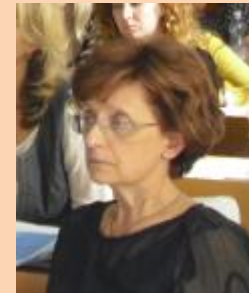


A szepszis laboratóriumi diagnosztikája a klinikai mikrobiológus szemszögéből

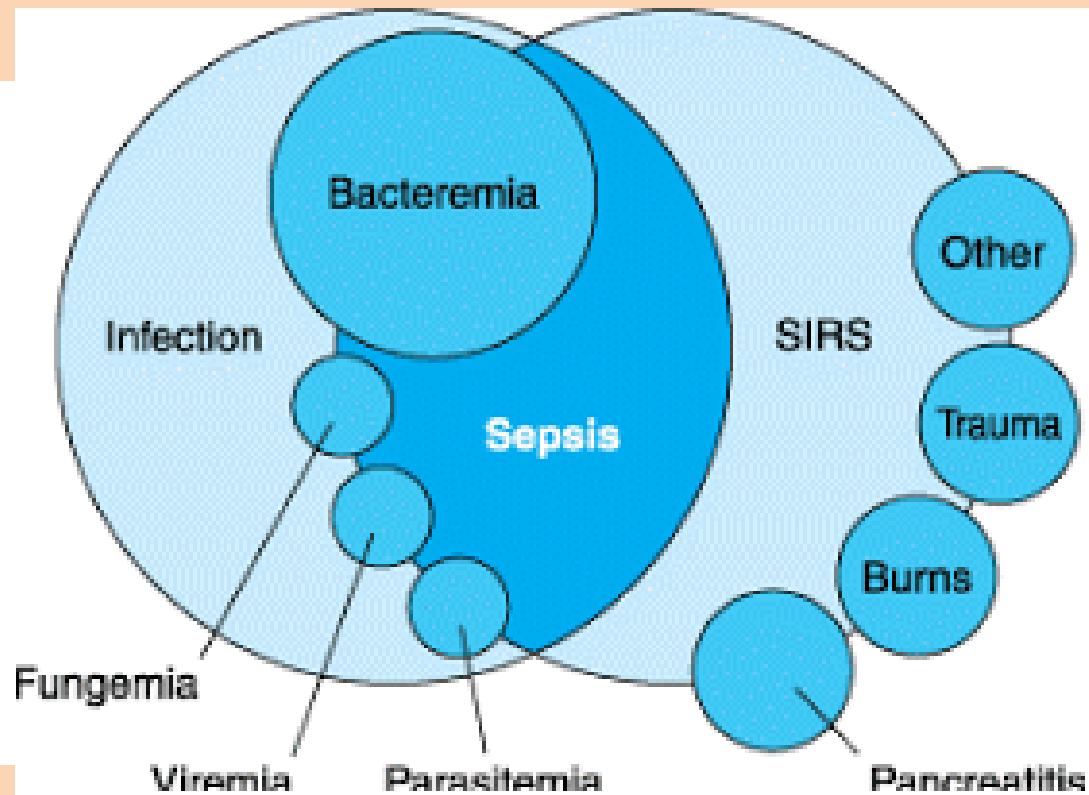
Dr. Knausz Márta



Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Győr
SE. Egészségtudományi Kar IV. IC Munkanap
Budapest 2015.09.14.

„Arany óra”
2015. szeptember 14.

A szepszis időfaktoros betegsége



Source: Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ: *Clinical Anesthesiology*, 4th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

A diagnózis felállításának 2 megközelítése

- Egyértelműbbé teszi a diagnózis felállítását, ha ismerjük az infekciós betegség meglétét általános tünetekkel, az infekciótól távoli szervek működési zavarairaival /a lokális elváltozás nagysága nincs arányban a szepszis súlyosságával!!/.
- Nehezebb felállítani a diagnózist, ha a betegnek aspecifikus általános tünetei vannak, ilyenkor típusos szervi betegséggel nem magyarázható szervműködési zavarok, laboratóriumi eltérések alapozzák meg a szepszis diagnózisát, és indokolják a góc keresését, illetve a terápia elkezdését .

A szepszis diagnosztikus kritériumai

Bizonyított vagy feltételezett **infekció** + néhány az alábbiak közül:

Általános tünetek:

- láz $> 38,3^{\circ}\text{C}$ vagy ellenkezőleg hypothermia $< 36^{\circ}\text{C}$
- szívfrekvencia $> 90/\text{min}$
- tachypnoe $> 20/\text{min}$
- megváltozott mentális státusz
- jelentős ödéma, vagy pozitív folyadékegyenleg (a bevitt folyadéknak a töredéke ürül ki)
- hyperglykemia ($> 7.7 \text{ mmol/L}$) diabetes nélkül

Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 <http://www.sccm.org/Documents/SSC-Guidelines.pdf>

A szepszis diagnosztikus kritériumai

Gyulladásos paraméterek

Vvt. süllyedési sebesség ↑ (indirekt akut fázis reakció, a plasma viszkozitásának változása) >20mm/h

A fehérvérsejtek mennyiségi és minőségi eltérései

- Leukocytosis (12 G/L feletti)
- Leukopenia (4 G/L alatti)
- Normál Fvs szám > 10 % fiatal alakkal

Akut fázis fehérjék megjelenése a vérben (szérum koncentrációjuk legalább 25%-kal változik a gyulladásos állapot következtében)

- Szérum procalcitonin > 2 SD a normál érték felett (norm: 0.5 ng/ml alatt)
- Szérum CRP > 2 SD a normál érték felett (norm: 5mg/L)

A szepszis egyéb diagnosztikus jelei

Haemodinamikai változások:

- Artériás hypotenzió

Szöveti perfúzió változásai:

- Laktátszint emelkedés(>2.5 mmol/L)
- Csökkent kapilláris újratelődés, márványozott bőr

Szervi diszfunkciók jelei:

- Artériás hypoxemia
- Akut oliguria
- Kreatinin szint emelkedés
- Coagulációs eltérések, véralvadási zavar
- Bélparalízis
- Thrombocytopenia
- Hyperbilirubinemia

Idős emberekben gyakrabban alakul ki szepszis, nehezebben felismerhető

- A szepszis esetek 60%-a 65 év felett fordul elő
- Fokozott az infekció kockázata az idős embernek
- Hiányoznak vagy maszkoltak a klinikai jelek és tünetek
- Láz: idősebbek alaphőmérséklete általában alacsonyabb, 37,5 °C felett már láz
- Gyakran a funkcionális státusz megváltozása jelzi a szepszist
 - mentális státusz változása
 - étvágytalanság, bélparalízis vagy hasmenés
 - gyengeség, elesések
 - pitvarfibrilláció kialakulása

A szepszis halálozása is magasabb (sepsis ~15%, súlyos sepsis ~25%, septikus sokk ~45%)

Szepszis biomarkerek

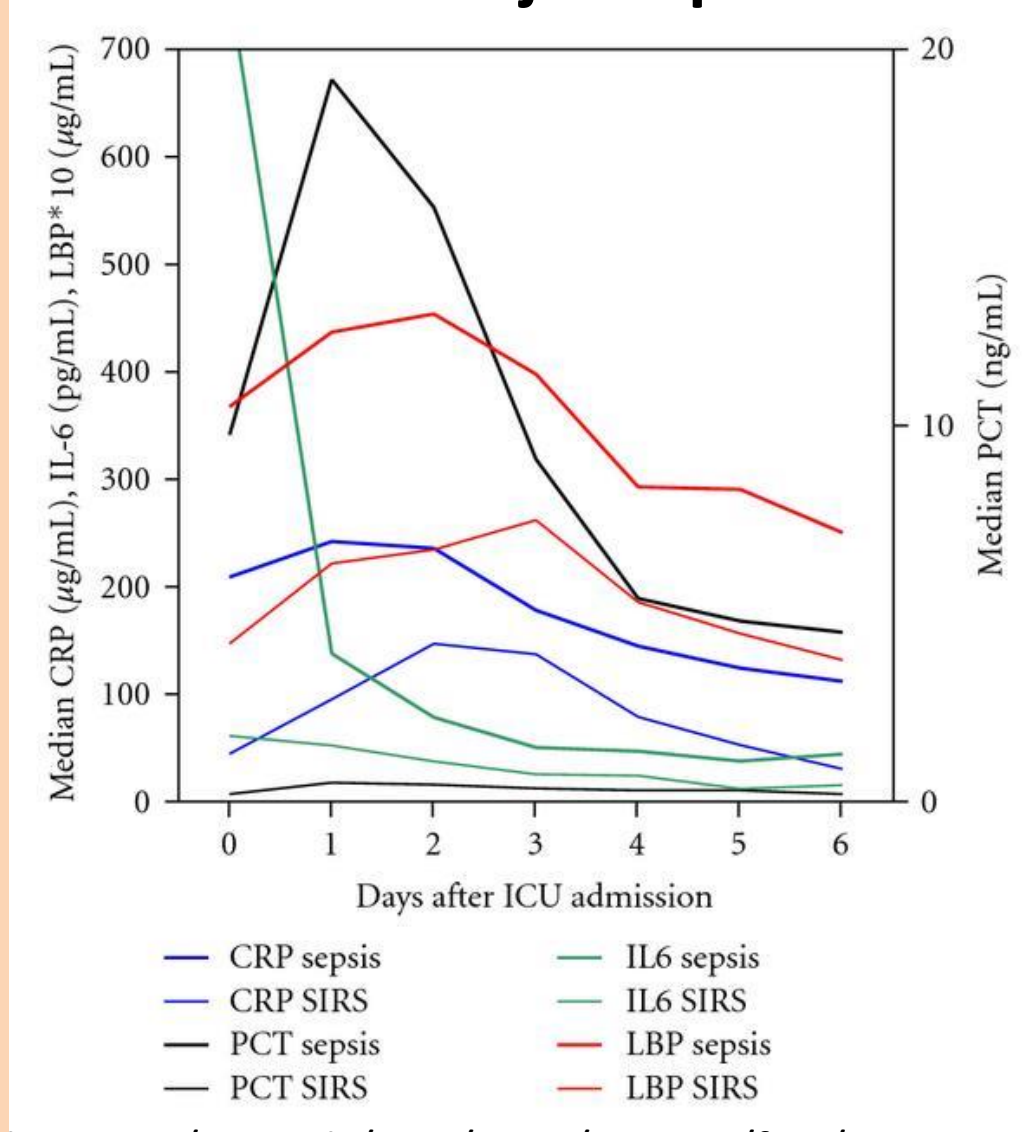
- **Procalcitonin (PCT):** calcitonin hormon precurzora. Szöveti sejtek termelik: a pajzsmirigy C sejtjei, a tüdő és a bél neuroendokrin sejtjei. Egészséges emberben mennyisége <0.05 ng/ml (kiv. Újszülött kor. Az élet első 2 napjában magasabb, változó PCT értékek vannak). Drasztikusan emelkedik bakteriális infekcióban-ban, alacsony marad vírus és egyéb gyulladásban. Emelkedés mértéke arányos az infekció súlyosságával. Fél élet ideje 1 nap. Monitorozás infekció esetén naponta 1x. A PCT kinetikája felhasználható a kezelés hatékonyságának követésére. Megfigyeltek negatív PCT-t bakt inf esetén. (BRAHMS VIDAS PCT. ELFA módszer)
- **Interleukin-6 (IL-6)** proinflammatorikus cytokin infekció, műtét és trauma hatására (prognosztikus, nem diagnosztikus –mortalitás)
- **C-reaktív protein (CRP)** máj által termelt akut fázis fehérje, alacsony specificitás, (gyulladás, infekció, cardiovasc. bet, atherosclerosis) monitorozásra jó, gyerekekben és posztoperatív betegekben. (Beckman Coulter teszt immunturbidimetriás módszer)
- **Serum amyloid A (SAA)** leginkább a CRP-hez hasonló egy akut fázis protein, melynek emelkedése a szervezet gyulladós válaszreakciójának köszönhető. Fontos biomarkere számos, krónikus gyulladós megbetegedésnek és az infekció meglétét jelzi. A májban szintetizálódik és mennyisége mérhető a szérumban. Az SAA érzékenyebb a gyulladós stimulusra és megjelenése gyorsabb, mint az egyéb biomarkerek esetében. Bár eredetileg a klinikai diagnosztika számára készült, nagyon népszerű az állatgyógyászatban és számos állatfaj esetében használatos a sérülésből történő gyógyulás monitorozására. Latex agglutinációs teszt.
- **Lipid Binding Protein (LBP)** máj termeli, endotoxaemia mutatója.

Laboratóriumi markerek használhatósága szepszisben (hitelesség)

Biomarker	Cut-off	Szenzitivitás %	Specificitás %	Pozitív prediktív érték %	Negatív prediktív érték %
Procalcitonin (ng/ml)	> 2	74.0	81.1	63.2	88.4
IL-6 (pg/ml)	> 100	80.2	75.0	49.1	91.1
CRP (mg/L)	> 10	75.7	56.2	37.0	89.2
Lactat (mmol/L)	> 2.5	25.0	97.5	81.0	75.1

http://www.heparinbindingprotein.com/Clinical_Utility
Linder et al CID 2009;49(7):1044-50

Biomarkerek szérumszintje szepszis és SIRS esetén



Diagnosztikus lépések

A szakmai előírások alapján törekedni kell:

- az infekciós góc megkeresésére, eltávolítására,
- releváns mikrobiológiai mintát kell venni (mintavétel szabályai)
Hemokultura: gold standard a véráramfertőzések diagnosztikájában
- néhány órán belül (2 óra) el kell kezdeni az adekvát empirikus antibiotikus terápiát

Képalkotó vizsgálatok a góc helyének megerősítésére, mintavételre, amennyiben ez biztonságosan megtehető

Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 <http://www.sccm.org/Documents/SSC-Guidelines.pdf>

Hemokultura mintavételi gyakoriság

- Kórházi ellátás egyik minőségi indikátora a levett hemokultura szám
- Éves jelentés az ÁNTSZ felé tartalmazza ezt az indikátort
- Magyarországi átlag 8,5/1000 ápolási nap
- EU átlag: 21,5/1000 ápolási nap
- Célérték kidolgozás alatt

- PAMOK:

Évek	2010	2011	2012	2013	2014	2015 I.
HK /1000 ápolási nap	6,95	6,69	6,88	6,90	9.91	11.57

Szakmai protokoll

A véráram infekciók mikrobiológiai diagnosztikájára

Készítette: Az Orvosi mikrobiológiai Szakmai Kollégium

- Egy mintavétel egy pár palackot jelent: 1aerob + 1 anaerob= **20 ml** vér perifériás vénából

Két pár HK vétele ajánlott:

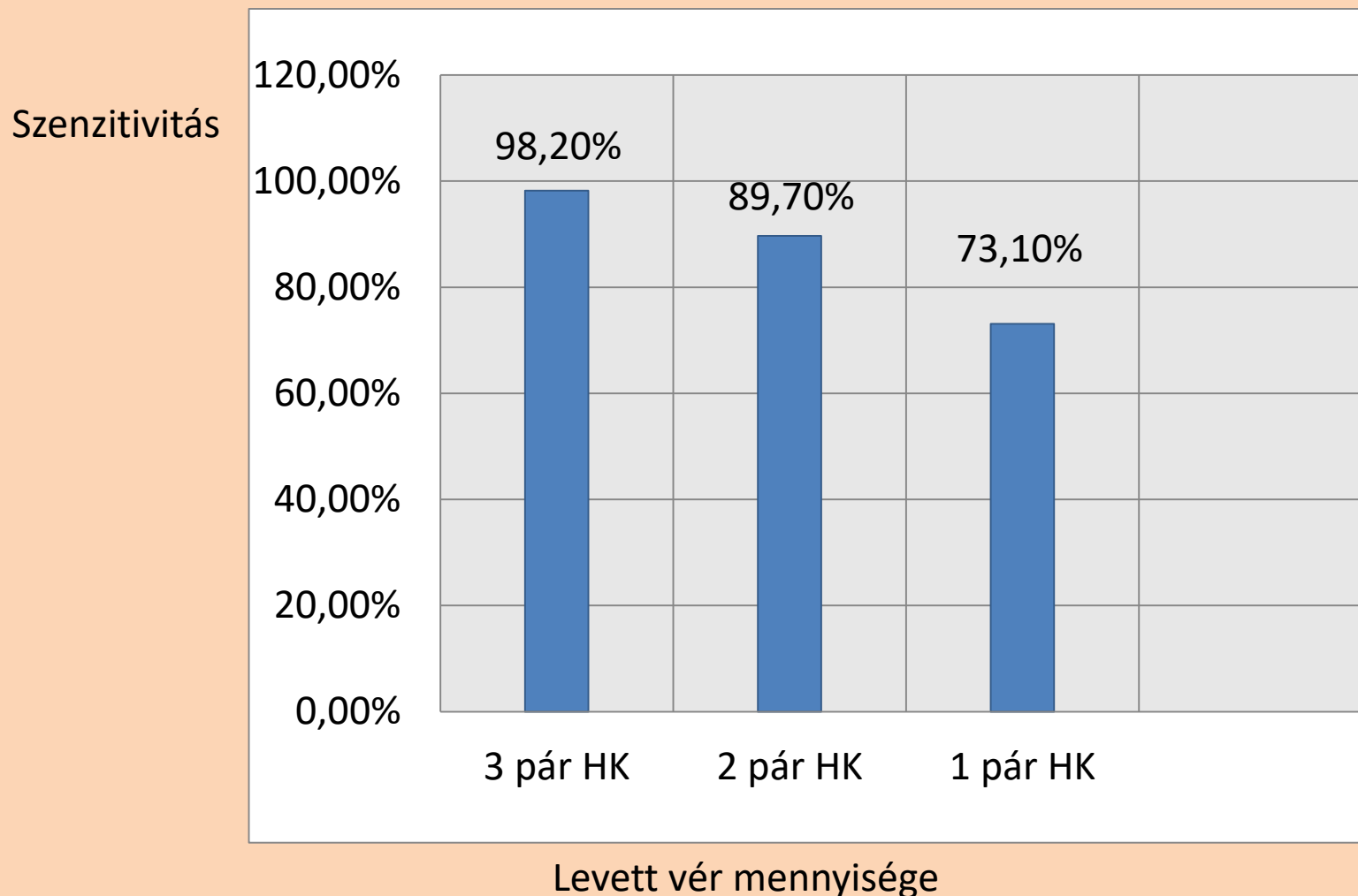
- **folyamatos bakteriaemiában** a két vétel között 0,5-1 óra szünettel
- **szakaszos bakteriaemiában** a lázgörbéhez igazodva, a hidegrázás, borzongás alatt

Min. három pár HK vétele ajánlott infektív endocarditisben és már folyamatban lévő antibiotikum kezelés esetén.

HK mindegyik intravasalis katéterből, amelyik több mint 48 órája van a helyén



A detektálás szenzitivitása nagymértékben függ a levett vér mennyiségétől

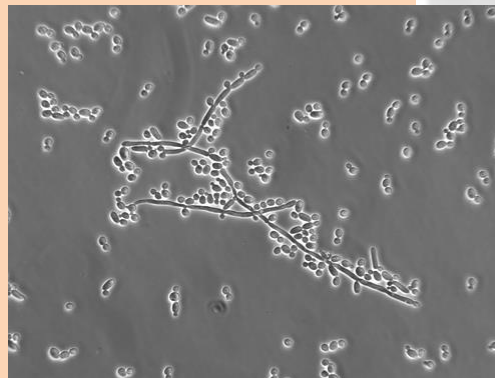
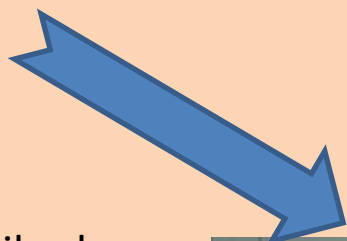


Weinstein et al.

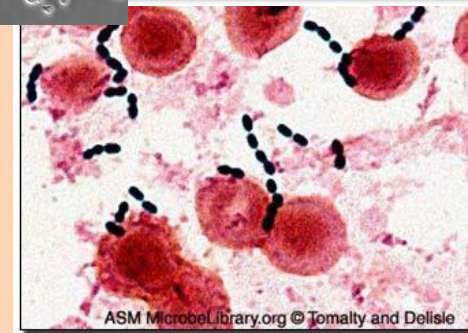
Detection of Bloodstream Infections in Adults: How Many Blood Cultures Are Needed? J. Clin. Microbiol. 2007, 45(11):3546

Pozitív jelzéstől az eredményig

1. Natív, illetve Gram kenet (30 perc) előzetes eredmény



2. Kioltások, mikroba meghatározás
rezisztencia vizsgálat
24 óra



HK vizsgálat érzékenysége

Endocarditisben 53-99%

Pneumonia 25-30%

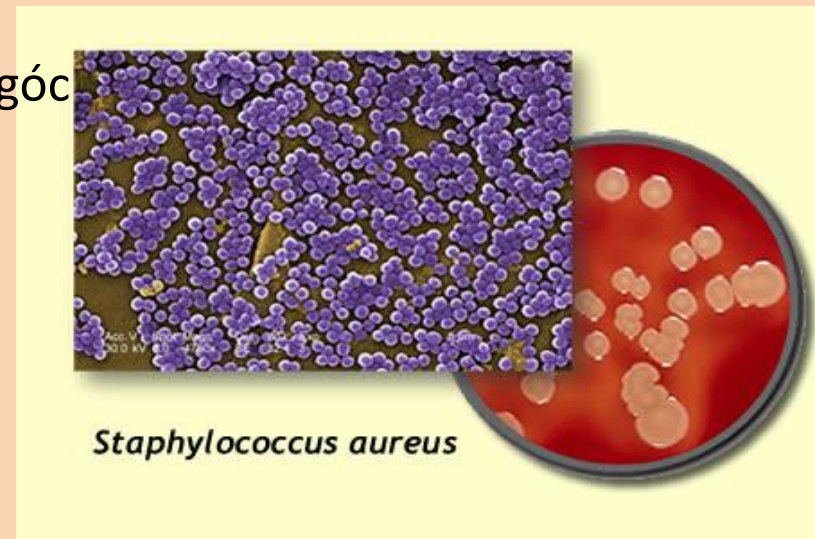
Lázás neutropénia 10-20%

Hasúri infekció 30-40%

Amikor a mikrobiológiai diagnosztika nem ér véget a kórokozó azonosításával....

G. Ralph Corey: *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections: Definitions and Treatment Clin Infect Dis. (2009) 48. p. 254-259.

- 724 *Staphylococcus aureus* bacteriaemiában szenvedő betegek vizsgálata során tapasztalták:
 - 246 (34%) betegben alakult ki metastaticus gócc
 - 12% endocarditis
 - vertebrális osteomyelitis
 - recurrens infectio
 - egyéb komplikációk
 - 22%-os mortalitási ráta 12 hetes betegkövetéssel (157 páciens meghalt)



Komplikációra utaló jelek: 72 óra után is fennálló láz, kontroll HK pozitív 48-96 óra múlva is.

***S. aureus* bacteriaemiában a terápia hatékonyságának ellenőrzésére kontroll HK vétele javasolt az antibiotikus terápia alatt is (2naponta).**

Amikor a mikrobiológiai diagnosztika nem ér véget a kórokozó azonosításával....

Invazív gomba infekció: Fő labor diagnosztikus eszköz:
Hemokultura (21 napos protokoll idővel)
érzékenysége (50-75%)

Clinical Infectious Diseases 2013;56(9):1284–92



Releváns egyéb mikrobiológiai minták: műtét során, vagy steril punkcióval vett minták tenyésztése, pozitívás esetén antifungális terápia indokolt.

A terápiát folytatni kell a HK negatívvá válása után 14 napig, a műanyagcsözt el kell távolítani (biofilm termelés).

Összefoglaló

- Szepszis esetén a korai diagnózis (bakteriális inf.) fontos: csökkenti a mortalitást, költségeket, felesleges antibiotikus kezelést. A diagnózis a klinikumra épül, melyet a laboratórium segít megerősíteni.
- A tradicionális CRP és FVS szám nem eléggé specifikus, nem differenciál kellően a bakteriális és fungális és virális infekciók között, illetve a szisztémás gyulladástól
- A mikrobiológiai tenyésztések legalább 24-48 órát igényelnek, negatív esetben sem zárható ki az infekció ténye (HK 5-10% a pozitív). Ellenben nem nélkülözhető, mert az etiológiai diagnózis alapfeltétele.
- Szükséges egy vagy több biomarker használata, monitorozása

Köszönöm a figyelmet!