th. alkalmazását követően)

Laktát

- Folyamatos monitorozása: th. hatéktívítésának megítélésére szolgál
- Laktát-clearance monitorozása: mortalitás és morbiditási mutató
- 24 órán belül csökken: jobb prognózis
- < 10% laktát-clearance csökkenés (1-6 óra): kedvezőtlen prognózis

Laktát-hátrányai

- Magas se. szint lehet más állapotokban is, pl.: szívmegállás, görcsök, fokozott izom munka stb.
- Kevésbé szenzitív, ahogy ezt korábban gondolták (normál szintje korábban jó prognózist jelölt)
- Dugas et al: sokkban, vasopr. th. alkalmazása esetén az esetek 45%-ban a kezdeti laktát szint < 2.4 mmol/L-nél, ennek ellenére a mortalitás mégis magas!

Laktát

Koncentráció mmol/L és 28 napos mortalitás

(95% confidence interval) 

- 0 – 2.4 4.9% (3.5–6.3%)
- 2.5 – 3.9 9.0% (5.6% – 12.4%)
- > 4.0 28.4% (21 – 36%)

C-reaktív Protein (CRP)

- Akut fázis fehérje, májból, infekció/gyulladás biomarkere, olcsó, könnyen elérhető, széles körben alkalmazzák
- Ugarte et al.: optimális érték 7.9 mg/dl. (habár 33%-ban, nem infekcióval bíró betegekben $>$, mint 7.9 mg/dl!
- Reny et al.: 1. és 4. nap közötti változás a legjobb prediktor a gyógyulásra nézve
- Povoa et al.: CRP érték jól korrelál az infekció súlyosságával (cutoff: 8.7 mg/dl !, sens.: 93.4%, spec.: 86.1%, ha $T > 38.2$ C spec.: 100% !!!)
- Egyéb tanulmányok cutoff: 8.7 mg/dl !, 88% az infekció esélye.

CRP

- Lobo et al. (n=303):
 - ha a CRP > 10 mg/dl alátámasztotta a betegek 73%-ban az infekciót
 - ha a CRP < 1 mg/dl csak 31%-ban
- CRP > 10 mg/dl esetén:
 - ha CRP csökken / 48 óra: mortalitás 15%
 - ha CRP emelkedik / 48 óra: mortalitás 61%
- Povoa et al.:
 - napi CRP mérés szükséges a megfelelő Ab th. alkalmazásának megerősítésére
 - 4 nap kell a kimenetel esetleges megítéléséhez

Cytokinek

- Regulátorok, sérülés/infekció hatásra termelődnek
- IL-6 pro-inflammatorikus cytokin (SIRS vs. szepszis, mortaliási mutató)
- IL-8 legfőbb cytokin (gyerekekben szepszis súlyosságát jelzi)
- IL-10 anti-inflammatorikus cytokin (mortalitás mutató)
- Egyik sem jobban sens./spec., mint a CRP/PCT
- A gyulladás intenzitásának megítélésre
- Nem bizonyított, hogy mérések befolyásolnák a kimenetelt, vagy a th.-ás stratégiát bárhogy is

D-dimer

- Fibrin degradációs termék (fibrinolízist követően)
- PROWESS-study: jelentős d-dimer emelkedés szepszisben
- Bakteriémia esetén emelkedik szintje
- Kevésbé hasznos szepszisben (emelkedett se. szint)

Szívizom markerek

- **ALBIOS** (Albumin Italian Outcome Sepsis): magas NT-pro-BNP (n-terminalis pro basic natrium-uretic peptide) és Trop.-T. szint szepszisben
- Korai változásuk összefügg a mortalitással sokk állapotokban
- NT-pro-BNP jobb marker, mint Trop. a mortalitás tekintetében

Szívizom markerek

- Myoglobin:
 - Cutoff.: 922.4 microg/L, felette magasabb 28 napos mortalitás érték várható
 - Szenzitív, de nem specifikus marker
 - Nincs korreláció az érték és a SOFA pont között
 - Magas myoglobin rosszabb prognózis, magasabb mortalitás

Multi marker megközelítés

- Kellum et al.: magas pro- és anti-inflammatorikus cytokinek magas mortalitást mutatnak (IL-6 és IL-10)
- Shapiro et al.: 3 biomarker, IL-1 receptor antagonista protein-C és neutrophil gelatinase associated lipocalin magas mortalitást jelez
- Ojedav et al.: Il-6, IL-8, MCP-1, IL-10 magas szintek esetén magas mortalitás várható
- Talán a diagnózis esetén is felhasználhatóak

Egyéb biomarkerek

- **IL-3** (cytokin expressziót indít el)
- **TNF-alfa Converting enzim (TACE)**
- **PGLYRP1** (peptidoglycan recognition protein, monocytákon és neutrophyleken)
- **Vaspin** (visceral adipose tissue derived serpin), anti inflammatórikus tulajdonság, szintje korrelál CRP-vel
- **MicroRNAs** (gén expressziót reguláló molekula, szepszis biomarkerként szerepehet)

Leukocyták / Neutrophil antigén expresszió

- CD64 (magas affinitású Fc receptor IgG):
 - bakteriális infekcióban fokozottan expresszálódik
 - virális esetben nem, csak a már meglévő sejtek száma emelkedik
 - magasabb a szintje, ha szepszis jelen van, mint SIRS állapotok esetén szeptikus epizód nélkül

Infect Chemother. 2020 Mar;52(1):1-18
<https://doi.org/10.3947/ic.2020.52.1.1>
pISSN 2093-2340-eISSN 2092-6448

ic Infection &
Chemotherapy



Review Article



An Update on Sepsis Biomarkers

Mi-Hee Kim  and **Jung-Hyun Choi** 

Division of Infectious Disease, Department of Internal Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

 OPEN ACCESS

Diagnosztikus biomarkerek

- **Presepsin:**

LPS glicoprotein receptor, monocytákon-macrophagokon, CD14 szubtypusú glicoprot. Proinflammatorikus fázisban, fagocitózisban segít. Túlést előrejelző faktor!! Sepsis dg-ban jobb a PCT-nél!

- **Pentraxin-3 (PTX), (CRP is):**

Porinflammatorikus mol., monocytak, macrophagok, epithelialis sejtekből, diagnosztikus marker sepsisben, SOFA+Appache-val korrelál, Sepsis dg-ban jobb a PCT-nél!

- **Calprotectin:**

Ca²⁺ kötő feh., myeloid sejtekből, diagnosztikus erőssége jobb a PCT-nél, bakteriális és virális pneumonia elkülönítésére, Ab de-eskalációra jó, Sepsis dg-ban jobb a PCT-nél!

Prognosztikus biomarkerek

- **Adrenomedullin/pro-adrenomedullin középső fragment:**

Endotheliális és vascularis simaizom sejtek, vasodilatáció, mortalitási mutató prognosztikai faktor, rövid felezési idő

- **Non-coding RNAs (micro RNAs):**

Potenciális biomarker, SOFA II-vel + Appache-val korrelál

- **Angiopoietin:**

Vascular endothelialis sejtek, Angpt-1 / Angpt-2, jó prognosztikus faktor, th. hatékonyságára és jó eredmények vannak

Mikrobiológia

„Multiplex real-time molecular assays in sample to answer format” (90%-ban 20-25 kórokozóval állunk szemben):

„FilmArray Blood Culture Identification Panel” (24 baktériumot és gombát tesztl, 3 rezisztenciát vizsgál)

„Verigene BC-GP és a BC-GN assays”

- Gyorsabb pathogen meghatározás azonnali adekvát th. elkezdését teszik lehetővé

BioFire diagnózis

- **BioFire System** panelek vírusokat, baktériumokat, parazitákat, élesztőket és antimikrobiális rezisztencia géneket tesztelnek. Szeptikus beteg optimális terápiáját próbálja meghatározni, melyik légúti kórokozó betegíti meg, határozott válaszokat tud adni – gyorsan
- **multiplex PCR** technológiát használ a célpontok átfogó csoportosításának egyidejű tesztelésére, kb. egy óra alatt. Molekuláris szinten tesztel, gyors, pontos és átfogó eredmények

A β -d-glükán teszt

- A β -d-glükán tesztelése fontos az invazív gombás fertőzések diagnosztizálásához
- méri az (1 \rightarrow 3)- β -D-glükán jelenlétét a szérumban és a CSF-ben
- a gombás fertőzés előfordulása a hagyományos klinikai tünetek és tünetek megjelenése előtt már emelkedik
- Nem észlel bizonyos gombafajokat: *Cryptococcus* sp., *Blastomyces dermatitidis* (nagyon alacsony szinten termelnek (1 \rightarrow 3)- β -D-glükánt vagy *Zygomycetes*-t, mint például az *Absidia*, *Mucor* és *Rizopus*, amelyekről ismert, hogy nem termelnek (1 \rightarrow 3)- β -D-glükánt)
- Negatív teszteredmény nem zárja ki az invazív gombás betegség lehetőségét

SSC ajánlásai

- 1991 SEPSIS-1
- 2001 SEPSIS-2
- 2004 (SSC ajánlása-2004)
- 2008 (SSC ajánlása-2008)
- 2012 (SSC ajánlása-2012)
- 2016 SEPSIS-3 (SSC ajánlása-2016)
- **2021 SSC ajánlás**

GUIDELINES



Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021

Laura Evans^{1*} , Andrew Rhodes², Waleed Alhazzani³, Massimo Antonelli⁴, Craig M. Coopersmith⁵, Craig French⁶, Flávia R. Machado⁷, Lauralyn Mcintyre⁸, Marlies Ostermann⁹, Hallie C. Prescott¹⁰, Christa Schorr¹¹, Steven Simpson¹², W. Joost Wiersinga¹³, Fayez Alshamsi¹⁴, Derek C. Angus¹⁵, Yaseen Arabi¹⁶, Luciano Azevedo¹⁷, Richard Beale⁹, Gregory Beilman¹⁸, Emilie Belley-Cote¹⁹, Lisa Burry²⁰, Maurizio Cecconi^{21,22}, John Centofanti²³, Angel Coz Yataco²⁴, Jan De Waele²⁵, R. Phillip Dellinger¹¹, Kent Doi²⁶, Bin Du²⁷, Elisa Estenssoro²⁸, Ricard Ferrer²⁹, Charles Gomersall³⁰, Carol Hodgson³¹, Morten Hylander Møller³², Theodore Iwashyna³³, Shevin Jacob³⁴, Ruth Kleinpell³⁵, Michael Klompas^{36,37}, Younsuck Koh³⁸, Anand Kumar³⁹, Arthur Kwizera⁴⁰, Suzana Lobo⁴¹, Henry Masur⁴², Steven McGloughlin⁴³, Sangeeta Mehta⁴⁴, Yatin Mehta⁴⁵, Mervyn Mer⁴⁶, Mark Nunnally⁴⁷, Simon Oczkowski³, Tiffany Osborn⁴⁸, Elizabeth Papathanassoglou⁴⁹, Anders Perner⁵⁰, Michael Puskarich⁵¹, Jason Roberts^{52,53,54,55}, William Schweickert⁵⁶, Maureen Seckel⁵⁷, Jonathan Sevransky⁵, Charles L. Sprung^{58,59}, Tobias Welte⁶⁰, Janice Zimmerman⁶¹ and Mitchell Levy⁶²

2021 (újdonság...)

- Sepsis-screening program kórházban a kritikus betegeknek
- qSOFA nem preferált
- Laktát fontos!!!
- 30 ml/ttskg iv. ballanszírozott krisztalloid 3 órán belül
- VP th. periférián adható
- Nincs C-vitamin iv.
- Kortikoszteroid th. iv.
- Fizikai, kognitív és hagulati nyomonkövetés
- Albumin adás nagy volumenű krisztalloid adása esetén

- MAP = 65 Hgmm
- CRT monitorozása kezdetben
- 6 órán belüli ITO felvétel, indokolt esetben mortalitás nő 1.5%/ óra késlekedés
- sokk: Ab th. 1 órán belül lehetőleg
- sokk nélkül max 3. óra Ab th. elkezdése
- sokkban/sepsisben + klinikai tüneteknél PCT ne okozzon késlekedést az Ab th. esetében
- forráskutatás, idegen anyag eltávolítása
- Ab th. a PCT és klinikum alapján együttsen értékelve elhagyható

- Noradrenalin (VP)
- Noradrenalin (>0.25-0.5 µg/ttkg/min.) + vasopressin (0.003 units/min.)
+ (adrenalin)
- Dobutamin
- Levosimandant nem javasolja
- NHFO₂ (kevésbé NIV)
- TV 6 ml/ttskg, Plateau max. 30H₂Ocm, PEEP sz.sz.
hasrafektetés 12 ó, NMBA frakcionáltan

A SIRS és a SEPSIS „házassága”

- 1992 (“gunshot marriage!”)
- Sokan nem elégedettek ezzel a kényszer házassággal:

“Dear SIRS, I am sorry to say that I do not like you!” (e.g. Vincent 1997)

Rinaldo Bellomo (Melbourne, Australia)

- A jelenlegi sepsis / infectio / septicaemia terminológiák nem egyértelműek, sok a probléma
- **SIRS túl szenzitív, nem túl specifikus**
- SIRS nem adja vissza, **nem tükrözi a klinikai állapot súlyosságát**
- SIRS hiánya esetlegesen az infekció jelenlétének igazolását elodázhhatja

Konklúzió

SIRS alacsony specifitással bír, az ITO betegek akár 82.2%-a - infekció jelenléte nélkül is - megfelelhetnek a SIRS kritériumoknak!

- A betegek legalább fele – szeptikus sokk kritérium pozitívitás esetén – különböző vitális/fiziológiás jeleket produkálhatnak az első nap.
- Vannak betegek- súlyos szepszis-ben – SIRS klinikai jelek nélkül, akik nagyon súlyos állapotban lehetnek

Eljött az idő a SIRS és a SEPSIS definíciók különvételére

Study:

A súlyos szepszis meghatározásához szükséges legalább 2 SIRS/1 szerveleígt. kriteírium teljesülése során - ugyanazon tünetekkel bíró betegek eseteiben - **8-ból 1 esetben nem kerül** megfelelőképpen **felismerésre** a súlyos szepszis ténye.

Mervyn Singer (London, UK)

“We are proposing data-driven definitions
– for the first time!”

(2003-tól van elérhető adatbázis, „electronic health records”, a szepszis pathophysiologia jobb megismerése érdekében)

Munkacsoport

- SEPSIS definíció: „life-threatening organ dysfunction due to a dysregulated host response to infection”.
- Életveszélyes szervi működészavar, melyet a szervezet fertőzés hatására adott, szabályozatlan/kisiklott válaszreakciója okoz.

Christopher W. Seymour (Pittsburgh, USA)

- Ki az, aki “really sick” az infekt betegek között?
- a **qSOFA** score rendszer használatának javaslata!

(identifikálásra akik “really sick”)

- Megváltozott tudati állapot
- Légzés szám
- Szisztolés vérnyomás érték

Source

- **The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock** Mervin Singer et al., JAMA, 2016:vol.315, N8

SEPSIS-3

SEPSIS-3

- SEPSIS: infekció okozta syndroma, abnormális physiológiai, pathológiai és biokémiai eltérésekkel
- 20 milliárd \$ USA, 2011
- Incidencia emelkedik: öregedő populáció, jobb felismerés stb...

Munkacsoport

- 19 intenzíves/ER, infektológus, sebész és pulmonológus specialista (Január, 2014)
- Teljes autonómiát kaptak
- 4 „face-to-face” megbeszélés 1 év alatt
- A jelenlegi definíciókat újragondolták (pathobiology, electronic health records, patients cohorts)

SEPSIS-3

- **Sepsis** nem egy specifikus megbetegedés, inkább egy „**syndroma**”, továbbra is ismeretlen pathobiológiai háttérrel
- Nincs „**gold standard diagnostic test**”!
- Különböző klinikai jelek és symptomák csoportja gyulladással bíró betegek eseteiben

SEPSIS pathobiológia

- a pro- és anti-inflammatorikus rendszerek korai aktivációja
- és „nem-immunológiai reakciók” modifikációja is jellemzi (cardio-vasculáris, neuronális, hormonális, bioenergikus, metabolikus, coagulációs rendszerek tekintetében)

Sepsis related Organ Failure Assessment (SOFA)

Table 1. Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score^a

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO ₂ /FIO ₂ , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Cardiovascular					
	MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 ^b	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score ^c	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

Abbreviations: FIO₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; PaO₂, partial pressure of oxygen.

^a Adapted from Vincent et al.²⁷

^b Catecholamine doses are given as μg/kg/min for at least 1 hour.

^c Glasgow Coma Scale scores range from 3-15; higher score indicates better neurological function.

SEPSIS-3 megállapításai

- a közvélemény érdeklődése nagyon gyenge
- különböző, eltérő manifesztációk lehetnek
- egy jobban megérthető definíció igénye
- korai felismerés fontossága
- SEPSIS-3.: a szepszis életveszélyes állapot, a szervezet, infekcióra adott válaszreakciója során saját szöveti és szervkárosodását idézi elő

SEPSIS-3

- Sepsis: „as life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection”
(Életveszélyes szervi működészavar, melyet a szervezet fertőzés hatására adott, szabályozatlan/kisiklott válaszreakciója okoz.)
- **Organ dysfunction** can be identified as an acute **change in total SOFA score 2 points** consequent to the infection.
(Szervi diszfunkció: infekció miatt a SOFA pontrendszerben a 2 ponthatár érték elérése)
- Az alap SOFA pont „zeró” egészségesegekben (nincs abnormális szervi diszfunkció)

- A **SOFA score 2** esetében a **mortalitási esély megközelítőleg 10%** (kimutatott/feltételezett infekció esetében). Enyhe szerv diszfunkció eseteiben további progresszió lehetséges, ezért azt komolyan kell venni és azonnali, megfelelő terápia szükséges, amennyiben ez még nem történt meg.
- „**sepsis is a life-threatening condition** that arises when the **body's response** to an infection **injures its own tissues and organs**”
(sepsis életveszélyes állapot, a szervezet a saját szöveteit, sejtjeit károsítja az infekció következményeként, válaszreakció)

- **A qSOFA használatával identifikálható azon betegek csoportja, akik feltételezett infekcióval bírnak és akiknél elhúzódó ITO tartózkodásra számíthatunk (mentális státusz változása, szisztolés vérnyomás < 100mmHg, légzészám > 22/min.)**
- **Septikus shock** a szepszis része, melyben keringési és celluláris/metabolikus abnormalitások jelentkeznek, a mortalitás igen magas.

- A szeptikus betegekben a **szeptikus shock** felismerhető a perzisztáló **hypotensio, vasopressor igény** (min. MAP 65mmHg), a se. **lactate >2 mmol/L** (18mg/dL) eseteiben, (adekvált **volumen reszuszcitáció ellenére.**)
- a mortalitás meghaladja akár a 40%-ot is!

SEPSIS-3

Nem szerepel:

- SIRS
- MOF
- nincs „súlyos szepszis” definíció!

Szeptikus sokk = hipotenzió + vazopresszor igény

SSG ajánlás 1/2

TO BE COMPLETED WITHIN 3 HOURS

Measure lactate level

Obtain blood cultures before administration of antibiotics

Administer broad-spectrum antibiotics

Administer 30 mL/kg crystalloid for hypotension or lactate ≥ 4 mmol/L

SSG ajánlás 2/2

TO BE COMPLETED WITHIN 6 HOURS

Apply vasopressors (for hypotension that does not respond to fluid resuscitation) to maintain a MAP ≥ 65 mm Hg

In the event of persistent arterial hypotension despite volume resuscitation (septic shock) or initial lactate ≥ 4 mmol/L:

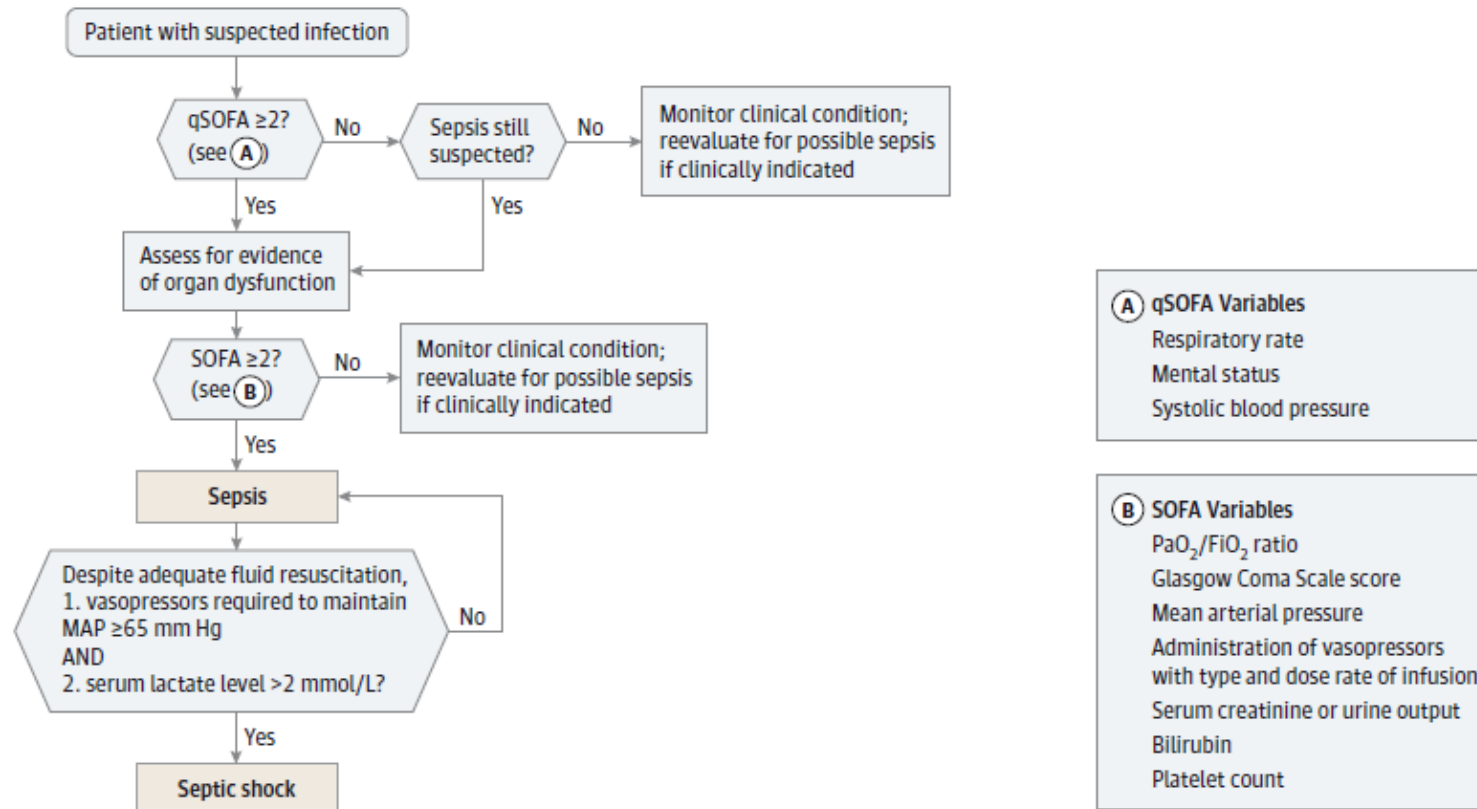
- measure CVP*
- measure central ScvO₂*

Remeasure lactate if initial lactate level was elevated*

*Targets for quantitative resuscitation included in the guidelines are CVP of ≥ 8 mm Hg, ScvO₂ of $\geq 70\%$, and normalization of lactate.

Septikus és septikus shock felismerése

Figure. Operationalization of Clinical Criteria Identifying Patients With Sepsis and Septic Shock



The baseline Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment (SOFA) score should be assumed to be zero unless the patient is known to have preexisting (acute or chronic) organ dysfunction before the onset of infection. qSOFA indicates quick SOFA; MAP, mean arterial pressure.

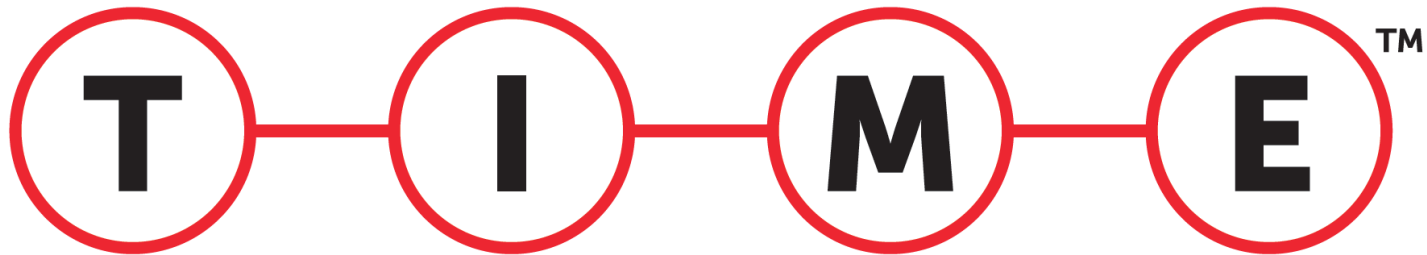
Konklúzió

- Korai diagnózis fontos, jobb th-hoz, kimenetelhez vezet
- 2016 definíció laboratóriumi tesztek is tartalmaz a szervelégtelenség nyomon követésére
- Nincs olyan módszer, ami megfelelő sens. és spec.-al bír a korrekt dg. felállításához
- Új definíció megkönnyíti a korai **felismerést** és a szeptikus betegek korai kezelésének megkezdését
- qSOFA or SOFA alkalmazása „**entry criteria for clinical trials**”
- Standardizált definíció: „**clear communication**”

Üzenet

- Intenzív th. orvosok közötti is a **megegyezés rendkívül gyenge**
- A diagnózis felállításban lényeges a **tárgyilagosság:**
 - ✓ **az infekció és a szervdiszfunkció jelen van e,**
 - ✓ **valamint a szervdiszfunkció az infekció következménye e?**
- **Objektív kritériumokra, standardizált metódusokra van szükség a különböző eredmények összehasonlítása érdekében**

When it comes to sepsis, remember
IT'S ABOUT TIME™. Watch for:



TEMPERATURE
higher or lower
than normal

INFECTION
may have signs
and symptoms of
an infection

MENTAL DECLINE
confused, sleepy,
difficult to rouse

EXTREMELY ILL
severe pain,
discomfort,
shortness of breath

If you experience a combination of these symptoms: seek urgent medical care, call 911, or go to the hospital with an advocate. Ask: "Could it be sepsis?"

©2020 Sepsis Alliance

sepsis.org

