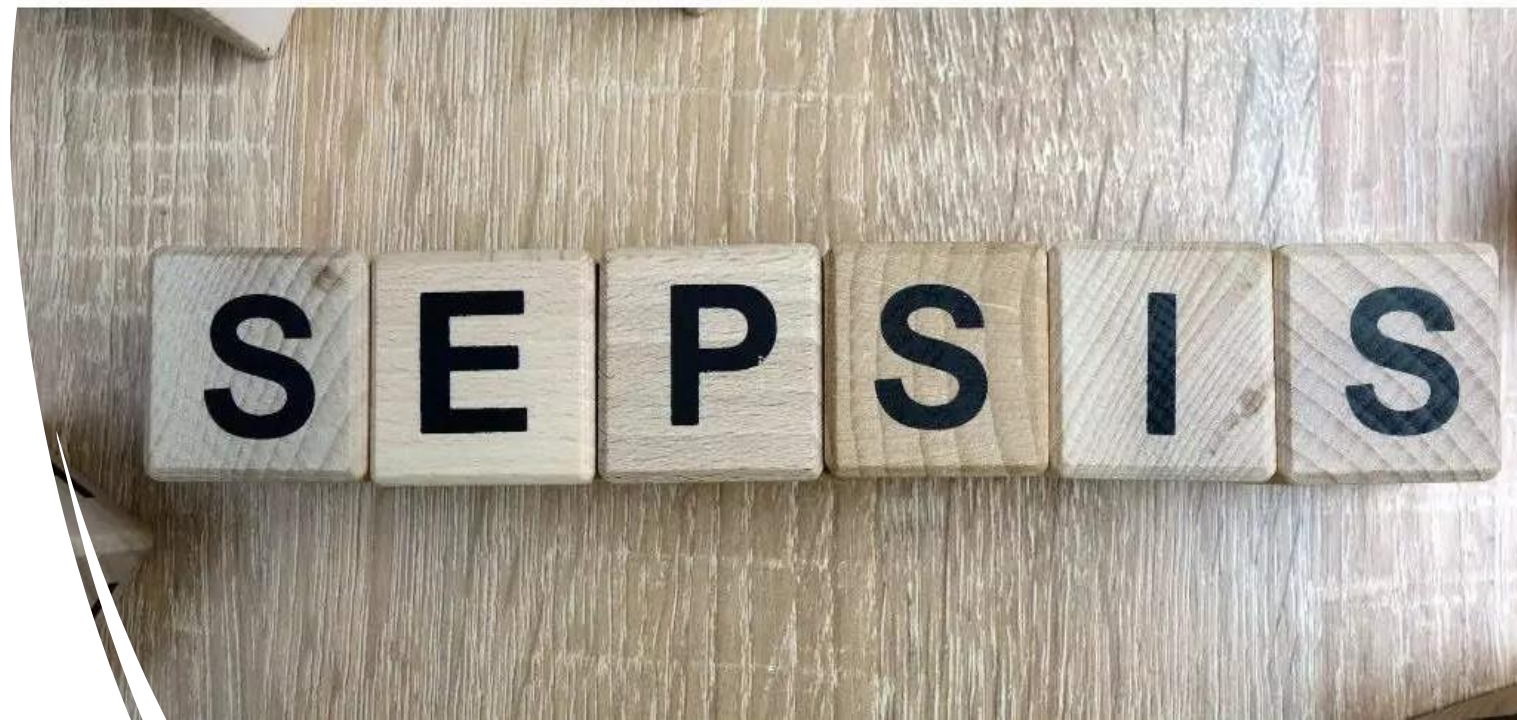


Szeptiszis

Dr. Márton Zsolt
2024. október 12.



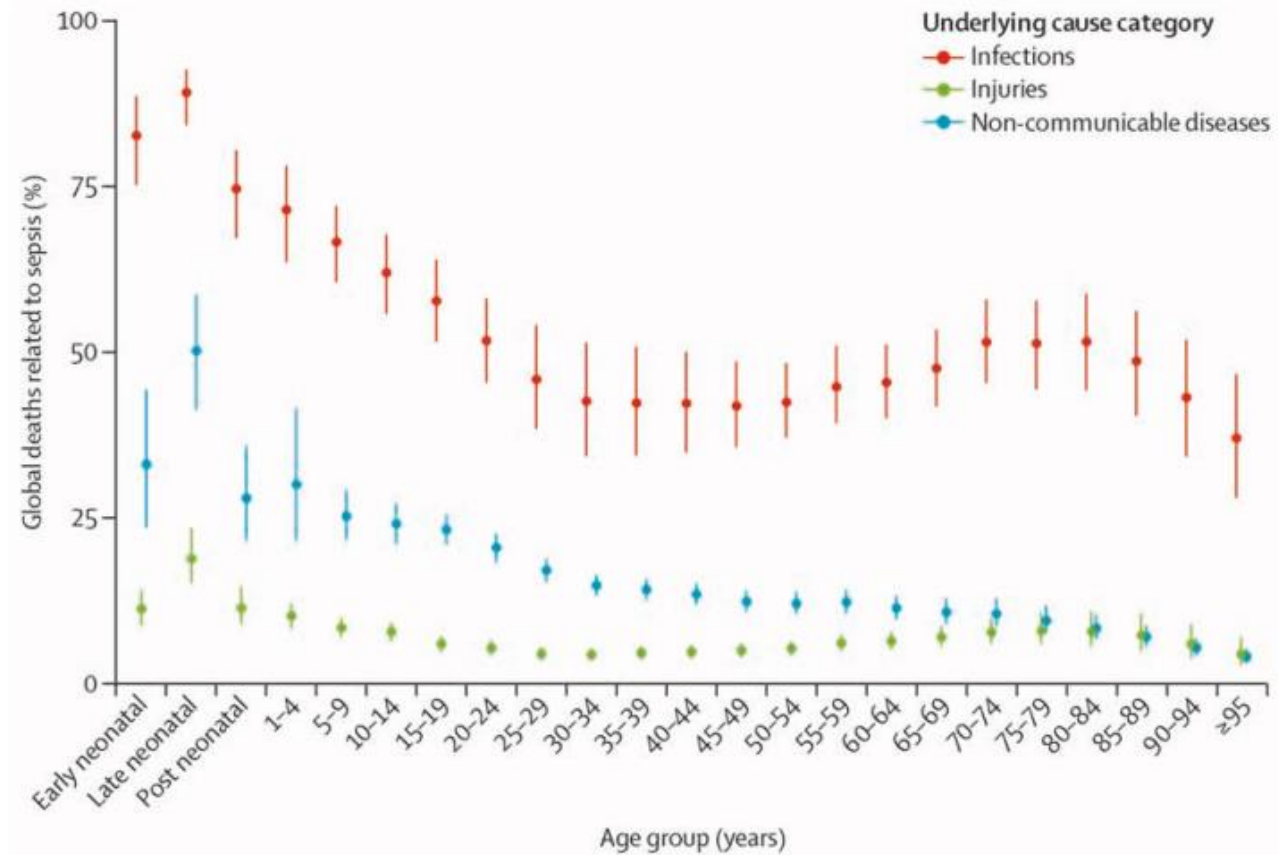
Sepszis jelentősége

- WHO adatai alapján 2017-ben
 - 49 millió embert érintett
 - 11 millió ember haláláért felelős (összhalálozás 20%-a!)
 - A túlélők jelentős hányadában hosszú távú életminőség romlást okoz
 - Kórházi felvételek 6%-a, ITO felvételek 30-40%-a szepszis miatt történik.
 - Szeptikus betegek mortalitása ~27% (2020)
 - ITO ellátásra szoruló szeptikus betegek mortalitása >40%, MODS esetén >60% (2020)
 - A túlélők 40%-a 90 napon belül rehospitalizációra szorul, 30-35%-a egy éven belül meghal.
 - A szeptikus betegek átlagos ellátási költsége ~32 000 \$ / beteg (USA)
 - *Az érintett betegek kb. 20%-a az egészségügyi ellátás szövődményeként kialakult fertőzés miatt válik szeptikussá (ITO 30%).*
 - *Minden 1000 kórházban kezelt beteg közül 15 szeptikussá válik az egészségügyi ellátás szövődményeként.*



Sepszis életkor szerinti előfordulása

Fig. 2.1.3 The percentage of all global deaths (from any cause) related to sepsis in each underlying cause category in 2017, by age group and for both sexes.



Note: Bars represent 95% uncertainty intervals.

Source: Reproduced from reference (4). Published under the CC BY 4.0 licence (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Szeptis – rizikótényezők

TABLE 73.3 Risk Factors for Sepsis

Demographic Factors

Older age (>65 years old)
Male sex
Black race
Nutrition
Vaccination status
Genetic polymorphisms

Environmental Factors

Poor socioeconomic status
Seasonal variation and contacts
Disease outbreaks
Travel

Comorbidities

Diabetes
Chronic obstructive pulmonary disease
Cancer
Chronic renal disease
Chronic liver disease
Human immunodeficiency virus
Use of immunosuppressive agents

Hospital Factors

Duration of hospitalization
Antibiotic resistance
Catheters (e.g., urine catheters, intravenous lines)
Complications of surgery (wound infection, emergency vs. elective surgery)

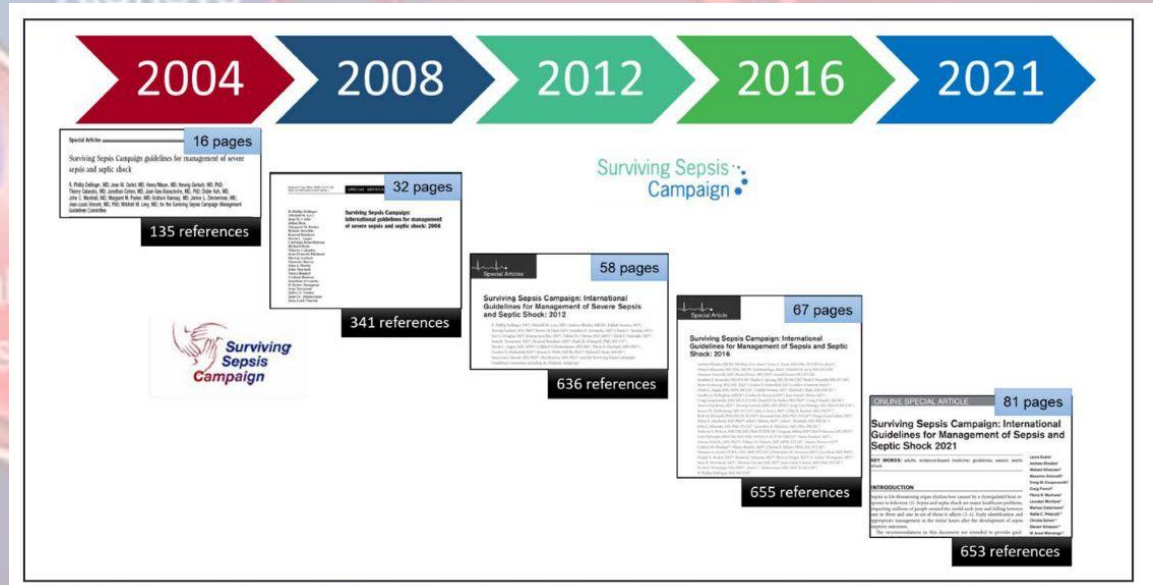
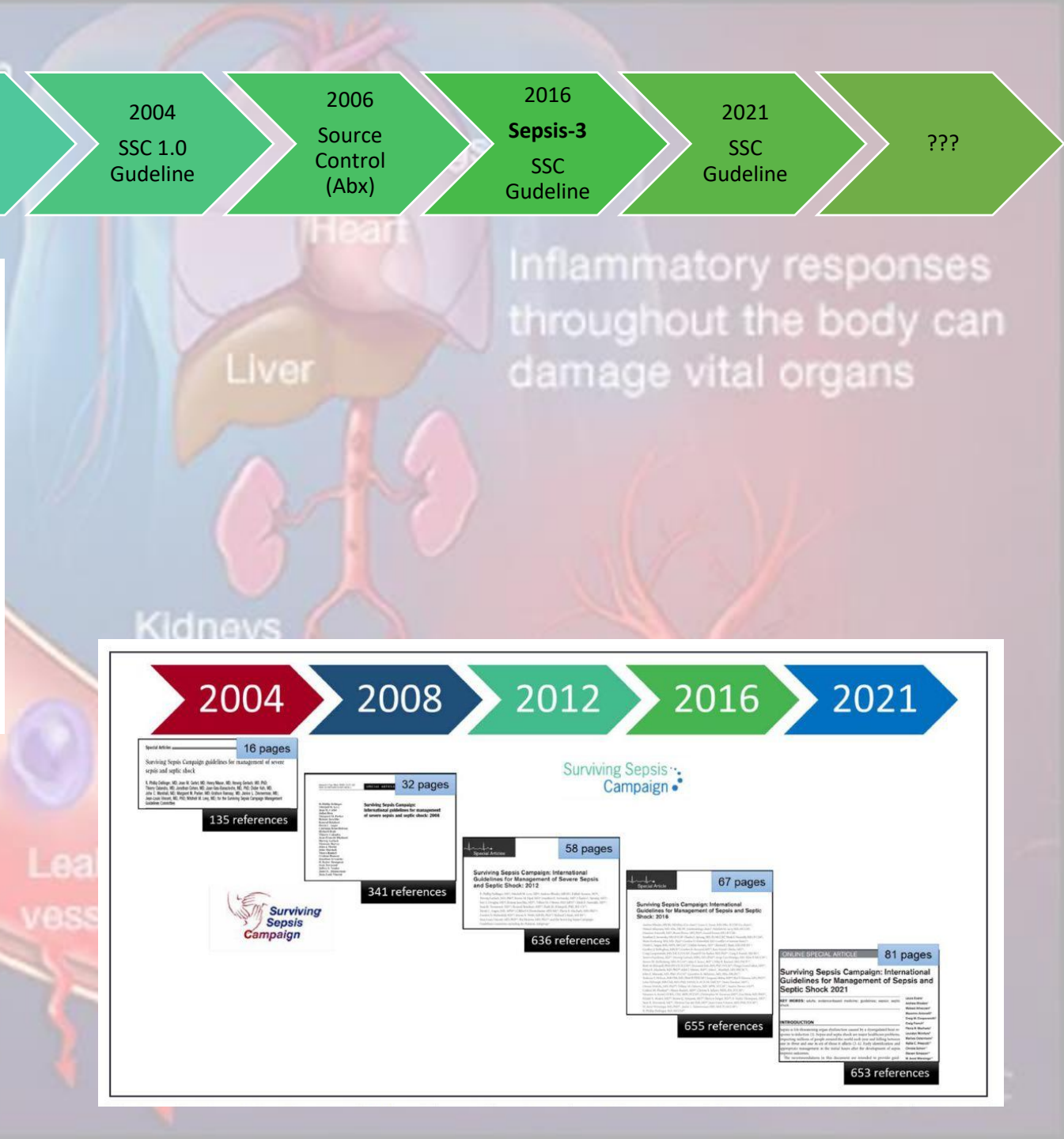
A healthcare professional, likely a nurse or doctor, is shown from the chest up, wearing blue scrubs and a stethoscope. They are holding a red rectangular sign with both hands. The sign has a black background with white text. The text is arranged in three lines: 'DEFINÍCIÓ' in a serif font, 'Sepsis' in a large, stylized, textured font, and 'TÖRTÉNET' in a serif font.

DEFINÍCIÓ
Sepsis
TÖRTÉNET



SEPSIS

Sepsis occurs when chemicals released into the bloodstream to fight an infection trigger inflammatory responses throughout the body.



Szepszis 1-2 definíció (1991, 2001)

SIRS

SZEPSZIS

SÚLYOS SZEPSZIS

SZEPTIKUS SOKK

A szervezett károsító hatással szemben kialakult túlzott védekező reakciója

$38\text{ °C} < \text{Testhő} < 36\text{ °C}$
 $P > 90/\text{min}$

Légzésszám $> 20/\text{min}$ vagy
 $\text{PaCO}_2 < 32\text{ Hgmm}$
 $12\text{ G/l} < \text{WBC} < 4\text{ G/l}$
vagy éretlen alak $> 10\%$
CRP/PCT emelkedés
SeGlukóz $> 7.7\text{ mM}$
ismert diabetes nélkül

$\text{SIRS} \geq 2$

+

infekció

SZEPSZIS

+

célszervi károsodás

hypotensio, hypoperfúzió
hypoxia
tudatzavar
thrombocytopenia
hyperbilirubinaemia
nephropathia
oligoanuria

SÚLYOS SZEPSZIS

+

hypotensio vagy hypoperfúzió*

adekvát folyadékbevitel mellett

*jelei: tudatzavar, oligoanuria, megnyúlt CRT, hűvös bőr

Sepszis 3 definíció (2016)

~~SIRS~~

SZEPSZIS

~~SÚLYOS SZEPSZIS~~

SZEPTIKUS SOKK

~~A szervezett károsító hatással szemben kialakult túlzottan erős válaszreakciója~~

~~38 °C vagy magasabb vagy 36 °C vagy alacsonyabb~~

~~Perifériás pulzus gyengülése~~

~~Légzésszám > 20 /min vagy < 12 /min~~

~~PaCO₂ > 32 mmHg vagy < 32 mmHg~~

~~12 000 WBC/mm³ vagy > 12 000 WBC/mm³~~

~~vagy < 4000 WBC/mm³ vagy < 4000 WBC/mm³~~

~~Procalcitonin (PCT) emelkedése~~

~~Glukóz > 7.7 mmol/l~~

~~ismert diabetes nélkül~~

Életveszélyes szervműködési zavar, mely a szervezet fertőzésre adott kontrolálatlan válaszreakciójának következménye.

Az akut szervműködési zavar a SOFA score alapján (annak akut változása ≥ 2 pont) állapítható meg.

~~SZEPSZIS~~

~~+~~

~~célszervi károsulás~~

~~hypotensió, perfúzió~~

~~hypotermia~~

~~thrombocytopenia~~

~~hyperbilirubinémia~~

~~hepato-renal szindróma~~

~~akut nephropathia~~

~~oligoanuria~~

A sepszisnek azon formája, melyben a keringési és metabolikus eltérések jelentősen növelik a mortalitást:

MAP > 65 Hgmm és/vagy
SeLactat < 2 mM
eléréséhez vazopresszor
adása szükséges adekvát
volumen resuscitatio
ellenére.

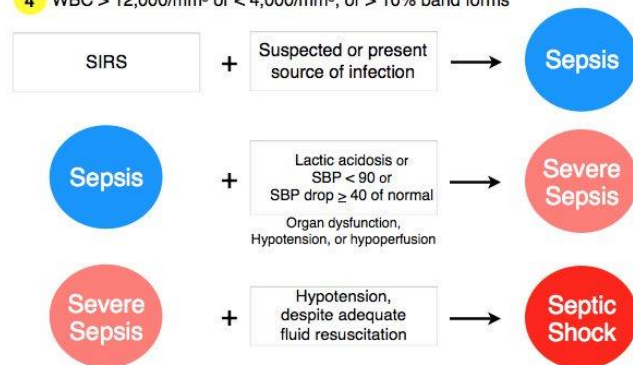
Mi tette indokolttá a változ(tat)ást?

- korábbi definíciók túlzott hangsúlyt fektettek a gyulladásos folyamatra (a szervorientált válasz helyett)
- a SIRS koncepció specificitása túlzottan alacsony

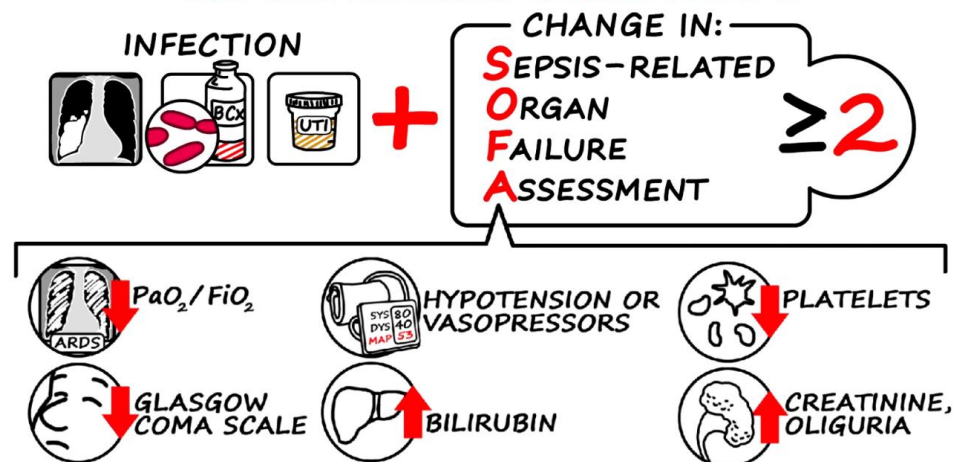
Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)

Two or more of the following criteria

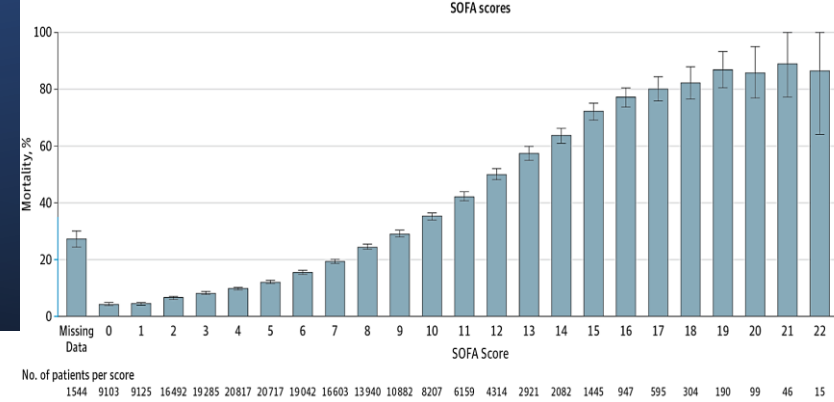
- 1 Heart rate > 90
- 2 Temp > 100.4°F (38°C) or < 96.8°F (36°C)
- 3 Respiratory rate > 20 or PaCO₂ < 32 mm Hg
- 4 WBC > 12,000/mm³ or < 4,000/mm³, or > 10% band forms



SEPSIS CLINICAL CRITERIA



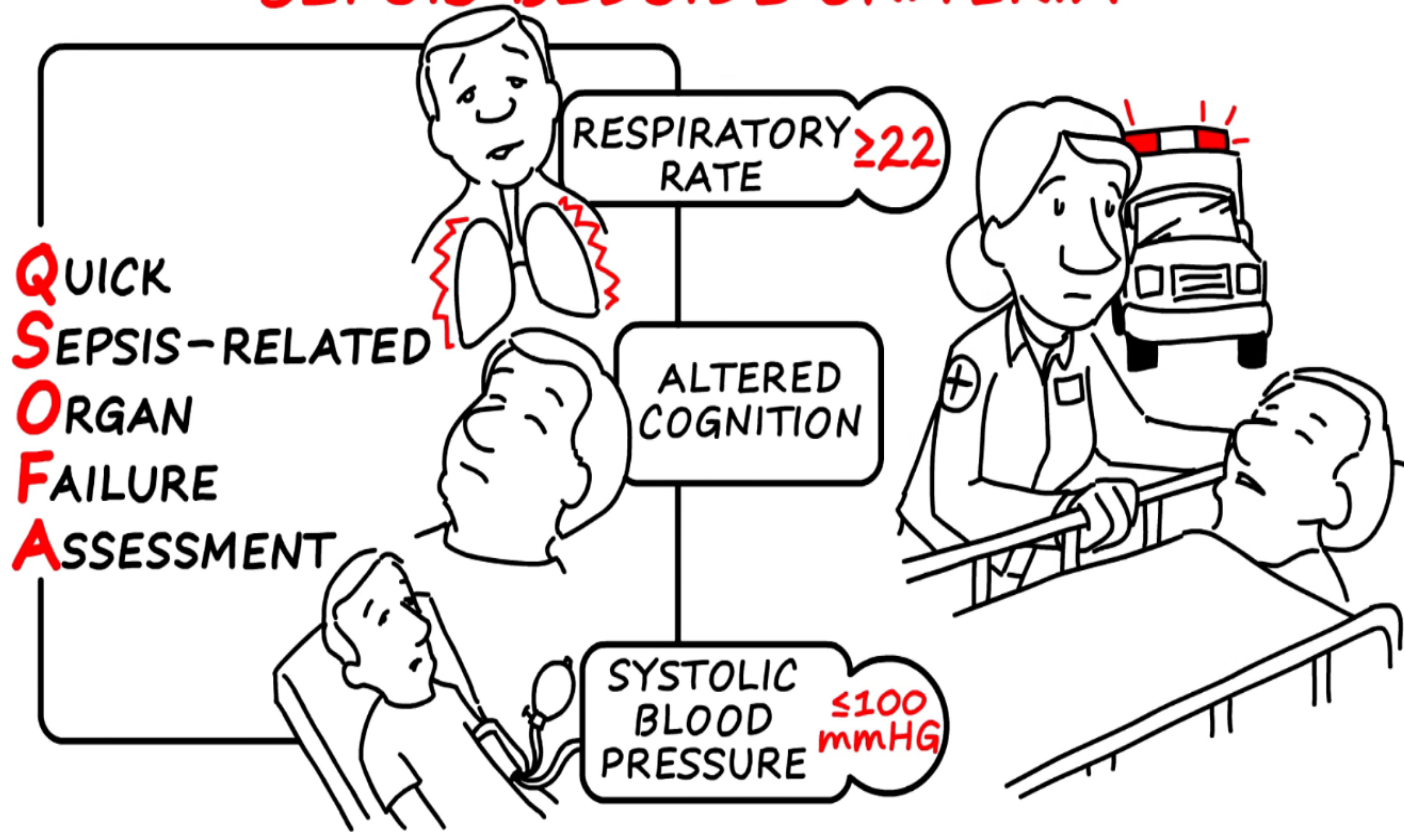
SOFA – Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment Score



SOFA score	Légzés		Keringés		Központi idegrendszer		Vesefunkció		Májfunkció		Véralvadás											
	PaO ₂ /FiO ₂		MAP (Hgmm)		GCS		Kreatinin (μmol/l) (diuresis ml/h)		Bilirubin (μmol/l)		Thrombocyta (G/l)											
0	≥ 400		0		≥ 70		0		15		0		< 110		0		< 20		0		≥ 150	
1	< 400		1		< 70		1		13 - 14		1		110 - 170		1		20 - 32		1		100 - 150	
2	< 300		2		10 - 12		2		171 - 299		2		33 - 101		2		50 - 99					
3	lélegeztetés és < 200		3		NOR ≤ 0.1 μg/kg/min		3		6 - 9		3		300 - 440 (< 20)		3		102 - 204		3		20 - 49	
4	lélegeztetés és < 100		4		NOR > 0.1 μg/kg/min		4		< 6		4		> 440 (< 10)		4		> 204		4		< 20	

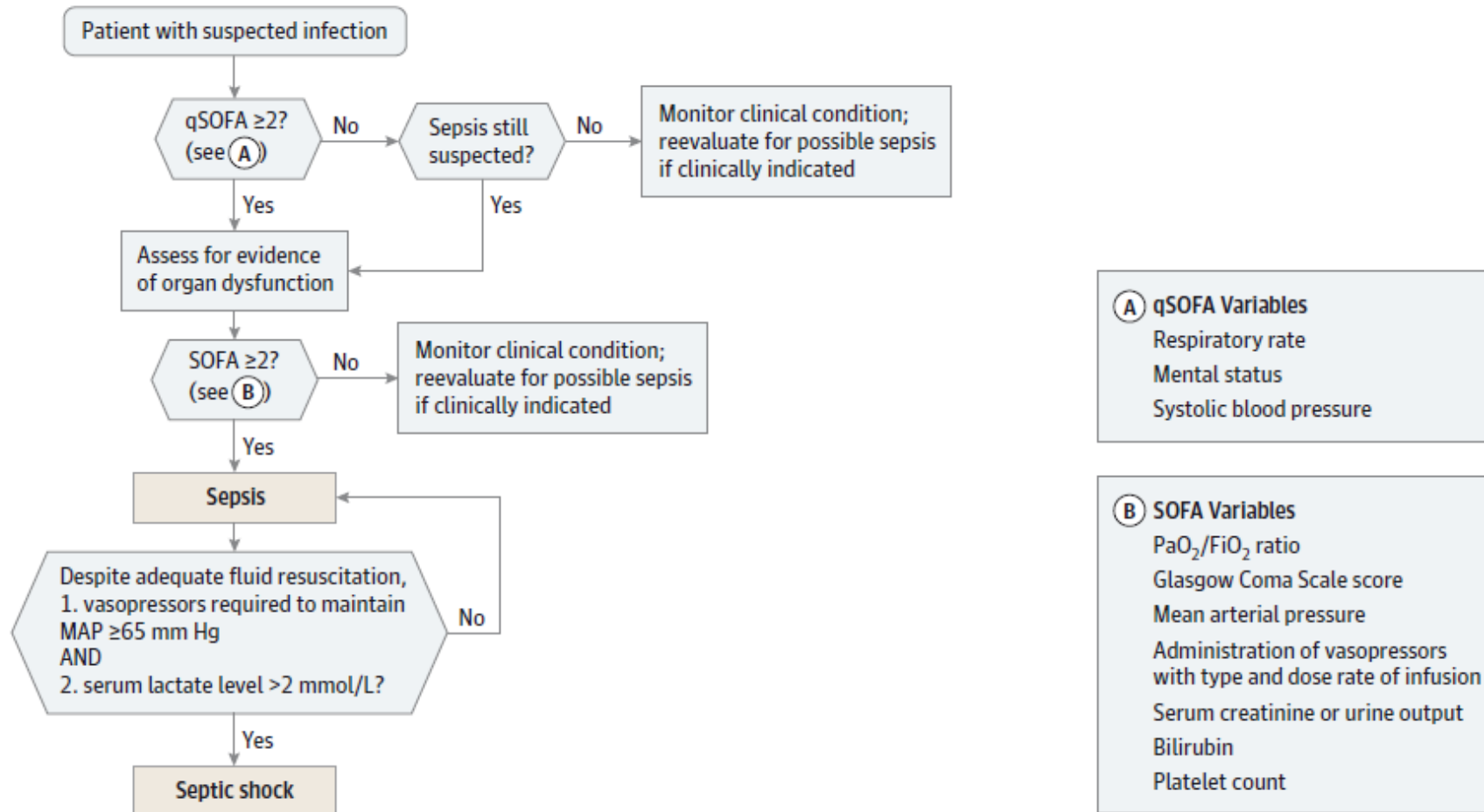
qSOFA – quick Sepsis-Related Organ Failure Assessment Score

SEPSIS BEDSIDE CRITERIA



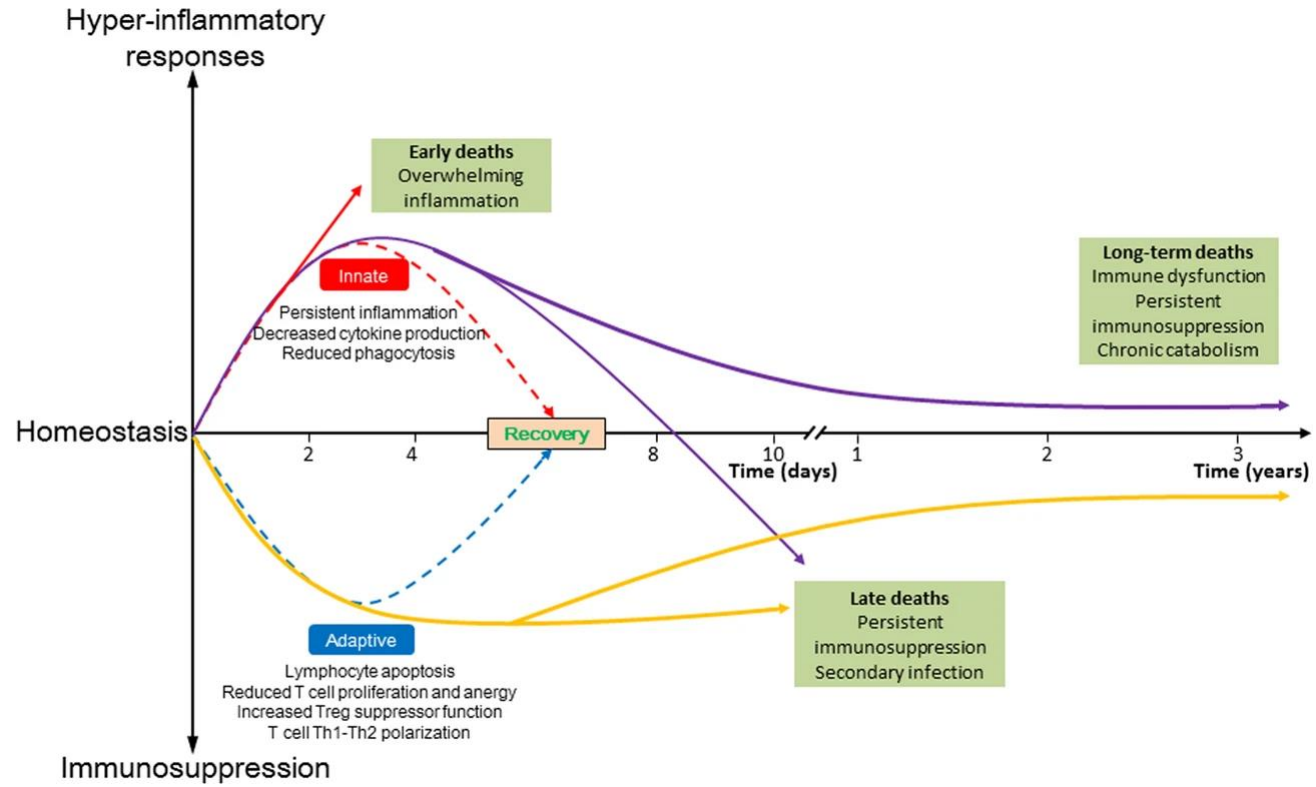
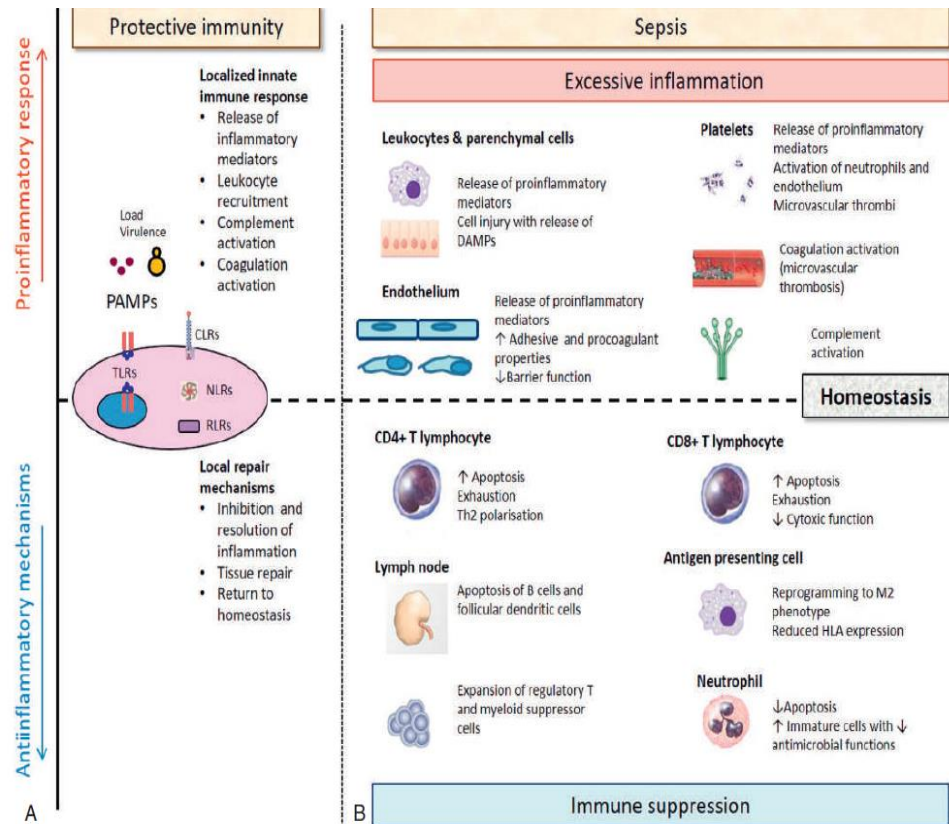
qSOFA score	
Tachypnoe (RR > 22/min)	1
Tudatzavar (GCS ≤ 13)	1
Hypotensio (SBP ≤ 100 /Hgmm)	1
Összesen	≥ 2

Diagnosztikus stratégia feltételezett szepszis esetén



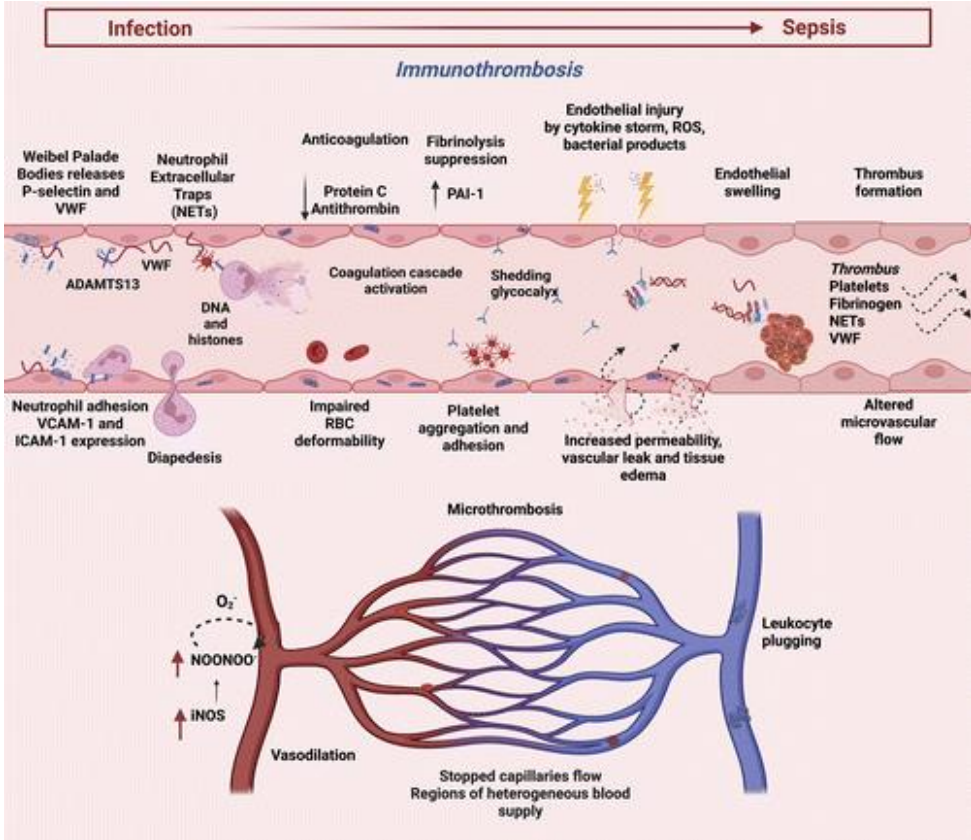
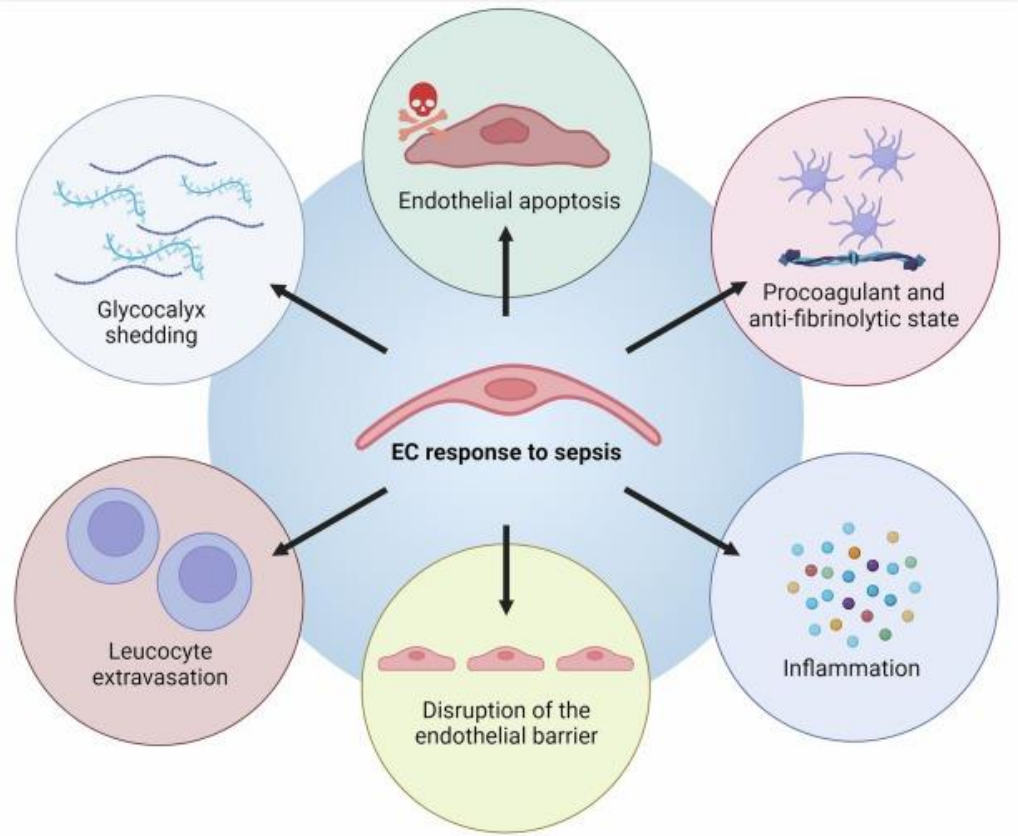
Sepszis pathomechanismus

Proinflammatorikus cytokinek:
tumor necrosis factor (TNF), IL-1 β , IL-6,
IL-12, IL-18, IFN- γ , ROI

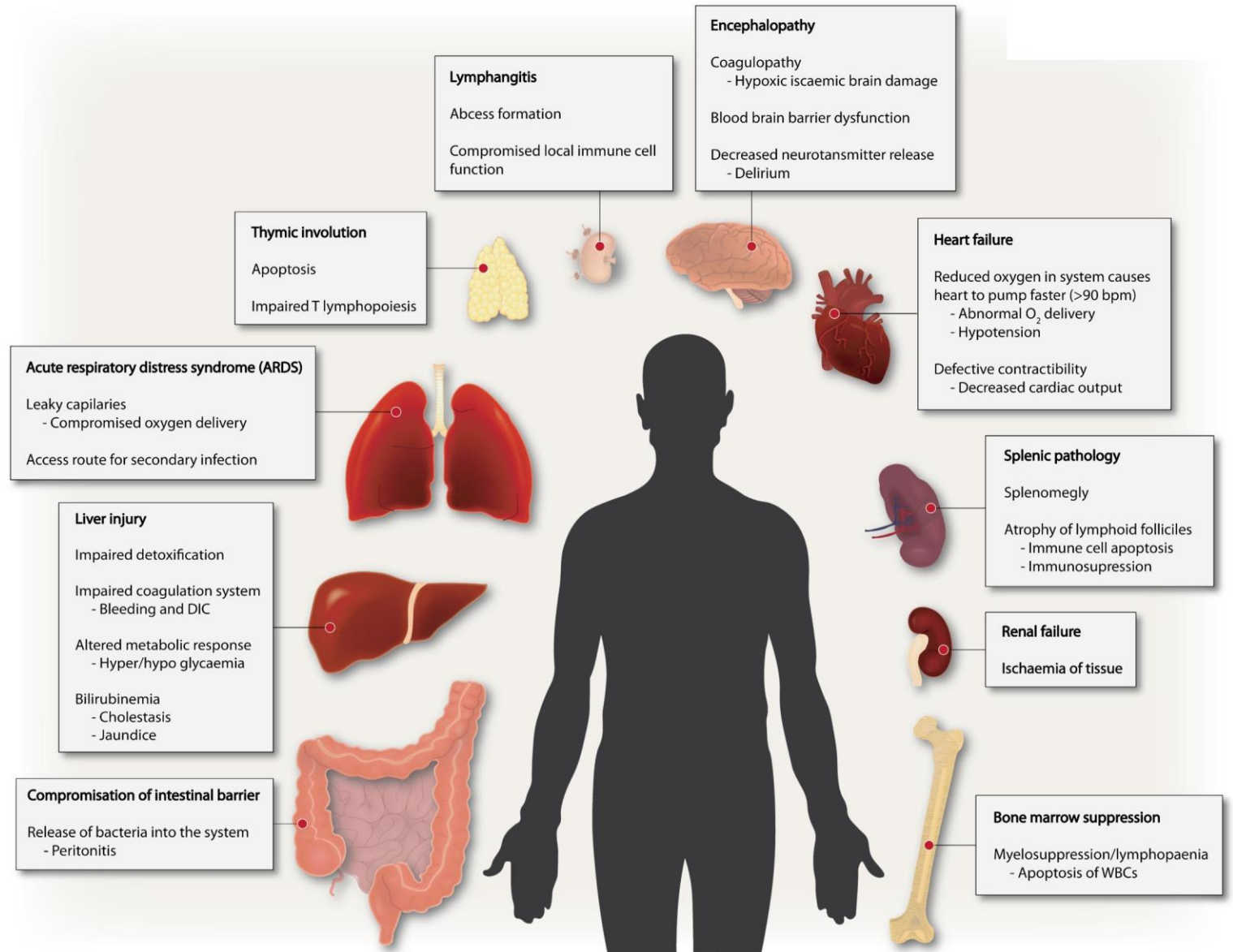


Antiinflammatorikus citokinek
IL4,6,10,11,13,16, TGF- β , NO, leptin

Sepszis pathomechanismus



Sepszis szervrendszeri következmények



Szervrendszer szintű változások

- **Kardiovaszkuláris rendszer**
 - **Makrocirkuláció zavarai**
 - vasoactiv mediátorok (prostaciklinek, NO, ...) → vasodilatatio → keringés redistributio
 - AV shunt-ök megnyílása → magas CO ellenére csökkent szöveti perfúzió
 - érpermeabilitás fokozódása → folyadékki lépés, szöveti ödéma
 - koagulációs rendszer aktiválódása, trombusképződés
 - **Mikrocirkuláció zavarai**
 - endothel diszfunkció, endothel duzzanat, glycocalyx degradációja
 - érpermeabilitás fokozódása → folyadékki lépés, szöveti ödéma okozta kapilláris kompresszió
 - koagulációs rendszer aktiválódása, mikrotrombusok
 - hemorheológiai eltérések: leukocyta adhézio, vörösvérsejt aggregáció, csökkent deformabilitás, trombocita aggregáció
 - **Szívfunkció zavarai**
 - direkt myocardium depresszió (IL-1 β , TNF-a – β -receptorok, NO down-regulációja; C5a mediálta cardiodepresszió)
 - másodlagos szívizom károsodás:
 - toxicus myocardium károsodás (endotoxin, gyógyszerek)
 - myocardium vérátáramlás csökkenése → myocardialis ischaemia
 - Ritmuszavarok
 - ...

Szervrendszer szintű változások

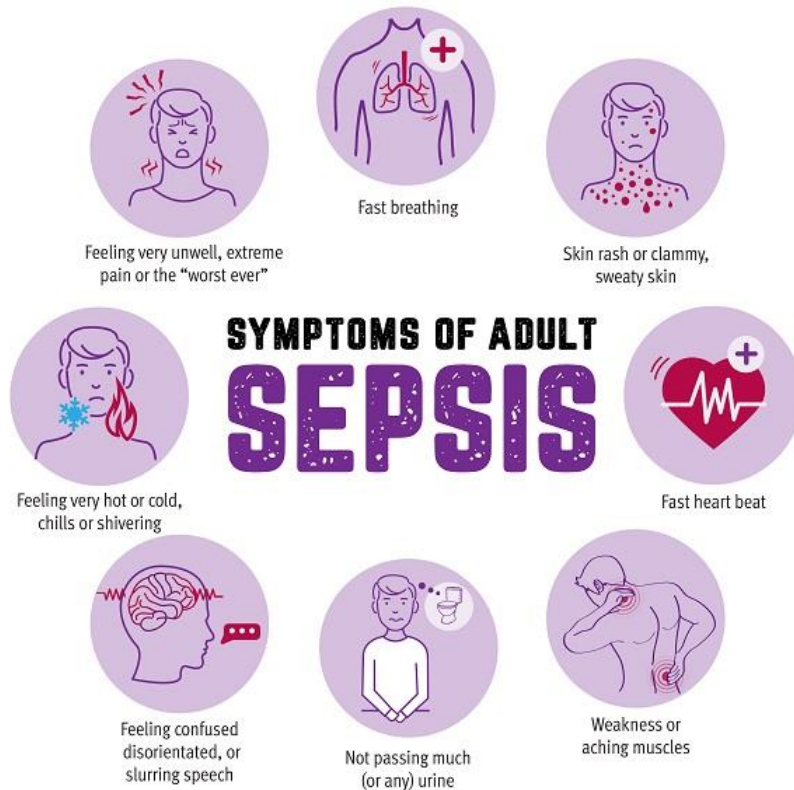
- **Légzőrendszer**
 - endothelkárosodás -> kapilláris permeabilitás nő -> interstitialis és alveolaris oedema → V/Q aránytalanság → ALI/ARDS
 - II. pneumocyták károsodása → surfactant inaktíválása és csökkent termelése → diffúz microatelectasiák
 - FVS, TCT lerakódás, I. pneumocytá károsodás, II pneumocytá hyperplasia → diffúz alveolaris károsodás
- **Vese**
 - ATN: hipoxia, hipoperfúzió, cytokinek (pl. TNF), oxidatív stressz okozta tubularis epithel károsodás
 - glomeruláris áramlás csökkenése: hypotensio, vazokondrikció, endothelkárosodás, kapilláris occlusio
 - endothel leakage – ödema- peritubularis tér nő – tubularis epithel O₂-ellátása romlik – vesén belüli redistribúció – medulla hipoperfúziója (→ ATN, GFR↓)
- **GI-rendszer**
 - bél barrierfunkció károsodása -> bakteriális és endotoxin transzlokáció
 - bél motilitás változása
- **Máj**
 - metabolizmus-elimináció-szintézis zavarai
- **Idegrendszer**
 - vér-agy-gát károsodása – FVS infiltratio, toxikus mediátorok, citoikinek → encephalopathia
 - vegetatív szabályozás zavara – Ach - proinflammatorikus citokintermelés csökken
- **Endokrin rendszer**

Klinikai kép

Függ:

- Infekció eredete
- Kórokozó
- Szervi elégtelenség típusa, súlyossága
- Komorbiditások
- Gyógyszerek
- Terápia kezdetéig eltelt idő hossza

Sepszis – általános tünetek



Korai tünetek:

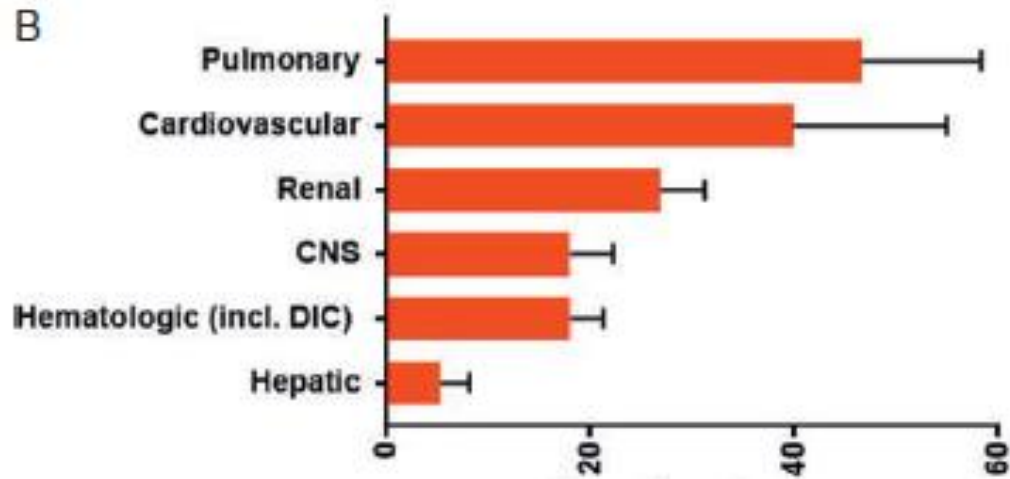
- láz, hypothermia
- gyengeség, hidegrázás
- tachycardia
- tachypnoe

Késői tünetek:

- szédülés, eszméletvesztés
- mentális állapot megváltozása: zavartság, tájékozódási zavar, elmosódott beszéd
- hasmenés, hányinger és hányás
- izomfájdalom
- Légzomj, nehézlégzés
- vizelettermelés csökkenése
- hideg, nyirkos és sápadt vagy foltos bőr

Sepszis – klinikai kép

Infekció + szervi érintettség



MANDELL, DOUGLAS, AND
BENNETT'S PRINCIPLES AND
PRACTICE OF
INFECTIOUS DISEASES, NINTH
EDITION

Red Flags (adults)

Responds only to voice, pain or unresponsive

Systolic blood pressure ≤ 90 mmHg

Heart rate >130 /min

Respiratory rate >25 /min

Needs oxygen to maintain O₂ sat $>92\%$ (88% if COPD)

Non-blanching rash/ mottled/ cyanotic

Has not passed urine in the last 18 hours

Urine output <0.5 ml/kg/hr if catheterised



Sepszis – kezelési stratégia

1. A sepszis gyors felismerése (sepszis/szeptikus sokk)

2. Kezdeti reszuszcitáció: keringési elégtelenség, szöveti hypoperfúzió megszüntetése, vitális funkciók stabilizálása

3. Korai infekció kontroll

- mikrobiológiai mintavételek a kórokozó azonosítására
- sepszis forrásának tisztázása
- megfelelő empirikus antimikrobiális terápia indítása
- sepszis forrás eltávolítása, amennyiben lehetséges

4. Szervpótló, szervtámogató kezelések

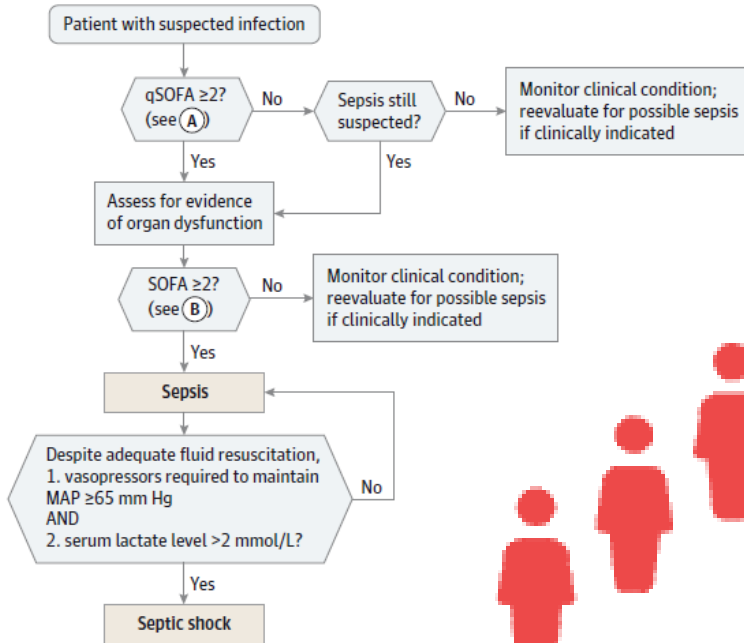
5. Adjuváns terápia

- szteroid mérlegelése
- citokin adsorbens mérlegelése
- immunoglobulin adás mérlegelése
- táplálás és vércukor kontroll
- stressz ulcus profilaxis
- mélyvénás thrombózis profilaxis

6. Monitorozás

Szepszis, szeptikus sokk időbeli felismerés jelentősége

Singer M, The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3), JAMA. 2016;315(8):801-810



**time of hypotension
before therapy**

survival rate

<0.5 hrs

4 in 5 / 80 %

<2 hrs

3 in 5 / 60 %

<5 hrs

2 in 5 / 40 %

<12 hrs

1 in 5 / 20 %

Kezdeti reszuszcitáció (3-6 órán belül)

- **Laktát-szint ellenőrzése: szepszis gyanúja esetén az első órában javasolt**
 - szepszis diagnózishoz nem elég, de segít a prognózis becslésében, szeptikus sokk azonosításában
- **Folyadékterápia: szepszis indukálta hypoperfusio, szeptikus sokk esetén minimum 30 ml/kg kristalloid adása javasolt 3 órán belül (MAP<65 Hgmm, laktát > 4 mmol/l)**
 - mielőbbi elkezdés javasolt, nem halasztható pl. ITO felvételig
 - balanszírozott kristalloid oldatok használata javasolt
 - cél a laktát szint csökkenése, de a laktát önmagában nem elég a szöveti perfúzió ellenőrzésére
 - EGDT (korai cél orientált terápia) helyett inkább protokoll alapú terápia, de ezen belül lehetőség szerint személyre szabott kezelés a „glikokalix resuscitatio” a folyadéktolerancia (fluid tolerance - FT) és a folyadék adott válaszreakció (fluid responsiveness - FR) szerint → ismételt fluid challenge (200-500 ml bolusok adása)
 - veszélye: folyadék-túltöltés - szervműködési zavar (ALI, AHF, AKI, ..), mortalitás növelése
 - lehetőség szerint hemodinamikai monitorozás, elsődlegesen dinamikus paraméterek (PPV, SVV, CVPV, ...), hiányukban statikus paraméterek (CO, GEVI, HR, SVRI, ScvO2), illetve fizikális eltérések követése (CRT, passzív lábemelés teszt) javasolt

Kezdeti reszuszcitáció (3-6 órán belül)

- **Vasopressor terápia javasolt**
 - szeptikus sokk, folyadékra nem reagáló hypotensio esetén mielőbbi elkezdése javasolt
 - amennyiben centrális véna nem áll rendelkezésre perifériás vénán keresztül
 - első választandó noradrenalin
 - nem megfelelő MAP esetén vazopresszin kiegészítés (0,03E/min) javasolt (0,25-0,5 ug/kg/min noradrenalin dózissnál)
 - noradrenalin + vazopressin ellenére nem megfelelő MAP + adrenalin
- **ITO ellátást** igénylő betegek felvétel 6 órán belül történjék meg

Korai infekció kontroll

- **Mikrobiológiai mintavétel**

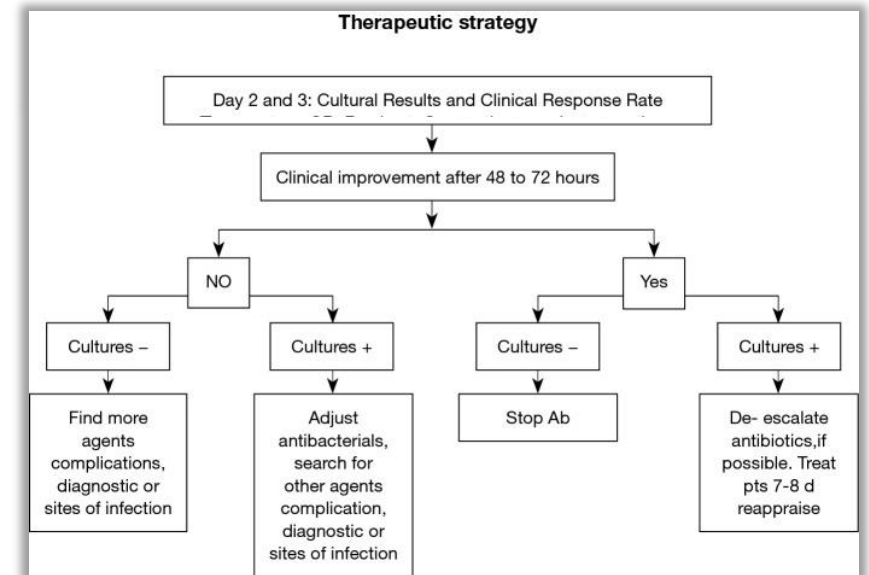
- antibiotikum-indítás előtt, amennyiben ez nem okoz késedelmet a terápia megkezdésében
- legalább két sorozat HC levétele javasolt (egy alkalommal levehető)

- **Antimikrobiális kezelés**

- igazolt, vagy valószínű szepszis, szeptikus sokk esetén azonnal, de max. 1 órán belül
- lehetséges szeptikus sokk esetén azonnal, de max. 1 órán belül
- lehetséges szepszis sokk nélkül: 3 órán belül
- alacsony infekciós valószínűség esetén: szoros monitorozás mellett antibiotikum kerülése
- antimikrobás terápia indítása klinikai kép alapján, nem PCT szerint javasolt (specifitás 79%, szenzitivitás 77%)
- szóba jövő kórokozók ellen hatékony empirikus antimikrobiális kezelés, mely penetrál a szepszisforrásába, intézeti ajánlások, (béta-laktámok - elnyújtott/folyamatos adagolás, karbapenemek, 4. generáció cephalosporinok)
- parenterális adagolás
- magas MRSA rizikó esetén empirikusan MRSA-lefedettség, MDR rizikó esetén 2 Gram-negatívra ható antibiotikum
- Aatifungális kezelés: magas rizikó esetén empirikus kezelés (Echinocandinok, Liposzomális amphotericin B)
- Antivirális kezelés: ??? (Influenza: oseltamivir; CMV: gancyclovir; HSV: acyclovir)

Korai infekció kontroll

- **Infekció forrás eltávolítása - „Ibi pus, ubi evacua”**
 - Infekció forrás, góc gyors felismerése, szanálása 6-12 órán belül
 - legkisebb megterheléssel járó beavatkozás választása, pl. perkután drenázs.
 - ha a góc intravaszkuláris eszköz (kanül, érprotézis, műbillentyű), azonnali csere/eltávolítás
- **Deeszkaláció**
 - naponta szükséges újraértékelni
 - infekció kizárása esetén antimikrobiális szer leállítása
 - ismert érzékenység esetén sürgősen szer leállítása, széles spektrumú szer helyett specifikusabb készítmény alkalmazása
 - infekció forrás adekvát ellátása esetén elhúzódó antibiotikum adás helyett rövidebb terápia javasolt
 - ha a terápia optimális ideje nem meghatározható, az antimikrobiális terápia elhagyása klinikai állapot mellett PCT alapján javasolt



Szervpótló, szervtámogató kezelések

Hemodinamikai ellátás

Folyadékterápia

- balanszírozott krisztalloid, klór-restriktív oldatok használata – alacsonyabb hyperchlor. acid, renalis vasoconstr, cytokinszekérció, AKI, mortalitás
- albumin adása – nagyobb mennyiségű krisztalloid esetén
- keményítő, zselatintartalmú oldatok kerülendők (mortalitás, RRT)

Vazoaktív szerek

- noradrenalin első választandó
- nem megfelelő MAP esetén vazopresszin kiegészítés (0,03E/min) javasolt (0,25-0,5 ug/kg/min noradrenalin dózissnál) – mortalitást csökkentheti
- noradrenalin + vazopressin ellenére nem megfelelő MAP + epinephrin
- terlipressin, selepressin, dopamin nem javasolt

Inotrop szerek

- szeptikus sokk + myocardium diszfunkció + perzisztáló hipoperfúzió adekvát folyadékstátusz és MAP ellenére
 - dobutamin hozzáadása vagy váltás epinephrinre
 - levosimendan nem javasolt

Szervpótló, szervtámogató kezelések

Légzéstámogatás

Non-invazív légzéstámogatás

- O₂ / CO₂ célértékek: konzervatív vs. liberális stratégia ?
- oxigenizáció fenntartására HFNO preferált NIV helyett

Invazív lélegeztetés

- O₂ / CO₂ célértékek: konzervatív vs. liberális stratégia ?
- tüdőprotektív lélegeztetés, légzési térfogat ~6 ml/tskg
- alveolus toborzás
- ARDS-ben alacsonyabb légzési térfogat, magasabb PEEP, limitált paltónyomás
- ARDS-ben javasolt napi min. 12 órás hasra fordított lélegeztetés
- sikertelen konvencionális lélegeztetés esetén V-V ECMO használata javasolt

Adjuváns terápia

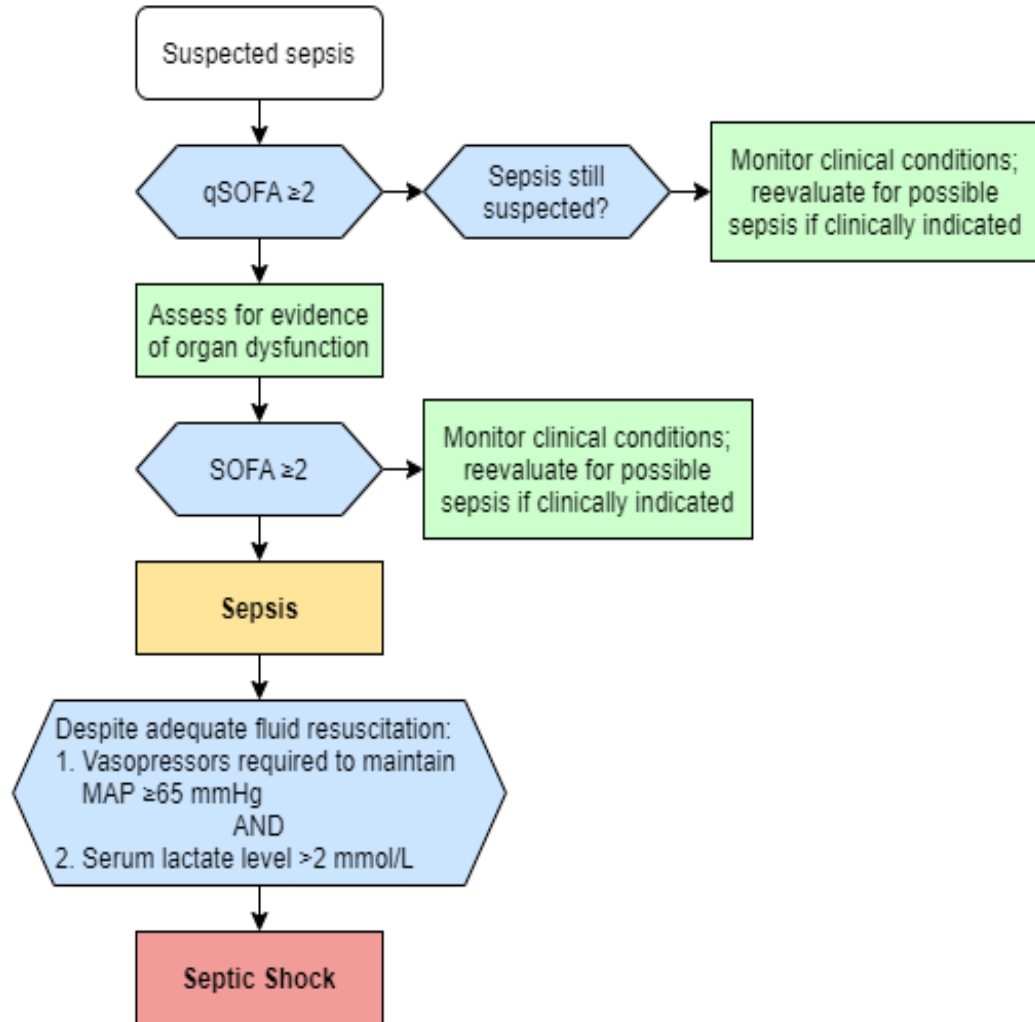
- **Kortikoszteroidok**
 - szeptikus sokk vazopresszor igényel (noradrenalin $>0,25$ ug/kg/min legalább 4 órán át)
 - 200 mg hidrokortizon folyamatos infúzióban vagy 4x50 mg
- **„Vértisztító eljárások”**
 - Polymyxin B hemoperfúzió nem javasolt
 - Cytokin adsorptio ???
- **Vesepótló kezelés**
 - szepszis/szeptikus sokk + AKI + RRT szükséglet – folyamatos / intermittáló
 - instabil betegekben inkább a folyamatos vesepótló kezelés javasolt
- **IVIG**
 - rutinszerűen nem javasolt
- **Vörösvértest-transzfúzió**
 - restriktív transzfúziós stratégia (cél 70g/l, DE – beteg állapota, MI, súlyos hipoxémia, akut vérzés)

Adjuváns terápia

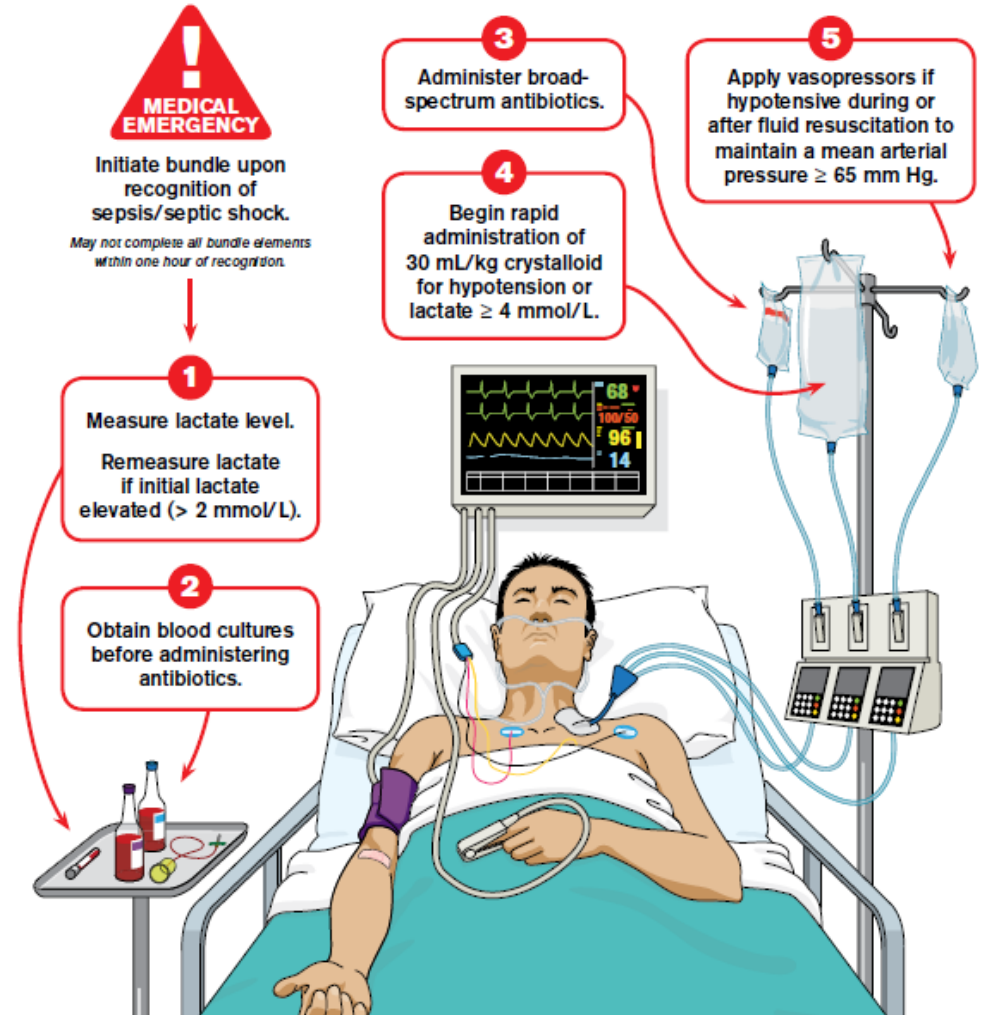
- **Stressz ulcus profilaxis**
 - gastrointestinalis vérzésre hajlamosító rizikófaktor esetén
- **Vénás trombembólia profilaxis**
 - kontraindikáció hiányában javasolt LMWH adása
 - mechanikai módszerek gyógyszeres kezelés mellé(!) nem javasoltak
- **Glikémiás kontroll**
 - inzulin javasolt 10 mmol/l felett
 - cél vércukor 8-10 mmol/l
- **Bikarbonát**
 - szeptikus sokk – hipoperfúzió okozta laktátacidózisban nem javasolt
 - szepszis + metabolikus acidózis ($\text{pH} \leq 7,2$) és AKI (AKIN 2-3) - javasolt
- **Táplálás**
 - korai (72 órán belül) enterális táplálás javasolt

TAKE HOME MESSAGE

Szepszis diagnózis (Sepsis-3)



Szepszis korai ellátás (SSC)



Köszönöm a
figyelmet !

