



# Szepszis – 2012

## „Atyám, kétségeim vannak...”

Molnár Zsolt

Aneszteziológiai és Intenzív terápiás Intézet

---

Szegedi Tudományegyetem



2012



# Ki mit tud?

---

Tudod-e mi az a szepszis?

Tudod-e mikor szeptikus a beteged?



# Bemelegítés

---

- 46 éves nő
  - Légzési panaszokkal kerül felvételre
  - Alacsony SpO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>-maszkon
  - Nehézlégzés
  - Elesett általános állapot
- ITO felvétel





# Bemelegítés

## Keringés

Pulzus	105/min
MAP	70 Hgmm
ScvO <sub>2</sub>	71%
Noradrenaline	3 µg/p

## Vesefunkció

Óradiurézis	60 ml/h
Creatinine	110 µmol/l

## Légzés

FiO <sub>2</sub>	0.7
PEEP	10 H <sub>2</sub> Ocm
PaO <sub>2</sub>	73 Hgmm
Váladék	Híg

## Infekciós markerek

Temp	38.6 C
------	--------

Szeptikus-e a beteg?



# Bemelegítés

## Keringés

Pulzus	105/min
MAP	70 Hgmm

## Légzés

FiO <sub>2</sub>	0.7
PEEP	10 H <sub>2</sub> Ocm

**Definíció szerint = Szeptikus Sokk**

## Vesefunkció

Óradiurézis	60 ml/h
Creatinine	110 μmol/l

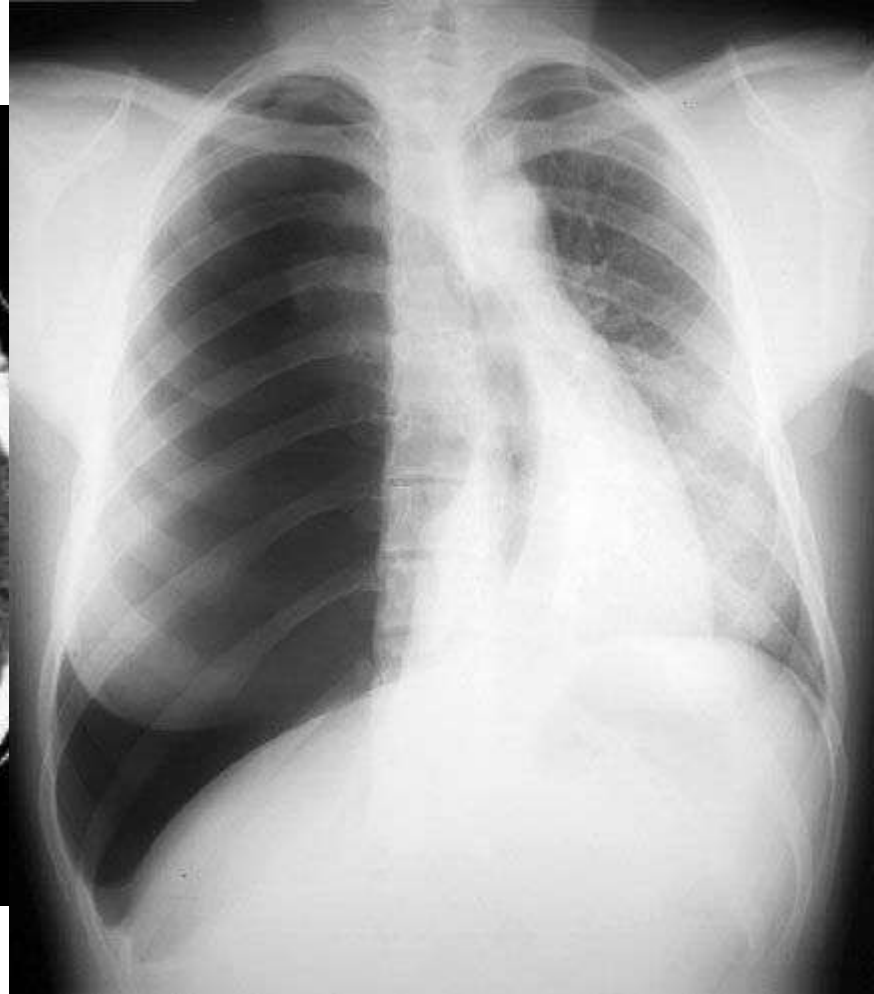
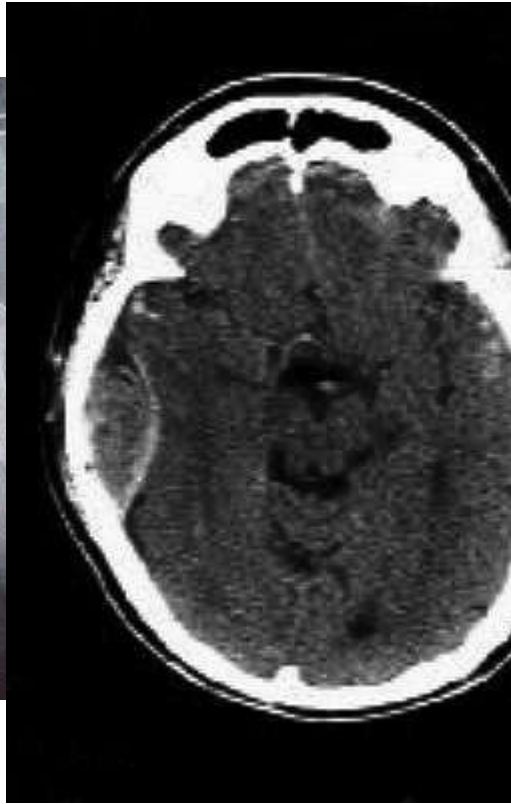
## Infekciós markerek

Temp	38.6 C
PCT	0.12 ng/ml

Szeptikus-e a beteg?



# Definitív diagnózisok





# A szepszis-szindróma mint diagnózis

- Egy hotel valahol Las Vegasban (1980):
  - Láz vagy hipotermia ( $> 38\text{ °C}$  vagy  $< 36\text{ °C}$ )
  - Tachycardia ( $>90/\text{perc}$ )
  - Leukocitózis vagy leukopénia ( $> 12\ 000\text{sejt}/\text{mm}^3$ ,  $< 4000\text{sejt}/\text{mm}^3$ , vagy  $> 10\%$  éretlen forma)
  - Hipotenzió ( $<90\text{Hgmm}$ )

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

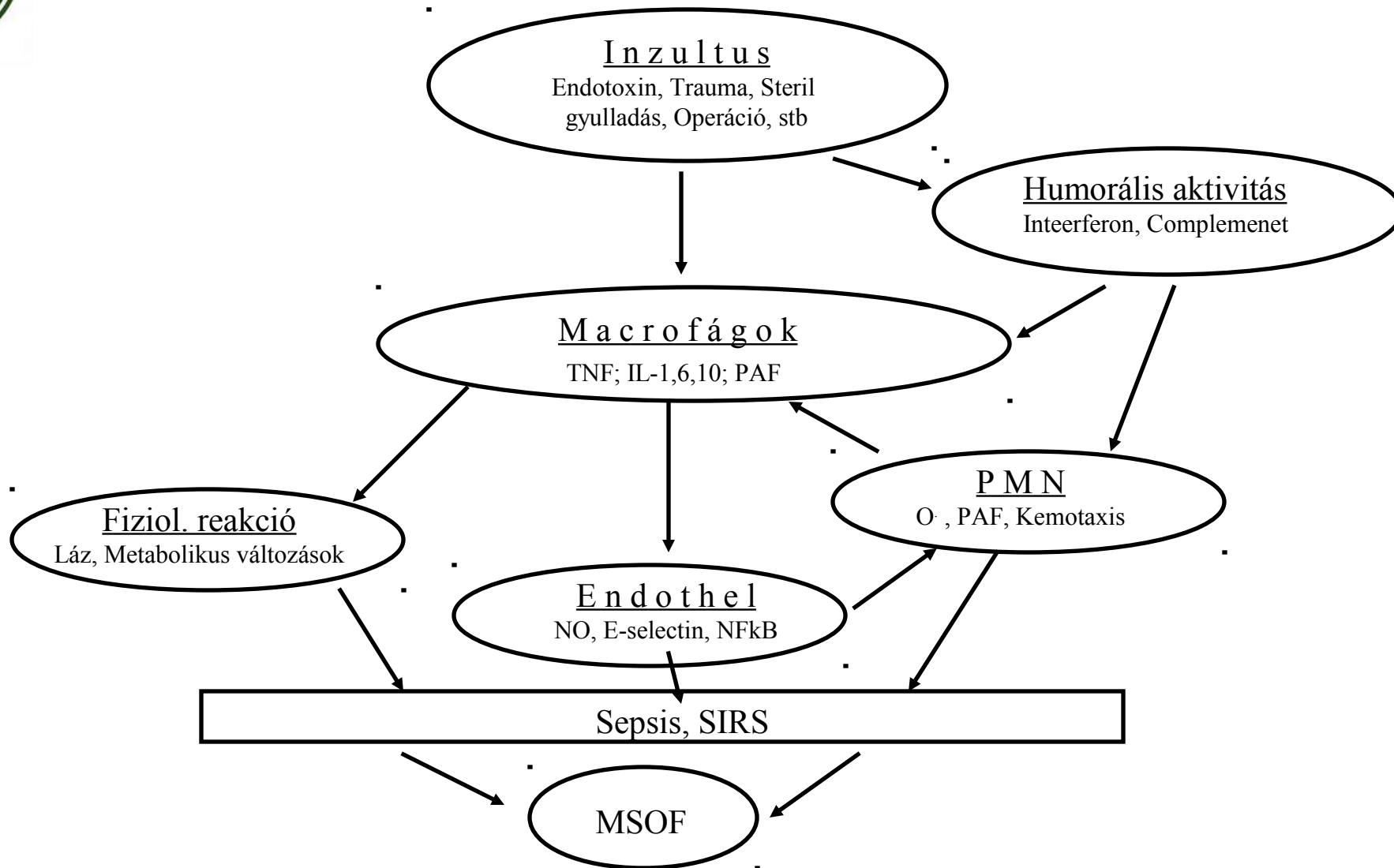
Bone RC. *Crit Care Med* 1989; 17: 389

- Konszenzus konferencia ACCP/SCCM:
  - Infekció
  - Bakterémia
  - Szisztémás gyulladáshoz válasz (SIRS)
  - Szepszis = SIRS+infekció
  - Súlyos szepszis (szepszis + egy szerv elégtelensége)
  - Szeptikus sokk (hipoperfúzió kielégítő folyadék töltöttség mellett)
  - Többszervi elégtelenség (MSOF)

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



# Patomechanizmus







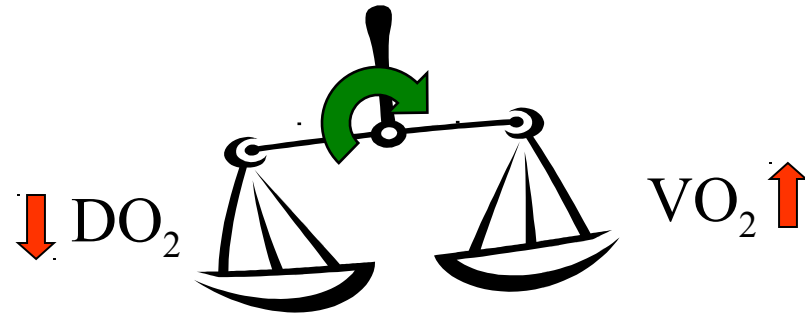
Hogyan ismerhetjük fel a kritikus állapotú beteget?



# Az adósságról...

- $DO_2 = \underbrace{(SV \cdot P)}_{CO} \cdot \underbrace{(Hb \cdot 1.39 \cdot SaO_2 + 0.003 \cdot PaO_2)}_{CaO_2} \sim 1000 \text{ ml/p (SaO}_2 = 100\%)$
- $VO_2 = CO \cdot (CaO_2 - CvO_2) \sim 250 \text{ ml/p (ScvO}_2 \sim 70-75\%)$
- A kritikus állapotú beteg:

- Sokk =  $VO_2 > DO_2$





# Klinikai jelek: szervdiszfunkció

<u>Szervrendszer</u>	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>
<b>KIR (GCS)</b>	15	13-14	10-12	7-9	≤6
<b>Keringés (P, inotr., laktát)</b>	≤120	120-140	>140	Inotr.	seLaktát>5
<b>Légzés (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)&gt;300</b>	226-300	151-225	76-150	≤75	
<b>Vese (seCreat)</b>	≤100	101-200	201-350	351-500	>500
<b>Máj (seBi)</b>	≤ 20	21-60	61-120	121-240	>240
<b>Hematológiai (TCT)</b>	>120	81-120	51-80	21-50	≤20

Cook R et al. *Crit Care Med* 2001; 29: 2046

- Leggyakoribb tünetek:
  - Artériás hypoxémia: 60%
  - Artériás hypotenzió: 57%
  - Metabolikus acidózis: 47%
  - Pitvarfibrilláció: >10%
  - Tudatzavar, delírium: >10%

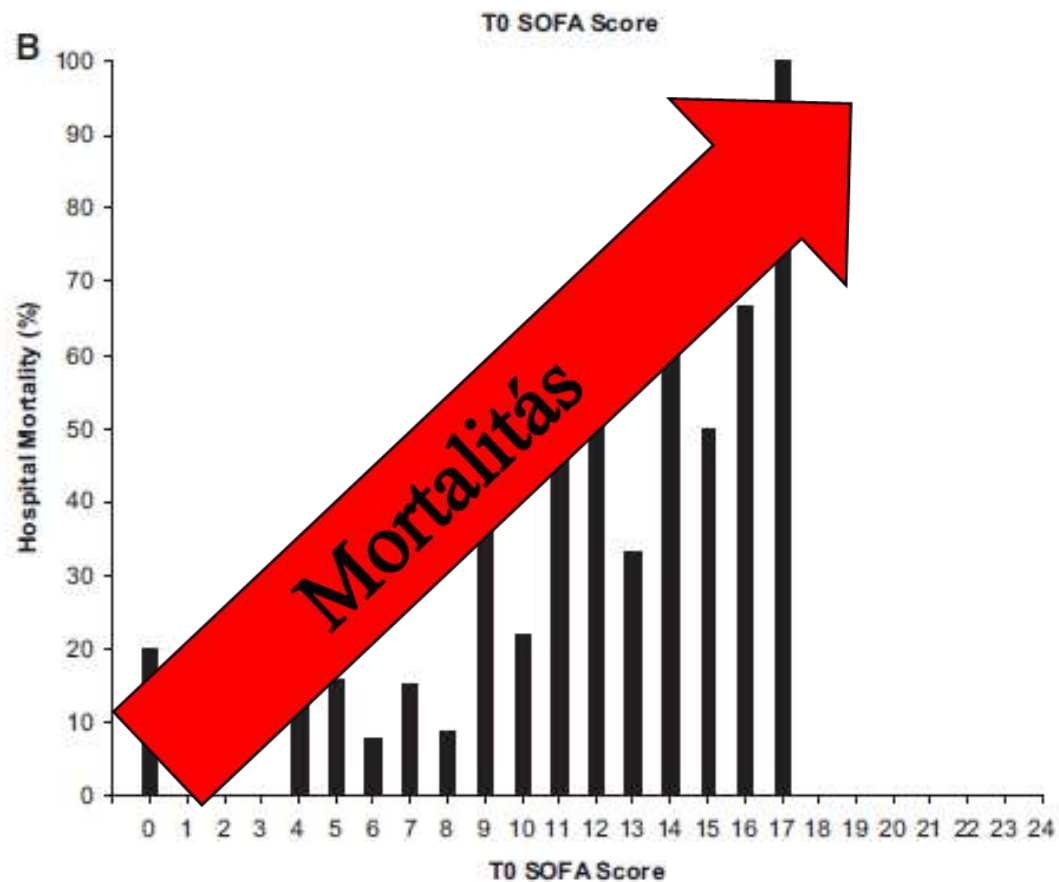
Bogár L. *Infektológia* 2007; 14: 1-6

Low DE, et al. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1395



# SOFA-score és mortalitás

Jones AE, et al. *Crit Care Med* 2009; 37:1649 –1654





# Mielőbbi szupportív terápia

- „Early Goal-Directed Therapy” (EGDT)

Rivers E et al. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368

- Szeptikus betegek ITO felvétele előtt az SBO-n 6 óra kezelés:

– Kontrol csoport (n=133):

- O<sub>2</sub>-terápia
- CVP: 8-12 Hgmm
- MAP: >65 Hgmm

– Célvezérelt (EGDT) csoport (n=130):

- U.a.
- ScvO<sub>2</sub> > 70%



- Több folyadék, vvt
- Több dobutamine

Mortalitás: 46 vs. 30% (p=0.009)



Van-e infekció?



# Szepszis vagy SIRS?

---

- Drága kezelések
  - Antibiotikum
  - IgM, rh-APC († 2011.10.25), szelén
- Veszélyes beavatkozások
  - Műtét



# Laboratóriumi jelek

- Láz ( $>38^{\circ}\text{C}$ ), FVS ( $>12\ 000$ ):

- Alacsony szenzitivitás ( $\sim 50\%$ )

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

- Hemokultúra:

- Előzetes eredmény csak 24 óra múlva
- Alacsony sens/spec, különösen pneumonia okozta szepszisben ( $\sim 30\%$ )

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

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

- Citokinek:

- Rövid féléletidő
- Drága tesztek

- Szérum procalcitonin (PCT), C-reaktív protein (CRP)

- Szenzitivitás (%): 88(80-93) vs 75(62-84),  $p < 0.05$
- Specificitás (%): 81(67-90) vs 67(56-67),  $p < 0.05$

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

Reinhart K et al. *German Medical Science* 2010; 8: 1612-3174



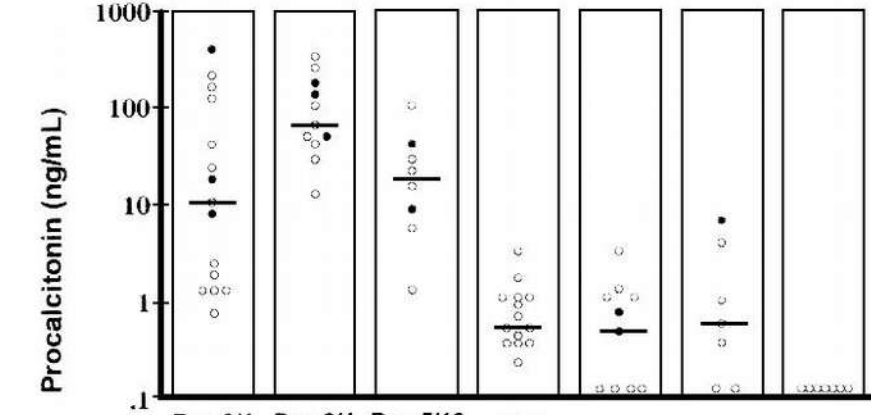
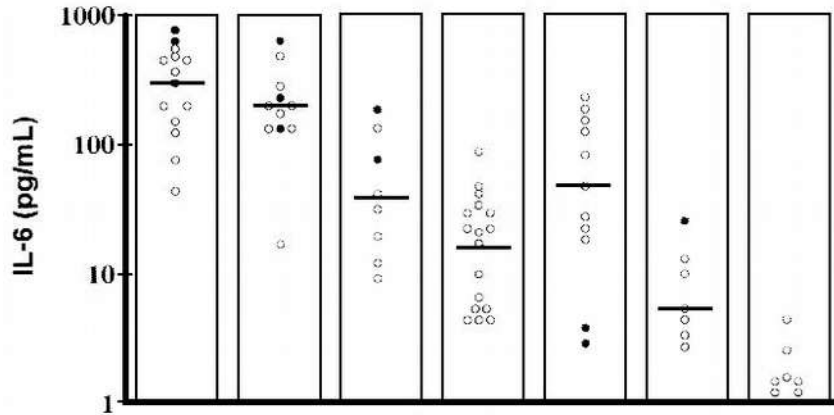
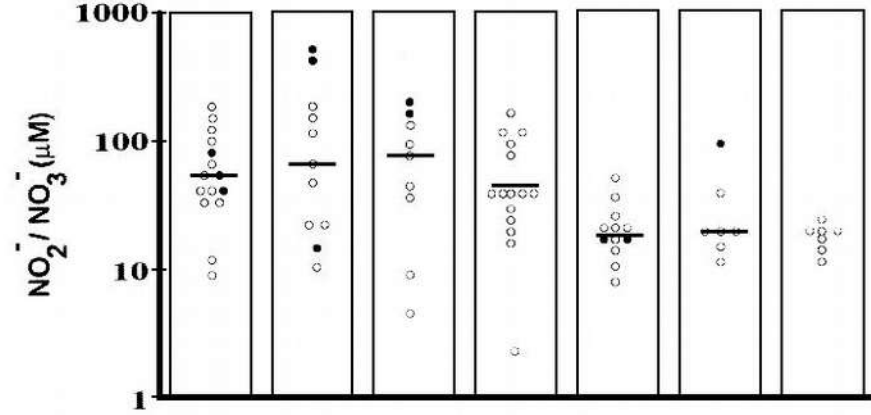
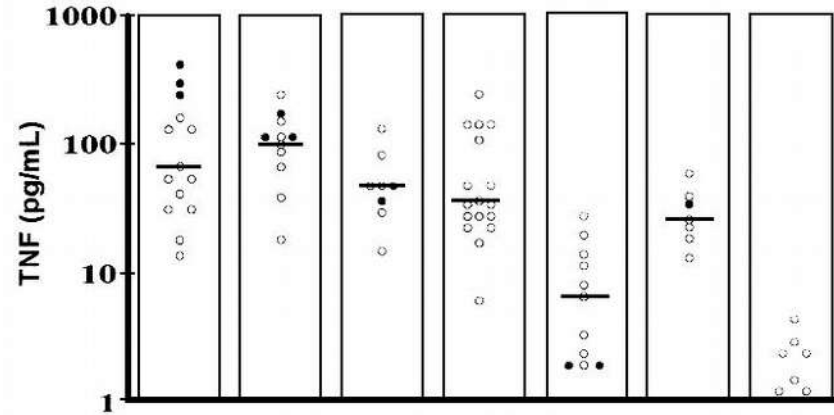


Melyik szépszis markerben bízzak?



# Biomarkerek és a sokk

De Werra et al. *Crit Care Med* 1997; 25: 607-13



Day 0/1 Day 2/4 Day 5/10

Septic Shock (During Shock)

Septic Shock (After Shock)

Cardiogenic Shock

Bacterial Pneumonia

Controls

Day 0/1 Day 2/4 Day 5/10

Septic Shock (During Shock)

Septic Shock (After Shock)

Cardiogenic Shock

Bacterial Pneumonia

Controls



# PCT, sCD14 (presepsin), IL-6 – Chapter 1.

Shozushima T, et al. *Crit Care* 2011; 15(S1): P414

N=41

In a comparative study with other diagnostic markers of sepsis based on ROC curves, the area under the curve (AUC) of presepsin was 0.845, and higher than the AUC of PCT (0.652), CRP (0.815), or IL-6 (0.672).

Based on the results of the present study, it appears that presepsin will soon be widely used as a diagnostic marker of sepsis in clinical settings.



# PCT, sCD14 (presepsin), IL-6 – chapter 2.

Endo S, et al. *J Infect Chemother* 2012; June (epub)

N=207

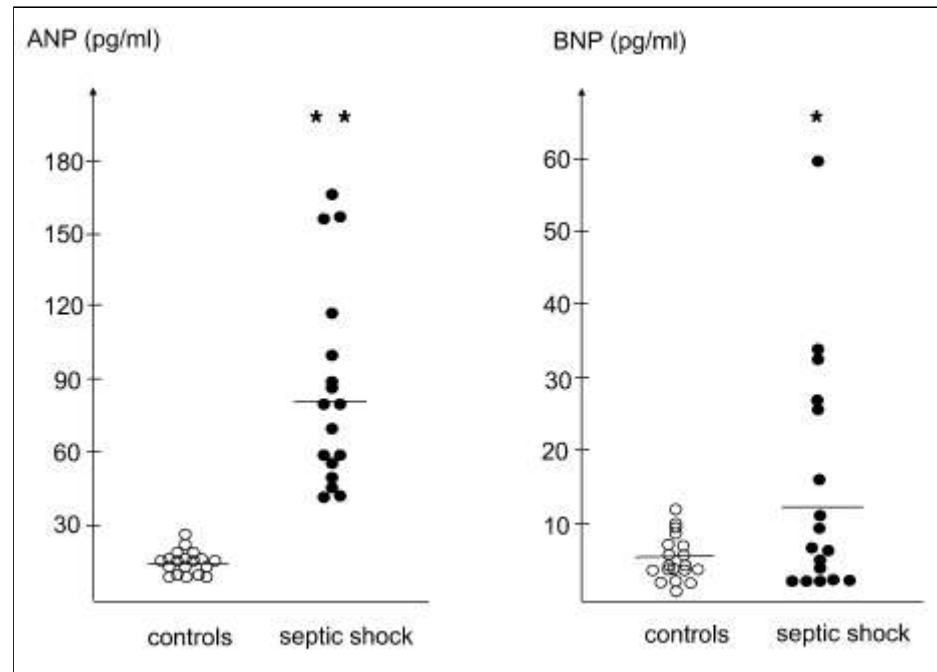
The area under the receiver operating characteristic curve was 0.908 for presepsin, 0.905 for PCT, and 0.825 for IL-6 in patients with bacterial infectious disease and those with nonbacterial infectious disease.

Consequently, presepsin is useful for the diagnosis of sepsis, and it is superior to conventional markers and blood culture.



Rochus Witthaut  
Christian Busch  
Peter Fraunberger  
Autar Walli  
Dietrich Seidel  
Günter Pilz  
Ralph Stüttmann  
Norbert Speichermann  
Ljifane Verner  
Karl Werdan

## Plasma atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are increased in septic shock: impact of interleukin-6 and sepsis-associated left ventricular dysfunction



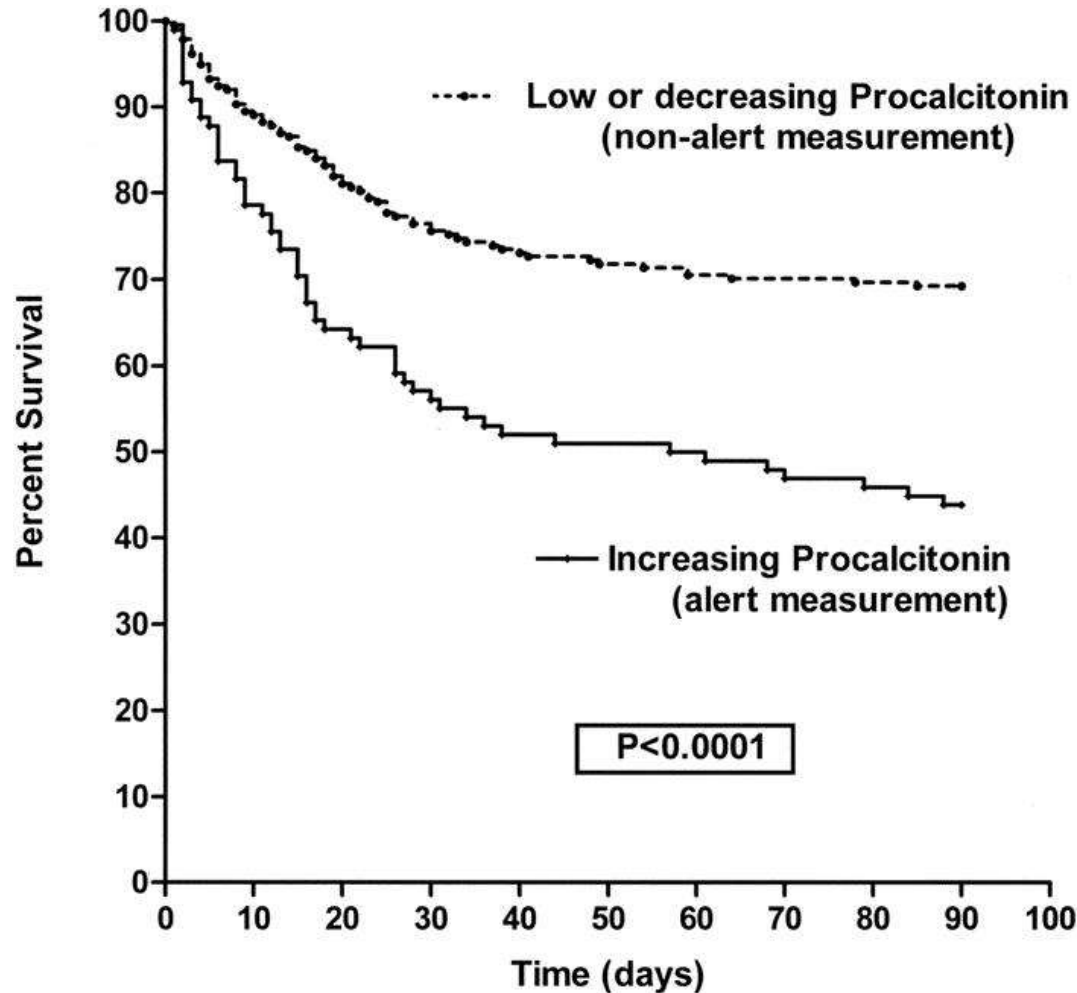
$p < 0.01$

$p < 0.05$



# Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality

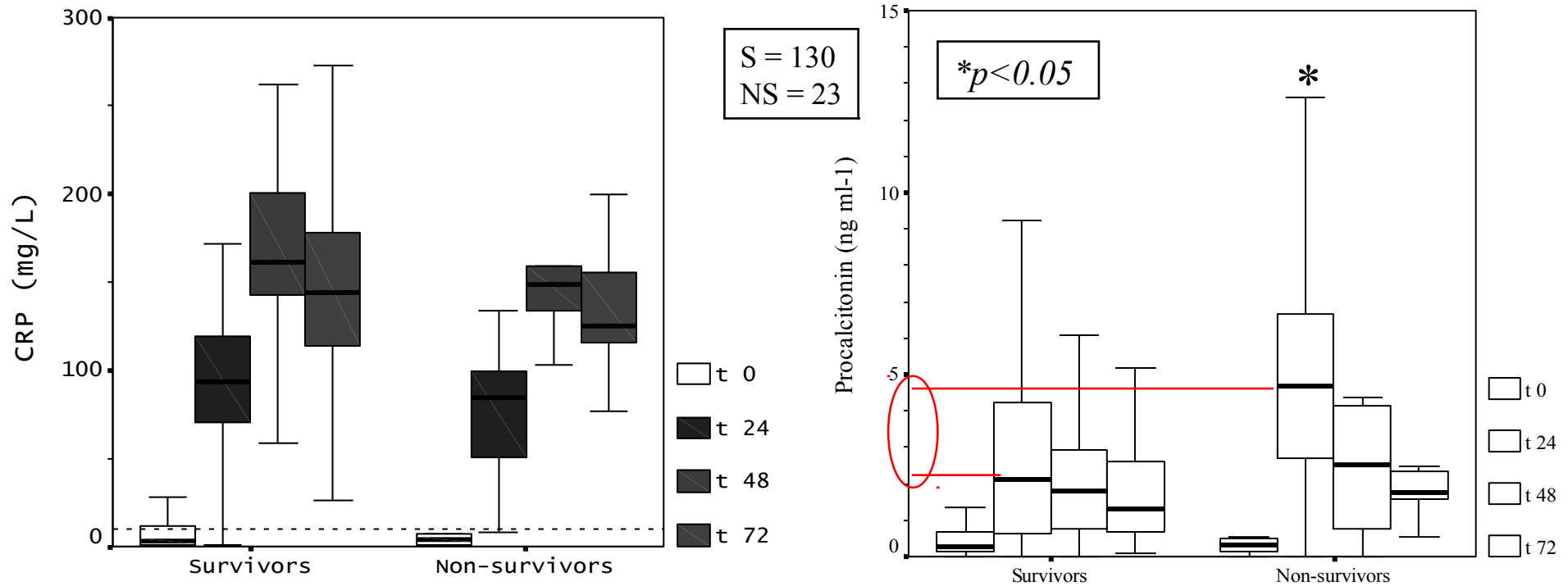
Jensen JU et al. *Crit Care Med* 2006; 34: 2596-2602



- PCT change/24h
- $\geq 1$  ng/ml or increasing (alert)
- $< 1$  ng/ml or decreasing (non-alert)



# Posztoperatív CRP és PCT



Data are presented as minimum, maximum, 25-75% percentile and median.  
For statistical analysis Mann-Whitney U test was used.



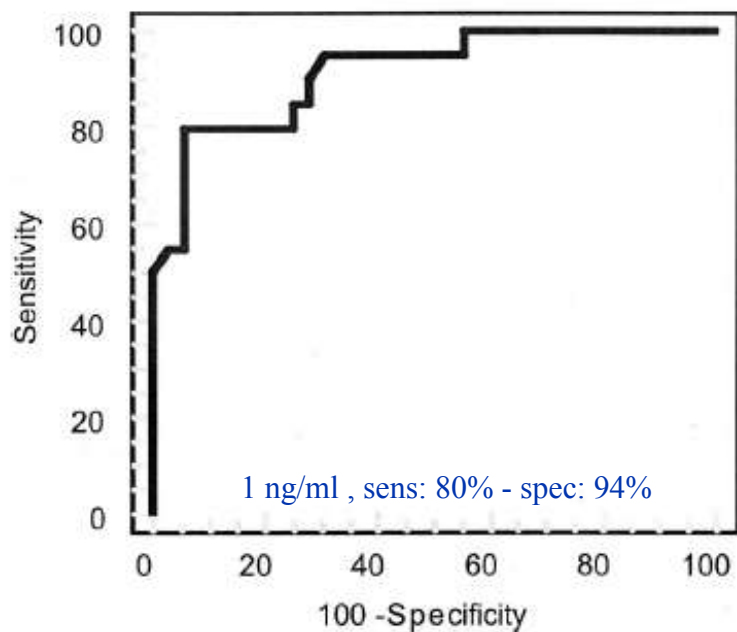
# Differential diagnostic value of procalcitonin in surgical and medical patients with septic shock

Clec'h et al. *Crit Care Med* 2006; 34:102-107

## Belgyógyászati betegek:

SIRS: PCT = 0.3 (0.1-1.0) ng/ml

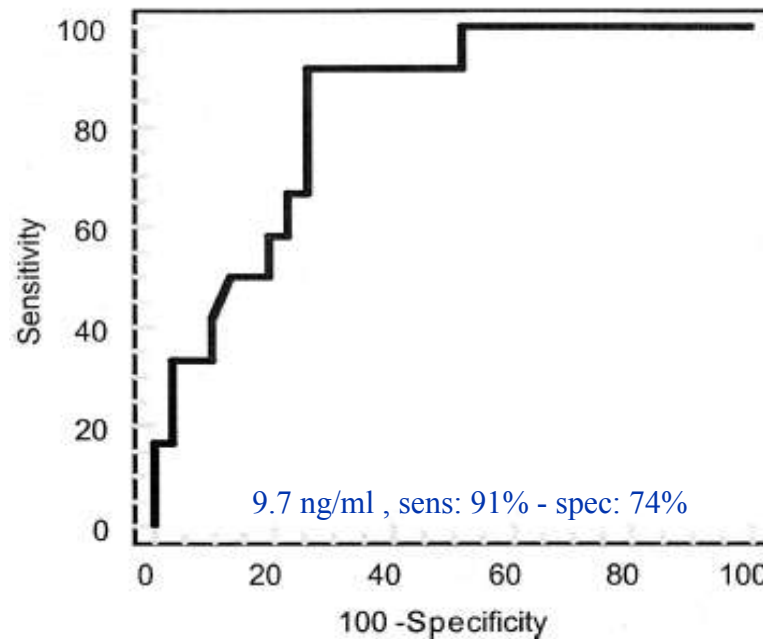
Szeptikus sokk: PCT = 8.4 (3.6-76.0) ng/ml



## Sebészeti betegek:

SIRS: PCT = 5.7 (2.6-8.4) ng/ml

Szeptikus sokk: PCT = 34 (7-76) ng/ml

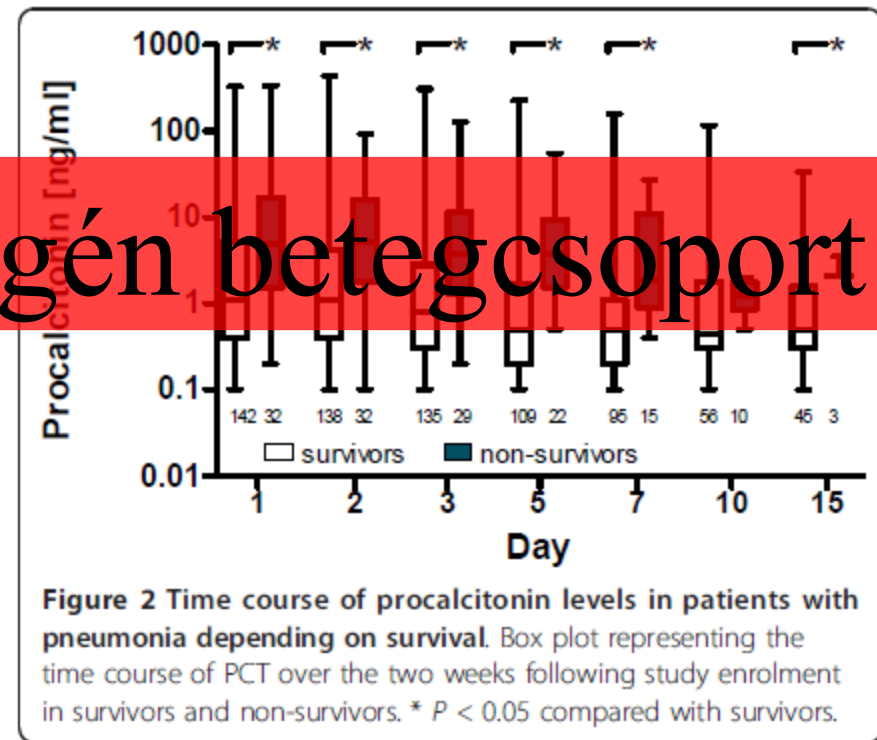
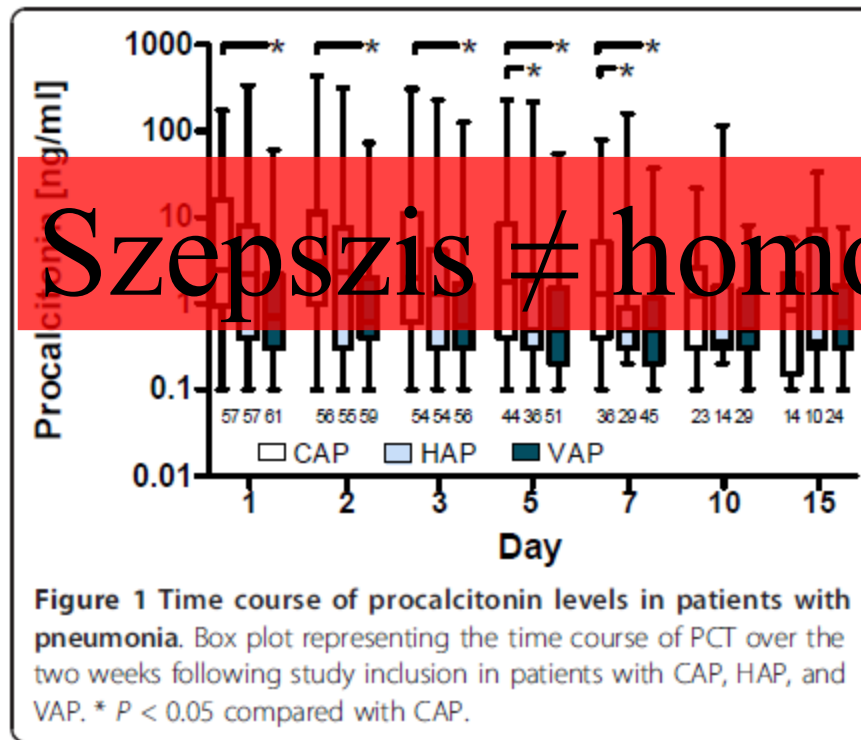






# Multinational, observational study of procalcitonin in ICU patients with pneumonia requiring mechanical ventilation: a multicenter observational study

Bloos F, et al. *Crit Care* 2011; 15: R80



Szepszis ≠ homogén betegcsoport



## 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 Bion, 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



# A 85 ajánlásból 1B:

Dellinger RP et al. *Intensive Care Med* 2008; 34: 17-60

- Antibiotikum <1h
- Krisztalloid vagy kolloid
- Transzfúzió: Hb 7-9 g/dl
- Fiziológias  $V_T$
- **Korszerű medicina!**
- Protokollok leszoktatás/szedáció
- Szedáció felfüggesztése
- VC kontroll



# „Atyám, kétségeim vannak...”



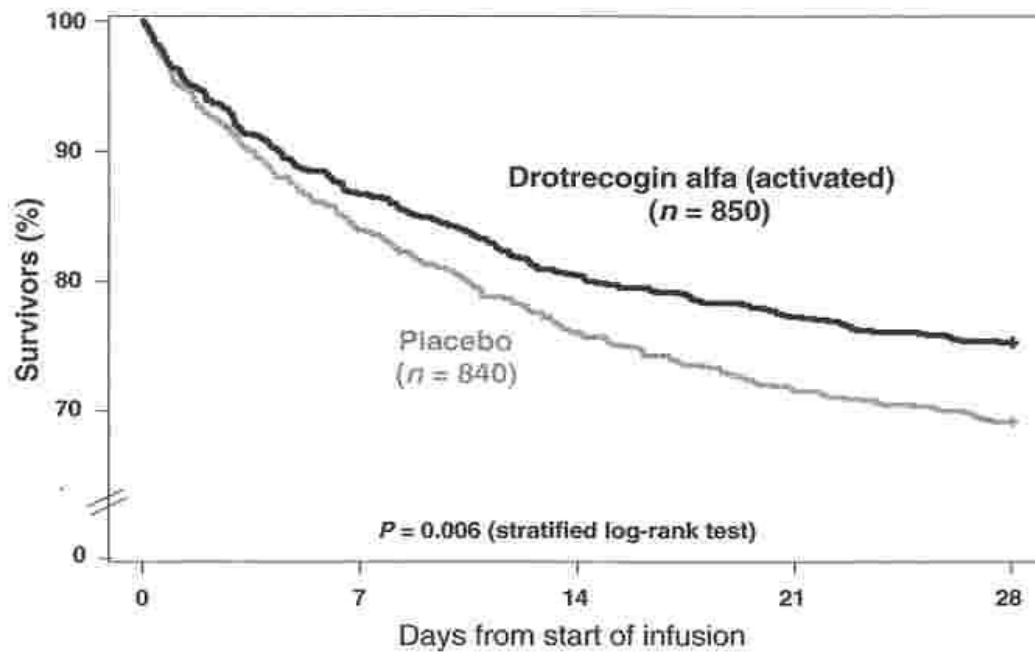
Giuseppe Tornatore



Cinema Paradiso



# Xigris-sokk



Bernard GR, et al. N Engl J Med 2001;344:699-709.



# Xigris-sokk

- PROWESS-shock

Outcome	Drotrecogin Alfa (Activated)	Placebo	Relative Risk (95% CI)	P Value
Death — no./total no. (%)				
At 28 days	223/846 (26.4)	202/834 (24.2)	1.09 (0.92–1.28)	0.31

Ranieri VM, et al. NEJM 2012;DOI: 10.1056/NEJMoa1202290

- † 2011.10.25.



## Multicenter, randomized, controlled trials evaluating mortality in intensive care: Doomed to fail?

Gustavo A. Ospina-Tascón, MD; Gustavo Luiz Büchele, MD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD

(Crit Care Med 2008; 36:1311–1322)

- 2006-ig megjelent PRCT-k:
  - 72 PRCT ahol a mortalitás az elsődleges végpont
  - 10 pozitív
  - 7 negatív
  - 55 nincs különbség

We should abandon randomized controlled trials in the intensive care unit

Jean-Louis Vincent, MD, PhD, FCCM

(Crit Care Med 2010; 38[Suppl.]:S534–S538)





# Hol hibáztunk?

---

Vincent JL. *Crit Care Med* 2010; 38(Suppl): S534-8

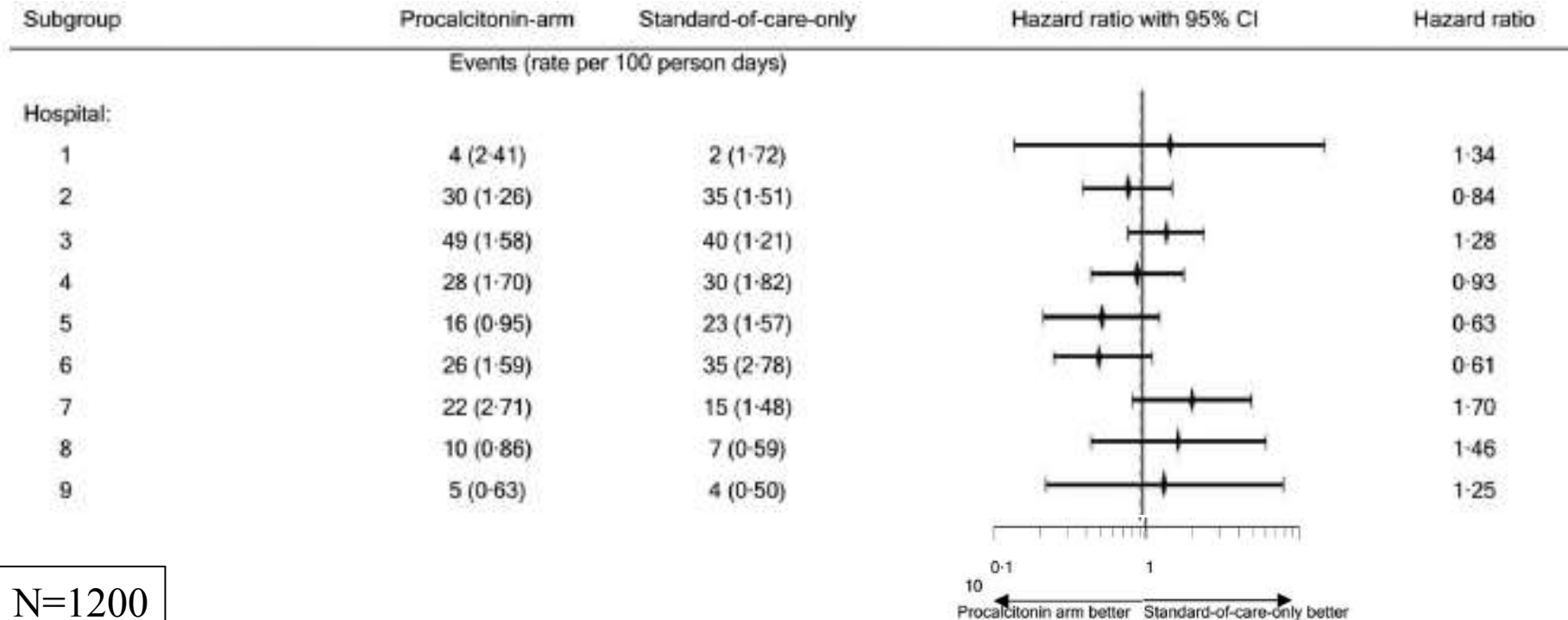
1. A vizsgált beavatkozás volt valóban inefektív?
2. Elemszám?
3. Állapotsúlyosság?
4. Időzítés?
5. Végpontok?
6. Betegpopuláció?





# Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: A randomized trial\*

Jensen JU, et al. *Crit Care Med* 2011; 39: 2048-58

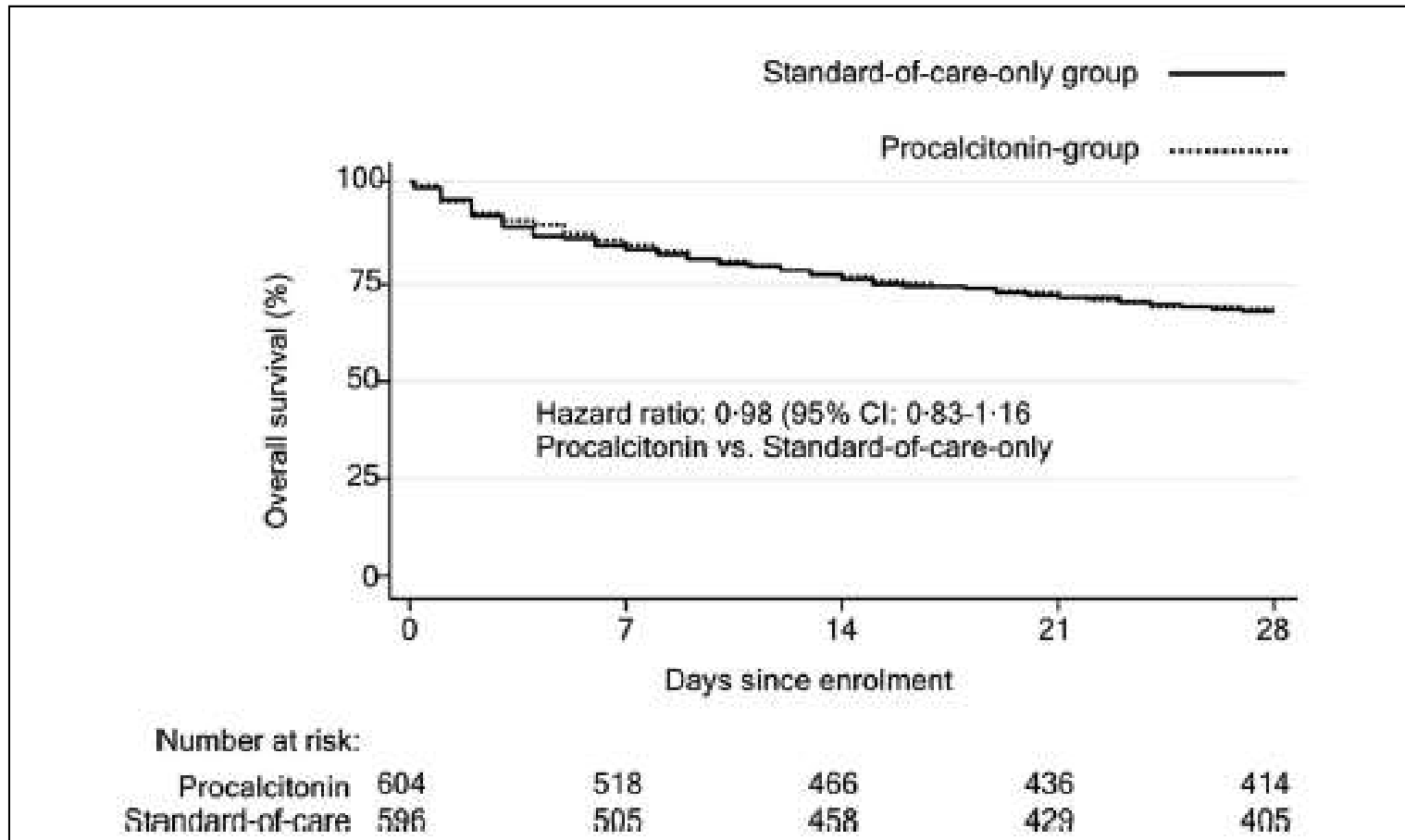


N=1200



# Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: A randomized trial\*

Jensen JU, et al. *Crit Care Med* 2011; 39: 2048-58





# Hogyan tovább szepszis kutatás?

- Etiológia
  - Infekció körültekintő igazolása
  - Belgyógyászati, sebészeti eredet?
- Súlyosság megállapítása
- Biomarkerek (melyik?)
- Kezelések, mérések időzítése

Timing IgM Treatment in Sepsis: Is Procalcitonin the Answer?

Z. MOLNÁR and J. FOGAS

2012

Annual Update  
in Intensive Care  
and Emergency  
Medicine 2012

Edited by J.-L. Vincent

Springer



# Összefoglalás

---

- Szepszis:
  - Nem definitív betegség
  - Nem homogén betegcsoport
- Szepszis markerek:
  - Velük a szepszis kezelés könnyebb...lehetne...







# Vak vezet világtalant

Pieter Brueghel, 1568

