

Szepszis 2015

Diagnózistól -
kezelés - gyógyulásig

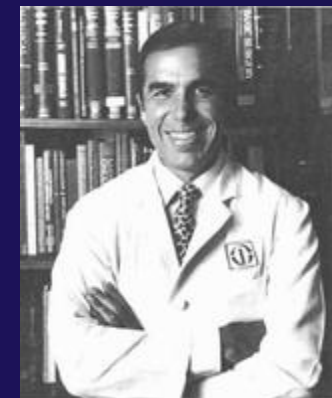


Dr. Marjanek Zsuzsa
Jávorszky Ödön Kórház Vác

„Arany óra”
2015. szeptember 14.

Definició - 1991

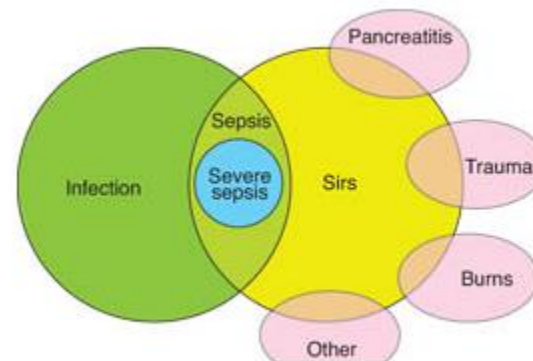
American College of Chest Physicians (ACCP) y la Society of Critical Care Medicine (SCCM),



**Bakteriális invázió // szöveti sérülés
követően a szervezet szisztémás válaszreakciója**

A clinical response arising from a nonspecific insult, including ≥ 2 of the following:

- Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$ or $\leq 36^{\circ}\text{C}$
- HR ≥ 90 beats/min
- Respirations ≥ 20 /min
- WBC count $\geq 12,000/\text{mm}^3$ or $\leq 4,000/\text{mm}^3$ or $>10\%$ immature neutrophils



Chest 1992; 101:1644-55]

szepszis = SIRS + Infekció

Diagnózis

SIRS = 2/4 Temp // HR // RR // WBC

(Súlyos)Szepszis = szepszis + szervi elégtelenség // szöveti hipoperf.

Szeptikus sokk = szepszis indukálta hipotónia vazopresszor támogatás ellenére perfúziós zavar

Infection/
Trauma

SIRS

Sepsis

Severe Sepsis

A clinical response arising from a nonspecific insult, including ≥ 2 of the following:

- Temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$ or $\leq 36^{\circ}\text{C}$
- HR ≥ 90 beats/min
- Respirations ≥ 20 /min
- WBC count $\geq 12,000/\text{mm}^3$ or $\leq 4,000/\text{mm}^3$ or $>10\%$ immature neutrophils

SIRS with a presumed or confirmed infectious process

SIRS = Systemic Inflammator

Sepsis with ≥ 1 sign of organ failure

Cardiovascular (refractory hypotension)

Renal

Respiratory

Hepatic

Hematologic

CNS

Metabolic acidosis

Shock

In 2001, an International Sepsis Definition Conference

ESICM - Barcelona 2002

Surviving Sepsis Campaign



Barcelona Declaration

A szepszis mortalitását 25%-l csökkenteni

I fázis - oktatás

patofiziológiai alapok

II. fázis Kezelés guideline

- Nemzetközi konszenzus a szepszis kezelésében

III. fázis - kontroll

Sepsis Definition Conference

Barcelona 2002

Sepsis Campaign



Mikrobiológiai vizsgálatok

Laboratóriumi paraméterek

Vér-, véralvadás

vese-májfunkció

ionogram

Gyulladásos paraméterek

vérgáz értékek

Oxygenizációs paraméterek

Szív-funkciós vizsgálatok

Hemodinamikai paraméterek

statikus

dinamikus

Vizelete ürités vizsgálata

patofiziológiai alap

II. fázis Kezelés guideline

- Nemzetközi konszenzus

III. fázis - kontroll

Source kontroll

Antibiotikus kezelés

Folyadékreszuszcitáció

Vazopresszor kezelés

Inotrop kezelés

Szteroid alkalmazása

aktivált Protein C

Transzfuzió

Oxygenizáció biztosítása, Lélegeztetés

Hasonfekvő helyzet

Szedáció

Fájdalomcsillapítás

Vesepótló kezelés

Glukóz kontroll

Trombózis profilaxis

Stressz ulcus profilaxis

Sepsis Resuscitation Bundle

(To be accomplished as soon as possible and scored over the first 6 hours):

1. Measure serum lactate.
2. Obtain blood cultures prior to antibiotic administration.
3. From the time of presentation, administer broad-spectrum antibiotics within 3 hours for ED admissions and 1 hour for non-ED ICU admissions.
4. In the event of hypotension and/or lactate > 36 mg/dL:
 - a) Deliver an initial minimum of 20 mL/kg of crystalloid (or colloid equivalent).
 - b) Apply vasopressors for hypotension that does not respond to initial fluid resuscitation to maintain mean arterial pressure (MAP) > 65 mm Hg.
5. In the event of persistent hypotension despite fluid resuscitation (septic shock) and/or lactate > 4 mmol/L (36 mg/dL):
 - a) Achieve central venous pressure (CVP) of > 8 - 12mmHg.
 - b) Achieve central venous oxygen saturation (ScvO₂) of > 70%.

Sepsis Management Bundle

(To be accomplished as soon as possible and scored over the first 24 hours):

1. Administer low-dose steroids for septic shock in accordance with a standardized ICU policy.
2. Administer drotrecogin alfa (activated) in accordance with a standardized ICU policy.
3. Glucose control maintained above lower limit of normal, but < 150 mg/dl.
4. Maintain inspiratory plateau pressures at < 30 cm H₂O for mechanically ventilated patients.

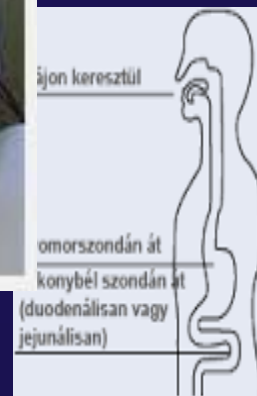


veztetés

Kezelés



Antibiotikumok
és
antibiotikum-rezisztencia



Source kontroll

Sebészi feltárás
Antibiotikus kezelés

Keringés stabilizálása
Hemodinamikai kontroll

Folyadékterápia
Vazopresszor // inotróp
kezelés

Szöveti oxigenizáció bizt.

Respiráció
invazív // non invazív

Szerv-pótló kezelés

Folyamatos // intermittáló

Szedativum, fájdalomcsillapítás

Trombózis profilaxis
Stressz ulkusz kezelés
Enterális táplálás

Intensive Care Med (2014) 40:1623–1633
DOI 10.1007/s00134-014-3496-0

ORIGINAL

Mitchell M. Levy
Andrew Rhodes
Gary S. Phillips
Sean R. Townsend
Christa A. Schorr
Richard Beale
Tiffany Osborn
Stanley Lemeshow
Jean-Daniel Chiche
Antonio Artigas
R. Phillip Dellinger

**Surviving Sepsis Campaign: association
between performance metrics and outcomes
in a 7.5-year study**

Source kontroll

Sebészi feltárás
Antibiotikus kezelés

Keringés stabilizálása
Hemodinamikai kontroll

Folyadékterhelés
Vaszkuláris // inotróp

Szöveti oxigenizáció biztosítása

Respiráció
invazív // non invazív

Szerv-pótló kezelés

Folyamatos // intermittáló

Szedatívum, fájdalomcsillapítás

Trombózis profilaxis
Stressz ulkusz kezelés
Enterális táplálás

Sepszis kezelése

Intensive Care Med (2014) 40:1623–1633
DOI 10.1007/s00134-014-3496-0

ORIGINAL

Mitchell M. Levy
Andrew Rhodes
Gary S. Phillips
Sean R. Townsend
Christa A. Schorr
Richard Beale
Tiffany Osborn
Stanley Lemeshow
Jean-Daniel Chiche
Antonio Artigas
R. Phillip Dellinger

**Surviving Sepsis Campaign: association
between performance metrics and outcomes
in a 7.5-year study**

Surviving Sepsis — Practice Guidelines, Marketing Campaigns, and Eli Lilly

Peter Q. Eichacker, M.D., Charles Natanson, M.D., and Robert L. Danner, M.D.
N Engl J Med 2006; 355:1640-1642 | October 19, 2006 | DOI: 10.1056/NEJMp068197

San Francisco 2006

This article has no abstract; the first 100 words appear below.

MEDIA IN THIS ARTICLE

Special Article

Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008

R. Phillip Dellinger, MD; Mitchell M. Levy, MD; Jean M. Carlet, MD; Julian Blon, MD; Margaret M. Parker, MD; Roman Jaeschke, MD; Konrad Reinhart, MD; Derek C. Angus, MD, MPH; Christian Brun-Buisson, MD; Richard Beale, MD; Thierry Calandra, MD, PhD; Jean-Francois Dhainaut, MD; Herwig Gerlach, MD; Maureen Harvey, RN; John J. Marini, MD; John Marshall, MD; Marco Ranieri, MD; Graham Ramsay, MD; Jonathan Sevransky, MD; B. Taylor Thompson, MD; Sean Townsend, MD; Jeffrey S. Vender, MD; Janice L. Zimmerman, MD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD for the International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee

Barcelona 2008



Miami 2010

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012

R. Phillip Dellinger, MD¹; Mitchell M. Levy, MD²; Andrew Rhodes, MB BS³; Djillali Annane, Herwig Gerlach, MD, PhD⁴; Steven M. Opal, MD⁵; Jonathan E. Sevransky, MD⁶; Charles L. Sprung, MD⁷; Ivor S. Douglas, MD⁸; Roman Jaeschke, MD¹⁰; Tiffany M. Osborn, MD, MPH¹¹; Mark E. Nunnally, MD¹²; Sean R. Townsend, MD¹³; Konrad Reinhart, MD¹⁴; Ruth M. Kleinpell, PhD, RN, CCS¹⁵.

2012

Derek C
Gordon
Jean-L
Guideli

Intensive Care Med (2014) 49:1623–1633
DOI 10.1007/s00134-014-3496-0

ORIGINAL

Mitchell M. Levy
Andrew Rhodes
Gary S. Phillips
Sean R. Townsend
Christa A. Schorr
Richard Beale
Tiffany Osborn
Stanley Lemeshow
Jean-Daniel Chiche
Antonio Artigas
R. Phillip Dellinger

Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study

2014

Alacsony dózisú steroid ??

Aktivált protein C NE

Vércukor < 8,3 mmol/l NE

Szelén alkalmazása NE

Immunglobulin alkalmazása ??

FFP alkalmazása NE

Folyadék-reszuszitáció HAES NE

HA ??

Liberális folyadékterápia NE

Dopamin folyamatos kis dózisban NE

CVP 8 - 12 Hgmm NEM

MAP > 65 Hgmm NEM

ScvO2 70 - 65 % NEM

Vesepótló kezelés folyamatos // intermittáló ??

PAC rutin alkalmazása NE

Stressz ulkusz profilaxis - csak fok. riziko esetén

Szedativum - csak minimális mennyiségben

Táplálás

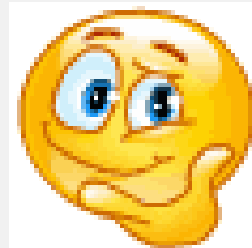
- glutamin NE!

- immuntáplálás NE

- Magas kalória-bevitel NE



Kérdéseink



Mortalitás alakulása 2001 óta

A beteg halála
a 2. szeptikus shub következménye

Azonos kezelési metódika -
- különböző kimenetel

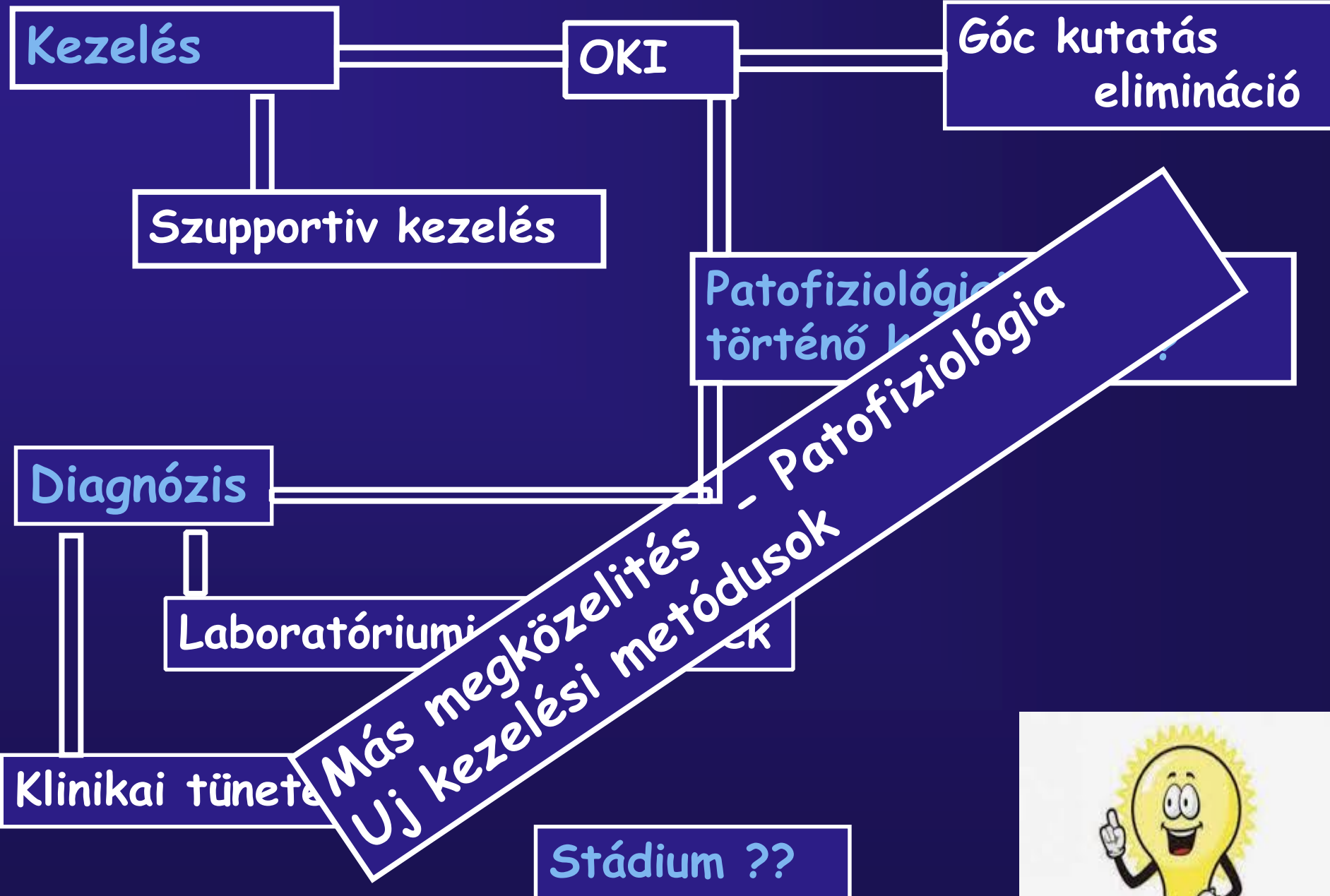
Különböző a betegség időbeli lefolyása

Idős betegek gyakoribb megbetegedése

Eredménytelen gyógyszervizsgálatok



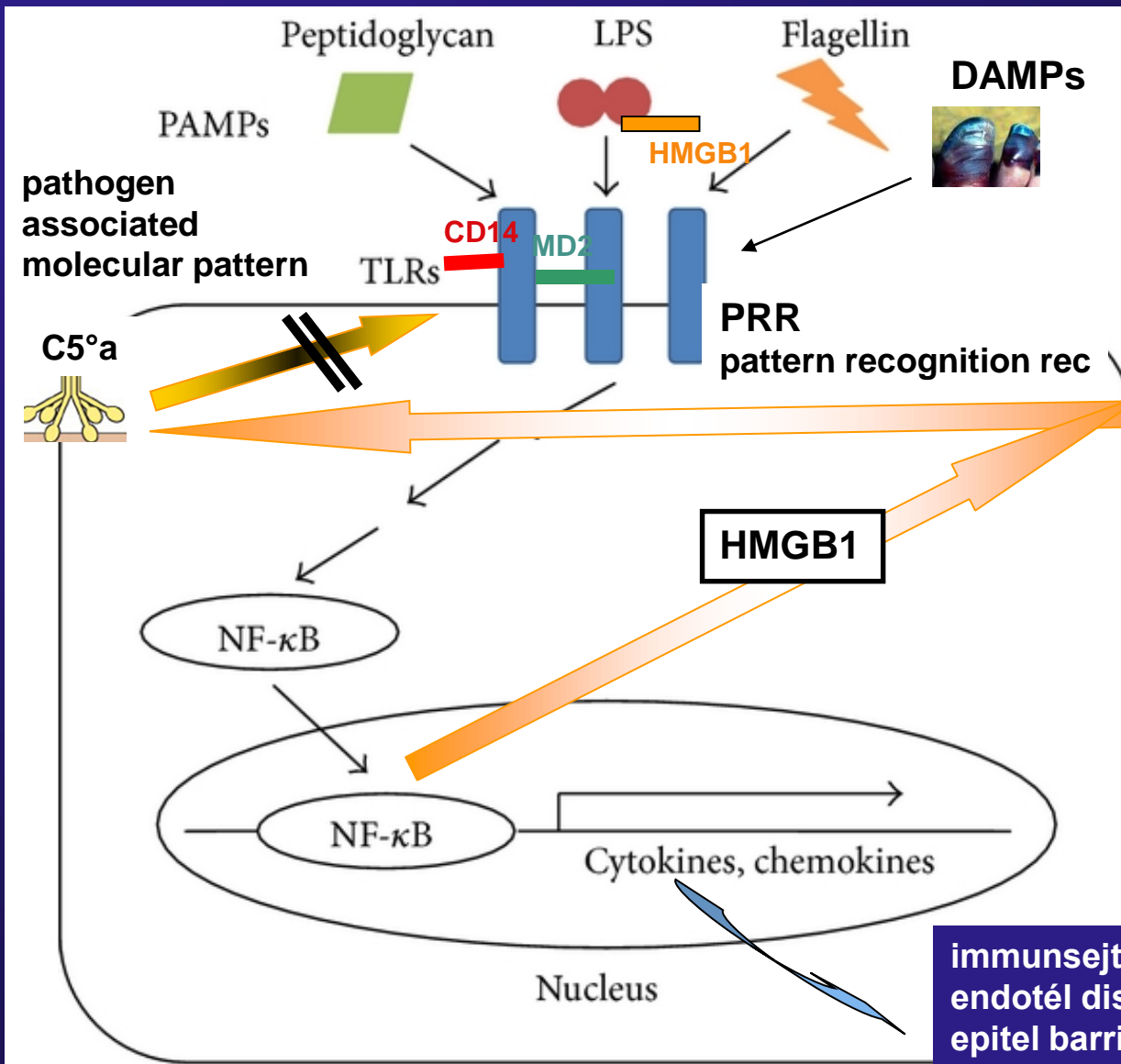




Más megközelítés - Patofiziológia
Új kezelési módszerek



Patofiziológia



Proinflam. citokinek
TNF-alfa
IL 1,6,12,
IFN-gamma
MIF

Antiinflam citokinek
IL- 4, 10
TGF-béta
IL-4

immunsejtek migrációja a lokusz felé
endotél diszfunkció
epitel barrier diszfunkció

Proinflam. citokinek

TNF-alfa

IL 1,6,12,

IFN-gamma

MIF

Granulocyta

Monocita

Lymphocyta

Endothel sejt

aktiválás,

Gyulladásos

mediátorok

felszabadulása

cytokin termelése,
adhéziós molekulák
expresszója,
Fehérvérsejtek
adhéziója
az endothelhez

iNOS expressziója

Aktiválás

Makrofágok

T sejtek

Egyéb citokinek felszabadulását seg.

TLR4 upregulációja

Akt makrofágok apoptózisát gátol

endogén szteroid anti-infl. hatását gátol

szepszis akut szakában káros !

klinikai tünetek

Láz

Ödéma

hipotónia

trombózis készség fok.

Láz

koagulációs rendszer aktiválása

Tsejt, B sejt aktiváció

Mediators of Inflammation Volume 2013 (2013),

Immun

szuppresszió

Gátol:

ag presentáció

fagocitózis gátlás

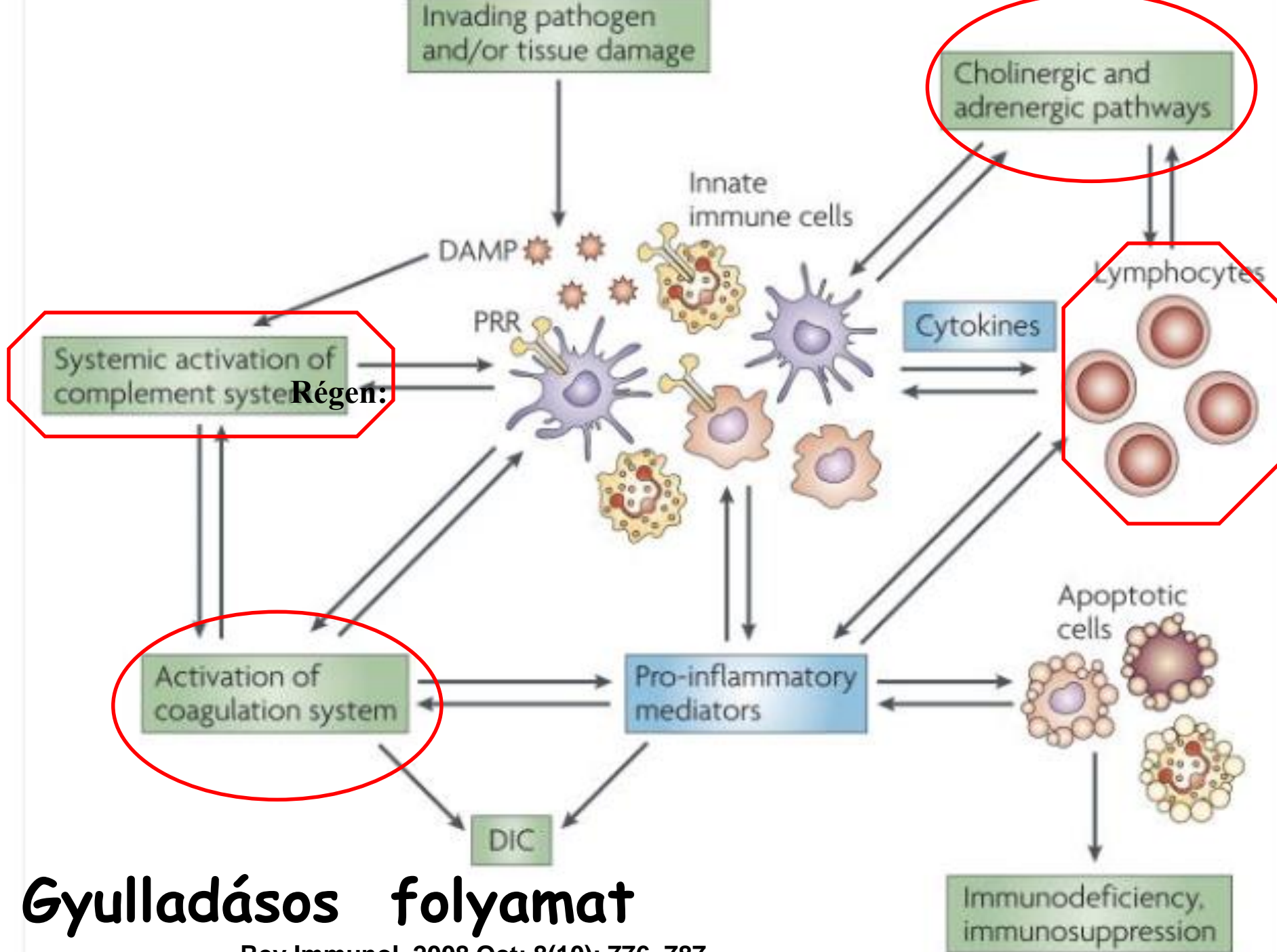
T lymphociták működése

T lymph differenciálódás

Antiinlf. citokinek

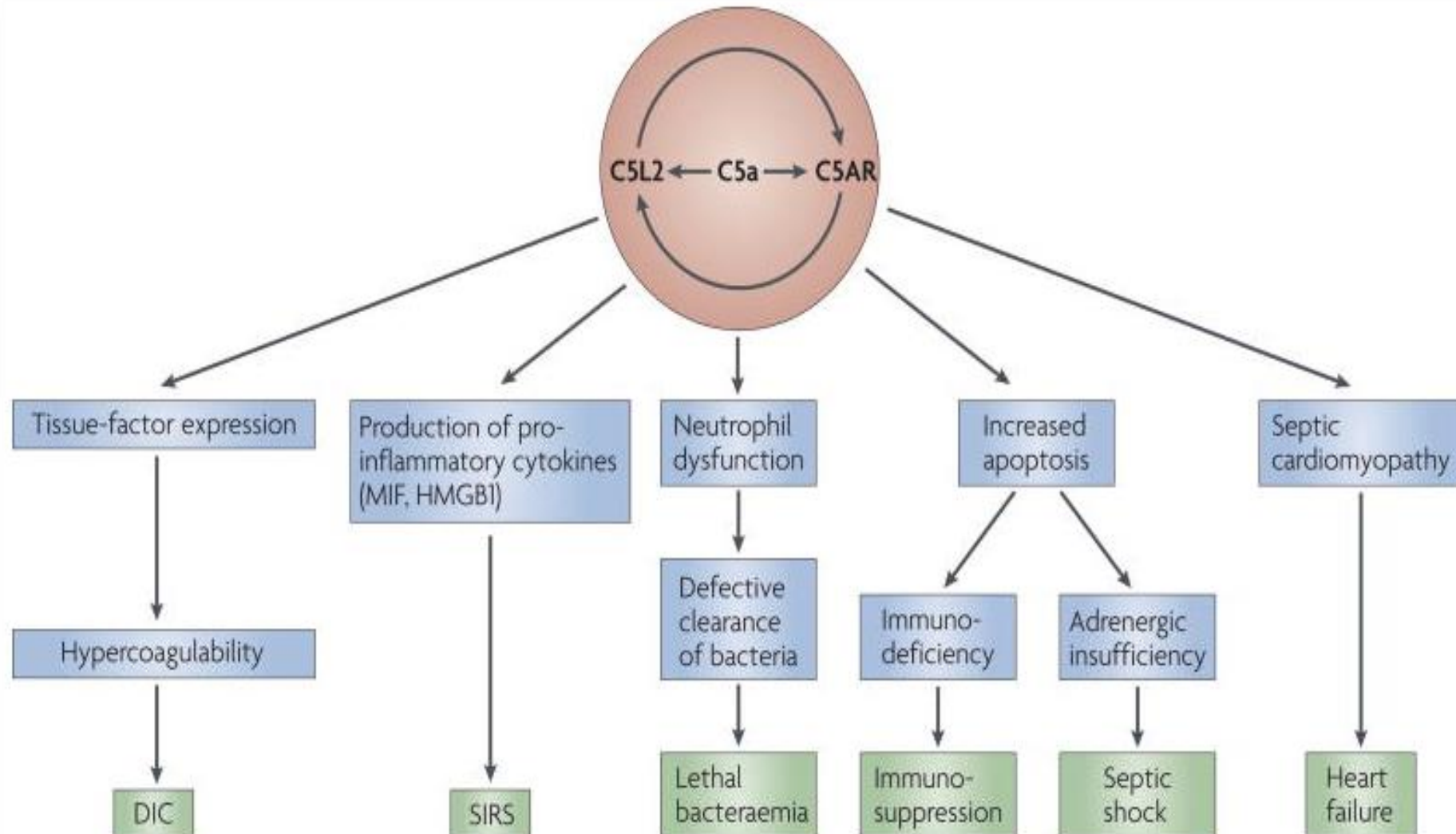
IL 10,4,

TGF-béta

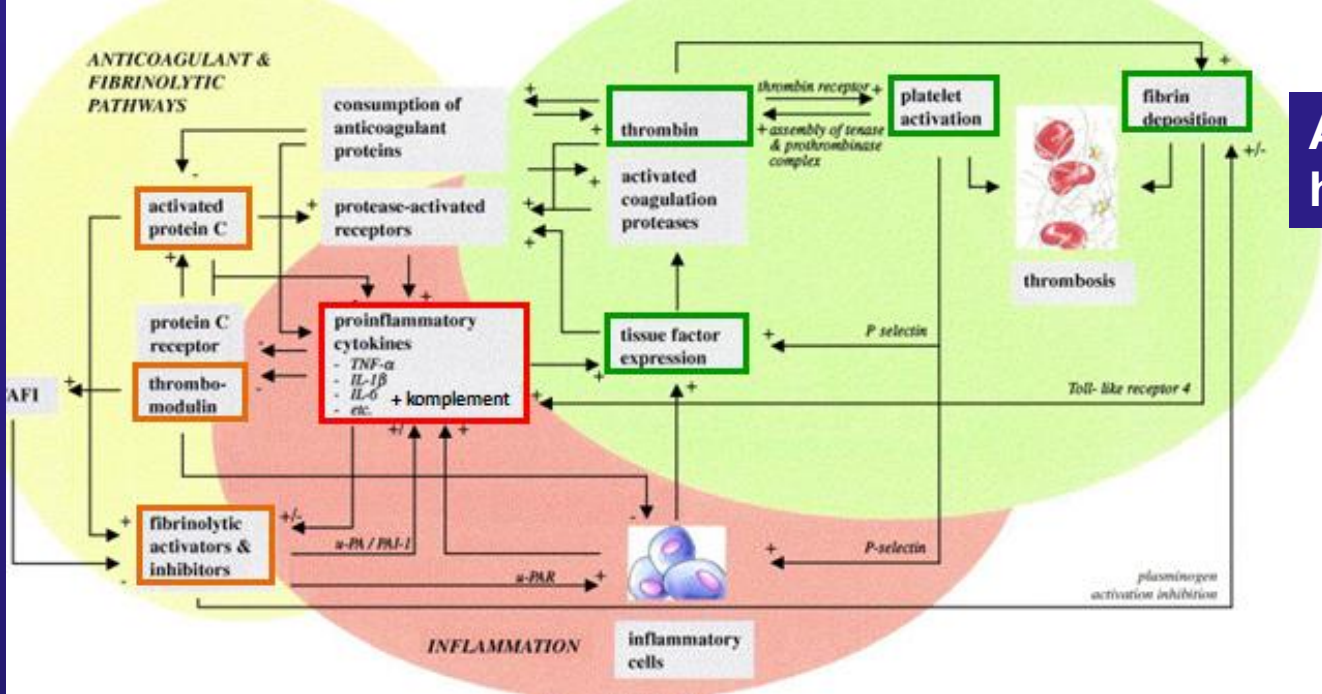


Gyulladásos folyamat

C5a központi szerepe

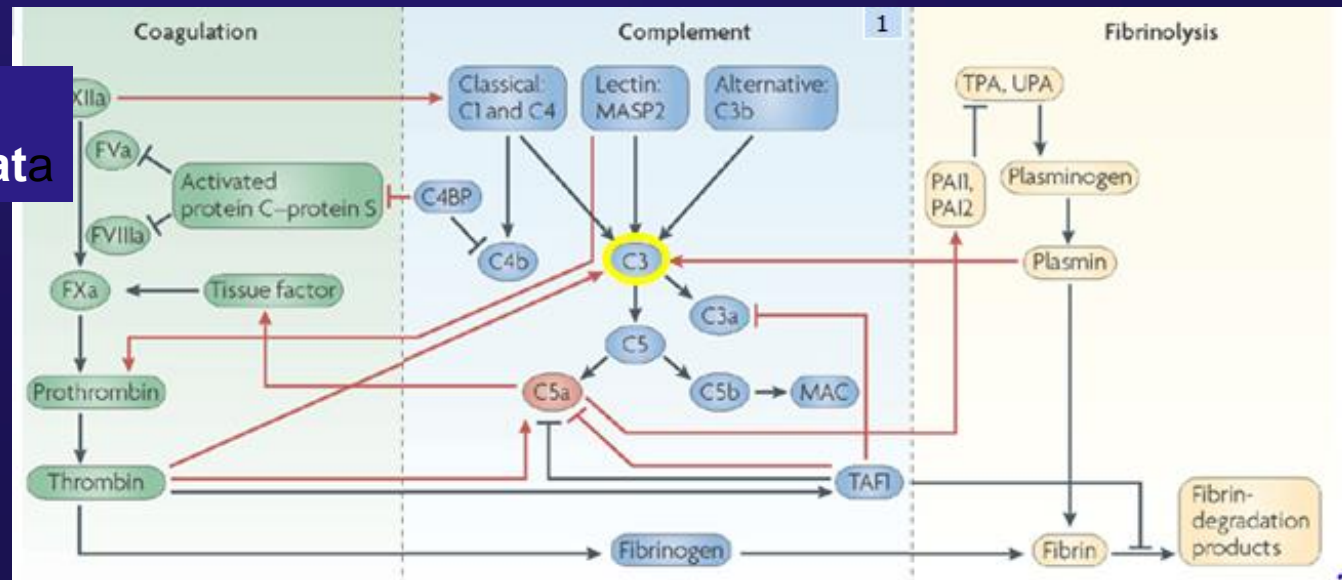


Az inflammáció és a hemosztázis kapcsolata



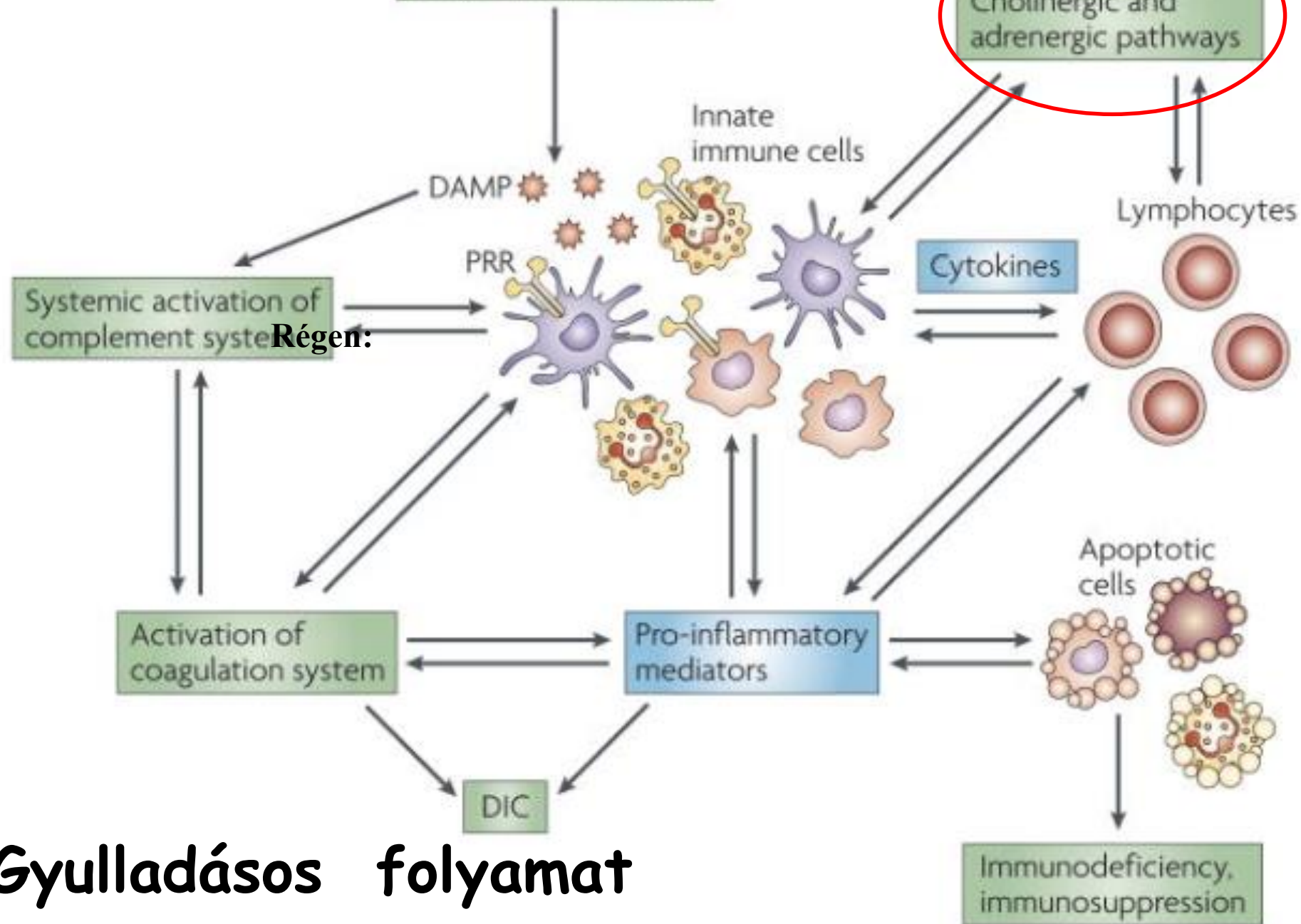
Levi, M. et al. Trends in Cardiovascular Medicine, 2007; 15(7): 254-259.
 Markiewski, MM. Trends in Immunology 2007; 28(4):184-192

A komplement és a hemosztázis kapcsolata



Invading pathogen and/or tissue damage

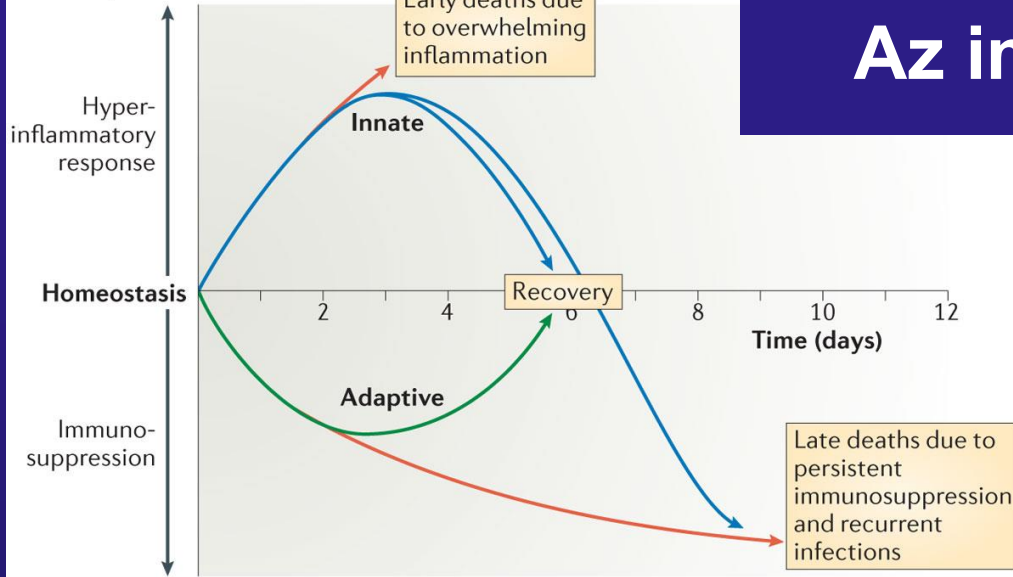
Cholinergic and adrenergic pathways



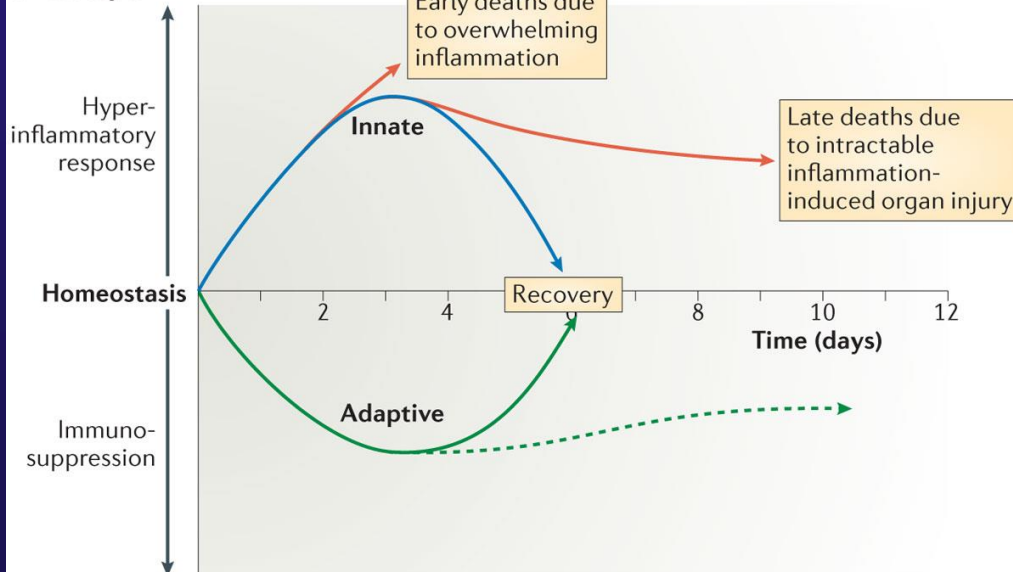
Gyulladásos folyamat

Az immunválasz üteme

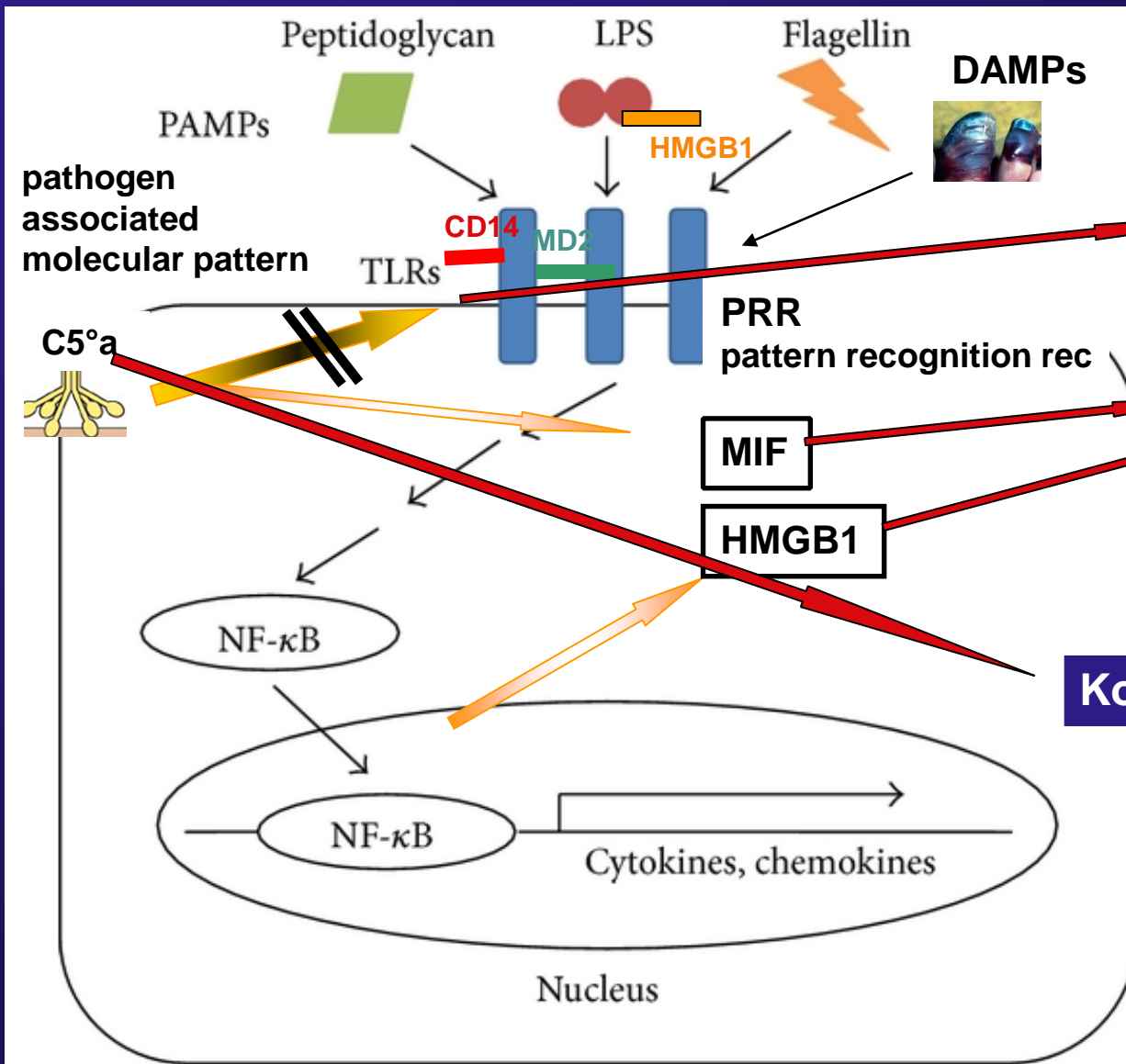
a Theory 1



b Theory 2



Immunterápia



TLR4 blokád

Proinfl cytokin blokád

Komplement rendszer blokk

Apoptózis gátlása

Anti-trombin hatás

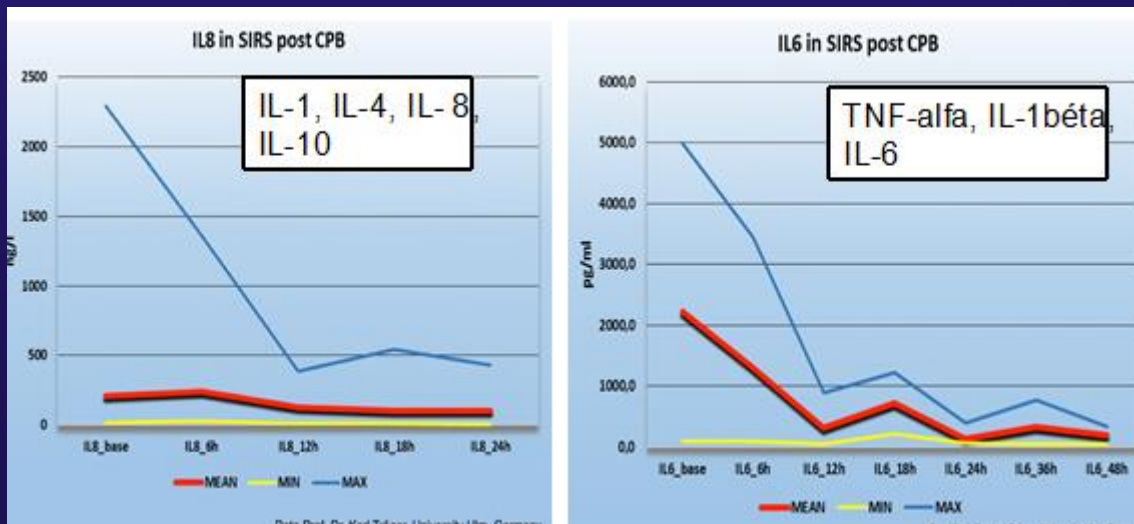
Cholinerg hatás erősítés
Adrenerg hatás gátlás

Szisztémás citokin szintek csökkentése

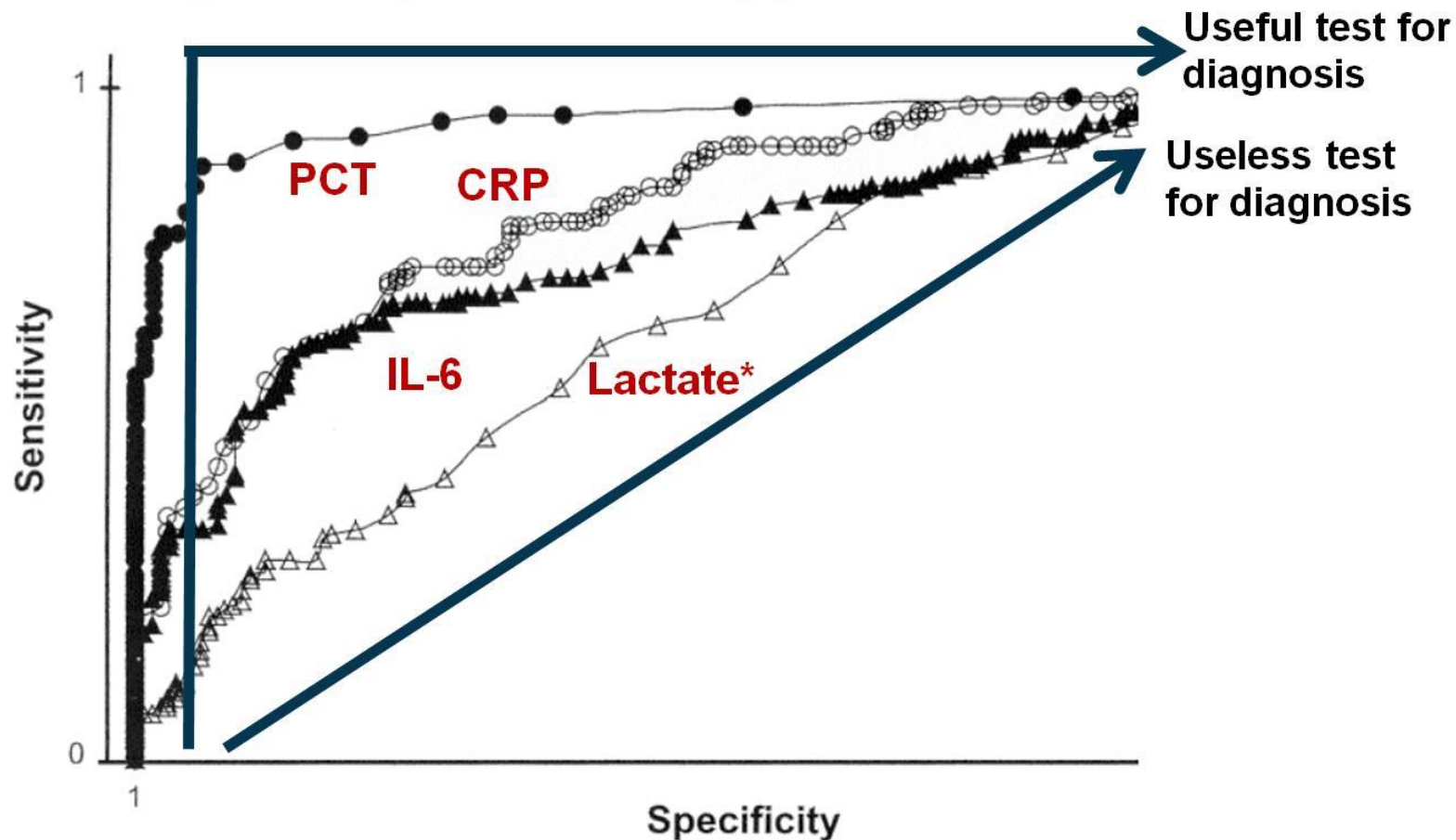
5-60 kDa közötti molekulákat adszorbeálja
- Koncentráció dependens
(magas cytokin szintek esetén effektív)

Csökkenti a citokin terhelést
közvetlen eltávolítás

Citokin adszorber



Receiver Operating Curve Analysis of Biomarkers for Diagnosis of Sepsis (sensitivity/1-specificity)^a



*Lactate level >4 ng/mL correlates with diagnosis of sepsis only about 5% of time.^b

a. Müller B. et al^[23] Reproduced with permission.

Diagnózis



Patofiziológiai megközelítés
Hiperinflammációs // immunszuppresszió fázisa

Kezelés

Genomika/septomika
Környezeti hatások
comorbiditás

Góctalanítás

Immunológiai terápia

Szupportív kezelés

BIOMARKEREK

Gyógyulás

