

Új szempontok a gyermekkori sepsis ellátásában



Dr. Újhelyi Enikő
Egyesített Szent István és
Szent László Kórház, Budapest
Csecsemő- és Gyermekeintenzív Osztály



Surviving Sepsis Campaigne (SSC)

- A dokumentált sepsis incidencia világszerte kb. 1.8 millió évente, de ez ténylegesen elérheti a 18 milliót is (mortalitás ~ 30% (*Angus DC et al: Crit Care Med* 2001, 29:1303-1310, www.survivingsepsis.org)).
- 2003-ban az intenzivisták és infektológusok 11 nemzetközi szervezetet képviselve gyűltek össze a súlyos sepsis és septicus shock kezelési guideline-ok kidolgozására
- Cél: a sepsis relatív mortalitásának 25%-kal történő csökkentése a következő 5 évben

A súlyos sepsis és septicus shock kezelésének irányelvei

- Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Szakmai Kollégium
 - *A súlyos szepszis és a septicus sokk kezelése*
(Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve) Eü. Közlöny,
LV.évf. 12. szám, II. kötet (2005. július 15.)
 - a gyermekek ellátásáról nem tett említést!!
- Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock
 - Crit Care Med 2004, Vol. 32, No.3. 858-873
 - gyermekgyógyászati megfontolások (3 oldal)
- Sepsis Bundles
- Új guideline – Hemodinamikai támogatás csecsemőknél és gyermekeknél: 2007 (Carcillo)

Gyermekekori sepsis

- Ma a sepsist a kórokozó eradikációját és a homeostasis helyreállítását szolgáló immunológiai folyamatok diszregulációjának tartjuk.
- A septicus shockra jellemző a cardiovascularis funkció, intravascularis volumen status, légzés, immun/gyulladásos reguláció, vesefunkció, coagulatio, májfunctio és/vagy az anyagcsere **szimultán romlása!**
- A septicus shock a gyermekintenzív orvostól komplexitása miatt **szisztematikus és sokoldalú megközelítést** igényel.
- A sepsis kezelésének **4 fő célja**: 1.) kezdeti reszuszcitáció, 2.) a kórokozó eliminációja, 3.) oxigén ellátottság fenntartása és 4.) a gyulladásos válasz átgondolt regulációja.

Súlyos gyermekkori sepsisek epidemiológiája az USA-ban (Wattson RS et al, Am J Resp Crit Care Med 2003: 695-701)

- 1995 kórház (7 állam, összlakosság 24%-a) adatai alapján (kor<19 év)
- 1,586,253 kórházi felvételtől 9,765 súlyos sepsis, 42,364 gyermekkori sepsis (0.56 eset/1000 lakos/év)
- Incidencia életkor szerint - **csecsemőknél 25-ször gyakoribb**
 - csecsemő (5.16/1000), nagyobb gyerekek (0.20/1000 10-14 év)
- fiúknál 15%-kal magasabb (0.60 vs 0.52 /1000 p<0.001)
- **kórházi halálozás 10,3%** (6.2/100,000 lakos)
- 49%-nál alapbetegség, 22,9% LBWI (koraszülött)
- Légúti fertőzés (37%), primer bacteriemia (25%)
- Átlagosan 31 nap kórházi ápolás, 40,600 USD/beteg költség



Szt. László Kórház Gyermekintenzív O. 1993-2006.02.

- A sepsis incidencia 12% (369 beteg), a halálozás 22% volt
- A 213 fiú és 156 lány átlagéletkora $40,2 \pm 51,2$ hó volt,
- Felvételi átlagos PRISM-score (Pediatric Risk of Mortality) 10 ± 10 (n=332)
- Beavatkozások:
 - Gépi lélegeztetés: 246 (67%), vesepótló kezelés 16, mellkasi szívás 27, intraossealis kanülálás 10 beteg.
- Microbiológiai diagnosis 63%-ban volt.
- A halálozása 27,6%-ról (1993-99) 18 %-ra (2000-2006) csökkent.
- A második periódusban hasonló súlyossági megoszlás mellett
 - a G-/G+ arány 1993-1999: 75/25 és 2000-2006: 46/52 volt,
 - és kevesebb újraélesztés (22/4 vs. 5/1) történt.

Margaret M. Parker, Jan A. Hazelzet,
Joseph A. Carcillo:
Pediatric considerations

Crit Care Med 2004, 32 (No. 11): S591-4

Dellinger RP, Carlet MJ, Masur H et al:
*Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of
severe sepsis and septic shock.*
Int Care Med 2004, 30: 536-555

Gyermekgyógyászati megfontolások

Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock (CCM 2004)

➔ 1. Gépi lélegeztetés ➔ „bundles”

- Korai intubatio, tüdő-protectív stratégia, koraszülötteknél
- cave hyperoxia (retinopathia!!)
- oxigént kell adni! Zavart tudat esetén azonnali légútbiztosítás.

➔ 2. Folyadék resuscitatio

- a hepatomegalia (!) a túltöltés és a folyadékresuscitatio megítéléséhez
- a hypotensio - a fenyegető cardiovascularis összeomlás jele
- a vérnyomás önmagában nem megfelelő végpont
- volumenigény 40-60 ml/kg, de sokkal több is lehet

➔ 3. Vasopressor/inotrop szerek (csak megfelelő folyadékresuscitatio után)

Gyermekgyógyászati megfontolások

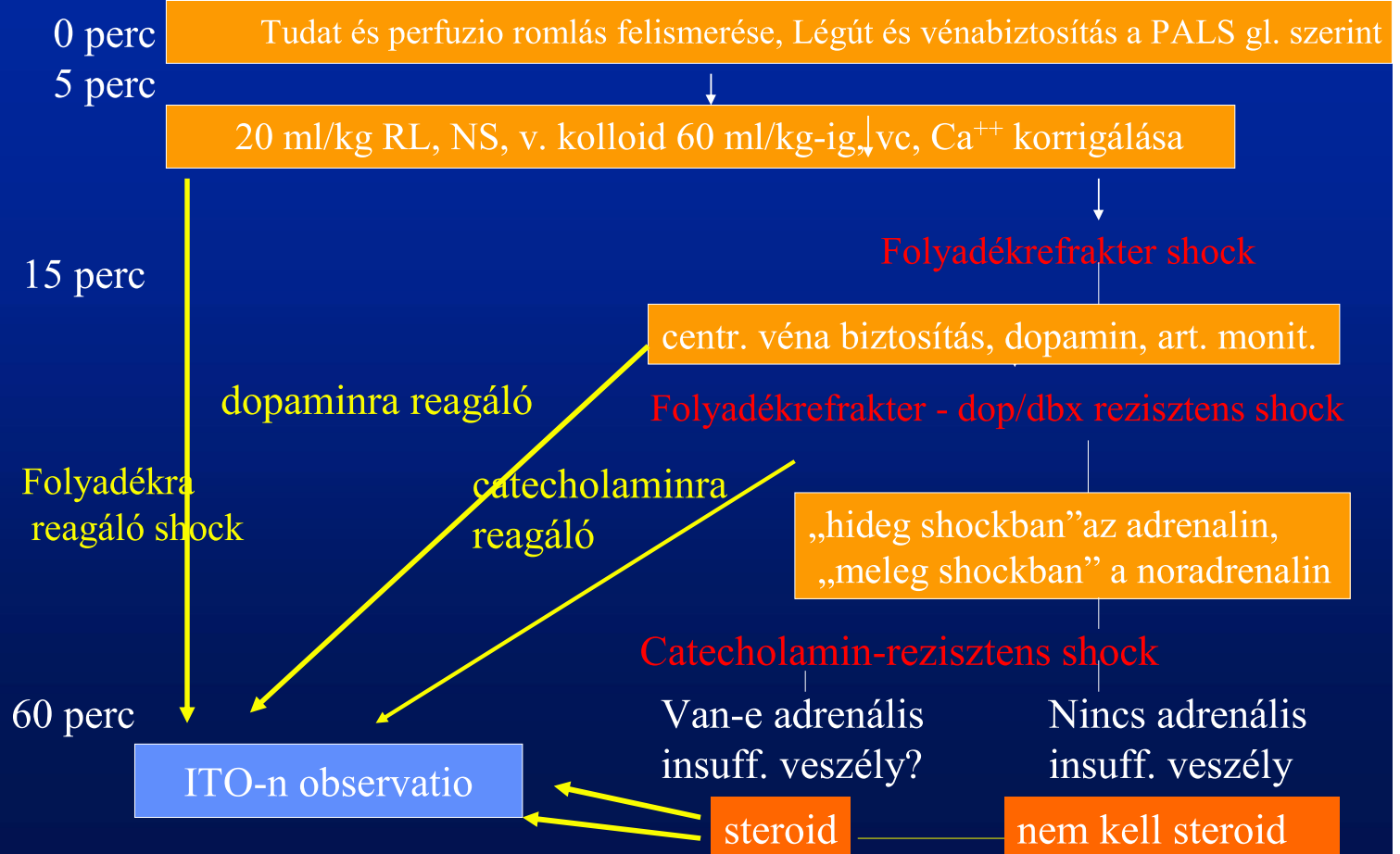
Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock (CCM 2004)

➡ 4. Terápiás végpontok

- Kap. újratelődés < 2 s, norm. pulzus, nincs különbség a perifériás és centrális pulzus között, meleg végtagok
- óradiuresis > 1 ml/kg/ó
- normális mentális status
- csökkenő laktát szint, javuló BE
- v.cava sup., vagy kevert vénás vér oxigén saturatio $> 70\%$
- szívindex optimalizálása, $CI > 3,3$ és < 6.0 l/min/m² és életkornak megfelelő perfúziós nyomás (MAP-CVP)

➡ 5. Kivitelezés - flow diagram

Gyermekegyógyászati septicus shock ellátása CCM 2004, Vol.32, 867



Lépcsőzetes hemodinamikai támogatás csecsemőknél és gyermekeknél Genf 2007 - Carcillo (1)

0 perc
5 perc

- Tudatállapot és perfúzió romlás felismerése,
- magas áramlással oxigén adás, IV/IO biztosítás

Kezdeti resuscitáció: 20 ml/kg isotoniás sóoldat,
vagy kolloid 60 ml/kg-ig,
amíg a perfúzió javul, vagy hepatomegalia lép fel
hypoglycemia és hypocalcemia korrigálása,
Antibiotikum adás



2. bolussal inotrop
szert indítani

15 perc

Továbbra is shockos

Lépcsőzetes hemodinamikai támogatás csecsemőknél és gyermekeknél Genf 2007 - Carcillo (2)

Továbbra is shockos

Folyadékrefrakter shock (hypotensio, kóros kapilláris újratelődés, vagy hideg végtagok)

- Inotrop IV/IO
- Atropin, ketamin IV/IO/IM
- Centrális véna biztosítás, sze.légútbiztosítás



Dopamin
10 mcg/kg/min-ig
Epinephrin
0,03-0,3
mcg/kg/min

Továbbra is shockos

Catecholamin rezisztens shock

Hydrocortizon adás, ha absolut adrenalis insuff. rizikó van

PICU – monitorizálni a CVP-t, norm perf. nyomás (MAP-CVP) és ScvO₂>70%

Lépcsőzetes hemodinamikai támogatás csecsemőknél és gyermekeknél Genf 2007 - Carcillo (3)

hideg shock, norm RR,

1.cél:

epinephrin titrálás

ScVO₂ >70%, Hgb > 10g/L

2. cél:

+ **vasodilatator**

(nitroso-vasodilatatorok, milrinon, imrinon, & egyéb), volumen töltéssel

levosimendan
mérlegelendő

hideg shock, alacsony RR

1.cél:

epinephrin titrálás

ScVO₂ >70%, Hgb > 10 g/L

2. cél:

+ **norepinephrine**

+ **dobutamin**, ha
ScVO₂ <70%

Mérlegelendő: milrinon,
enoximon, vagy
levosimendan

meleg shock, alacsony RR

1.cél:

norepinephrin titrálás

ScVO₂ >70%

2. cél:

Mérlegelendő

vasopressin, terlipressin,
vagy angiotenzin.

+ **dobutamin** vagy
alacsony dózisú

epinephrin, ha ScVO₂
<70%

Lépcsőzetes hemodinamikai támogatás csecsemőknél és gyermekeknél Genf 2007 - Carcillo (4)

Továbbra is shockos

Perzisztáló, catecholamin-rezisztens shock

Kizárni ill.korrigálni:

pericardialis tamponád, ptx, intraabd. nyomás > 12 mmHg,

Pulmonális artériás katéter, PICCO monitorizálás, FATD és/vagy doppler

UH a folyadék, inotrop, vasopresszor, vasodilatator és hormonális th.

irányításához

Cél: $CI > 3.3$ és < 6 L/min/m²

Továbbra is shockos

ECMO: 110 ml/kg/min és/v. CRRT > 35 ml/kg/h

Vasopressin és terlipressin gyermekeknél

Vasopressin alkalmazása refrakter hypotensív shockban gyermekeknél
(Liedel JL et al, *Pediatr Crit Care Med*, 2002: 3:15-18)

- 5 gyermeknél vasopressin 0.004-0.008 U/kg/min (3 exitus, 2 túlélő)
- azonnal RR emelkedés, 4-nél a catecholamin részlegesen visszavonható
- Lényeges mellékhatás nem volt (hyponatremia, vasoconstrictio okozta szerv dysfunctio), 2 gyermeknél perif. vasoconstrictio, necrosis nincs

Terlipressin alkalmazása gyermekeknél catecholamin rezisztens septicus shockban (Rodriguez-Núñez et al, *Int Care Med* 2004)

- hosszú hatású (T1/2: 6 óra) szintetikus vasopressin származék,
- 4 gyermeknél terlipressint 0,02 mg/kg iv. 4 óránként, max. 3 napig, a noradrenalin igény 1,5-2,5 mcg/kg/min dózisiról jelentősen csökkent (egyéb: DOP 20, DBX 20, NA 2 mcg/kg/min)
- 2 túlélő (egy beteg 15 nap múlva légzési elégtelenségben, a másik 12 óra múlva tüdővérzésben meghalt)

Gyermekgyógyászati megfontolások

Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock (CCM 2004)

➔ 6. Steroid –

➔ 7. Protein C és aktivált protein C alkalmazása

8. Granulocyta-macrophag stimuláló faktor (GM-CSF)

– neutropeniások sepsisében, újszülötteknél

9. DVT profilaxis

– gyermekeknél a DVT leggyakrabban kanülhasználattal kapcsolatos, a 25%-a v. femoralis kanülálásnál lép fel

– heparin profilaxis hasznosságára nincs adat gyermekeknél

– saját gyakorlat: 5 napos kanülviselés után ill. fokozott rizikónál a 2. naptól LMWH profilaxis

Gyermekgyógyászati megfontolások

Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock (CCM 2004)

10. Stress ulcus profilaxis

- Gyermektanulmány nincs, de a gastrointestinális vérzés gyakorisága hasonló, mint a felnőtteknél
- fokozott rizikó: a coagulopathia és a lélegeztetés

11. Vesepótló kezelés

- CVVH anuria/oliguria és folyadék túltöltés esetén

12. Glycemia kontroll

- csecsemőknél hypoglycemia veszély ! jav: 4-6 mg/kg/min glucose bevitel)

Gyermekgyógyászati megfontolások

Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock (CCM 2004)

13. Sedálás, analgesia

- a lélegeztett gyermekek ellátásának része - nincs általános ajánlás (pl. midazolam 0,05-0,2 mg/kg/h + fentanyl 0,5-2 mcg/kg/h)

14. Vértérszítmények

- Hgb az életkorinak megfelelő értéken tartandó, súlyos sepsisben, septicus shockban >100 g/l

15. IVIG: polyclonalis IVIG sepsisben, septicus shockban csökkentette a mortalitást de! kis anyag

16. Extracorporális membrán oxigenisatio (ECMO)

2,5 hónapos kisfiú

- **Otthon: 12 óra** – csillapíthatatlan láz, majd reggelre bevérzések - OMSZ szállítja (vénaabiztosítás, 60ml/kg RL)
- **ITO – 5 óra** - Érkezéskor eszméletlen (GCS:5), pupilla: tág, fényre nem reagál
 - Testszerte bevérzések, **jéghideg végtagok**
 - Tachypnoe, dyspne, tachycardia, RR nem mérhető, kapilláris újratelődés megnyúlt, hepar: 5 cm

Labor: Vc: **1,4** mmol/l, BE: **-25**, pH:**6,89**, laktát: **11,2 – 14,4 -18,4** mmol/l, v.subcla-sat: 30%!!
Hgb: 51 g/L, Ht: 0,15, thr: 8 G/L,
prothrombin: nem alvad, Na: 131 mmol/L



- **3'** intubálás, lélegeztetés
 - **5'** intraosseális kanülálás
 - **30'** v. subclavia l.d.kanülálás
 - **0-30'** Voluven 100 ml, RL 250 ml, DOP: 20, DBX 20 mcg/kg/min, NA, NaHCO₃ Hydrocortizon, HA, + thr. Konc, FFP, vvt massa, Nitropohl
 - **45'** ceftriaxon
- Asystole – exitus
- Sectio: mk. mellékvesében kiterjedt bevérzések

Sepsis Resuscitációs Bundle teljesítése esetünkben

- ✓ Serum lactate mérés (azonnal!! – 11,2– 18,4 mmol/l),
- ✗ Hemokultúra levétele az AB adás előtt – vénakanülálás sikertelen, intraossealisan nem lehetett levenni HK-t,
- ✓ Széles spektrumú antibiotikum korai adása, (45. percben)
- ✓ Folyadék resuscitáció inotrop támogatással MAP >65 mm Hg elérése céljából – átmenetileg sikerült elérni
- ✓ Centralis vénás nyomás (CVP) of >8 mm Hg és
- ✗ Centralis vénás oxygen saturatio (ScvO₂) of >70% - induláskor 30%!! csak átmenetileg sikerült elérni 200 ml/kg folyadék bevitel ellenére!! .

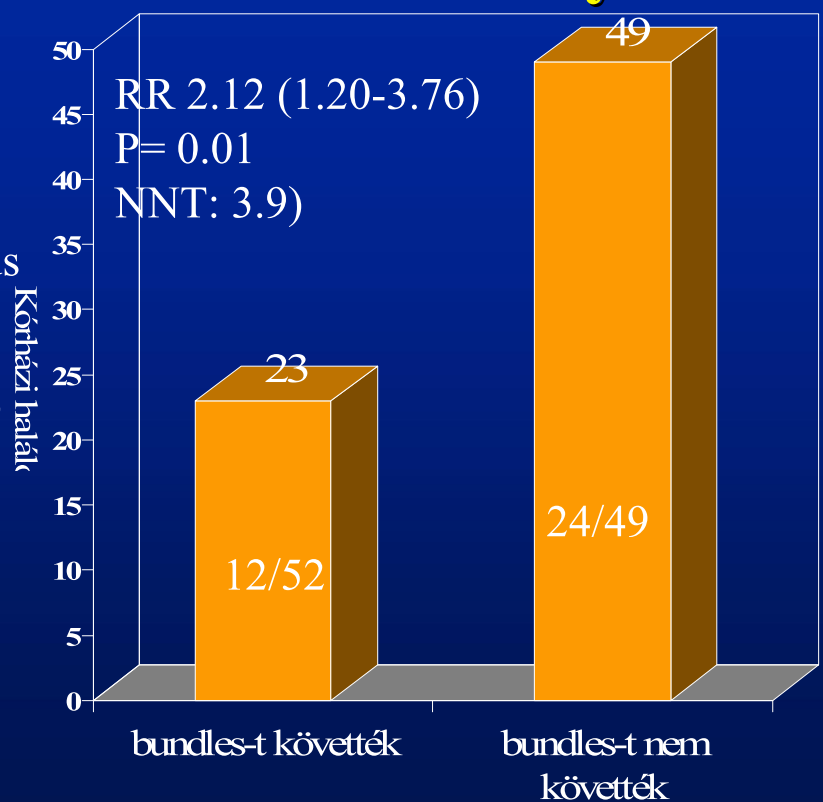
A gyermek a felvételét követő 5 óra 15 perc múlva exitált.

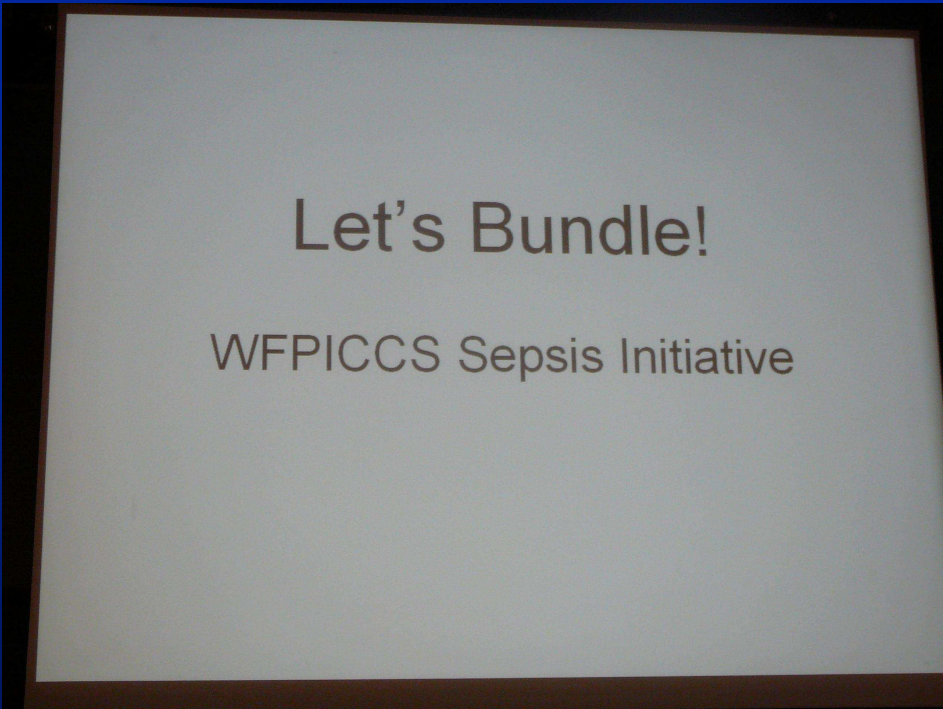
Súlyos Sepsis Bundles

- A 2004-es [Surviving Sepsis Campaign](#) által ajánlott guideline-ból készített evidence-based ajánlások (=az együtt végrehajtandó „csokrok”), melyeket a mindennapi munka javítása céljából hozták létre
 - **Sepsis Resuscitation Bundle:** 6 órán belül el kell érni az EB célokat súlyos sepsisben szenvedő, vagy septicus shockos betegeknél (és/vagy lactate > 4 mmol/L)
 - **Sepsis Management Bundle:** 24 órán belül
- www.IHI.org

Első eredmények

- *Gao et al (Crit Care 2005, 9:764-770)* - prospective observatio study - compliance a sepsis bundle-vel 101 consecutiv felnőtt súlyos septicus, vagy septicus shockos betegnél
- **6-órás sepsis bundle-t** 52%-nál követték, (halálozás 49% vs 23%, $p=0.01$).
- **A 24-órás sepsis bundle-t** csak a lehetséges esetek 30%-ában követték és a kórházi halálozás 29%-ról 50%-ra nőtt ($p=0.16$),
- 76%-os halálozási rizikó emelkedés





Let's Bundle!

WFPICCS Sepsis Initiative

Genf 2007
Gyermekintenzív
világkongresszus

Motto: Egy nyilvessző könnyen eltörik, de 10 egy csokorban nem.
Japán közmondás

Sepsis Resuscitációs Bundle (első 6 óra) (gyermekellátás)

- 😊 Serum lactate mérés (azonnal!!),
- 😊 Hemokultúra levétele az AB adás előtt,
- 😊 Széles spektrumú antibiotikum korai adása,
- 😊 Folyadék resuscitáció inotrop támogatással MAP >65 mm Hg elérése céljából
- 😊 Centralis vénás nyomás (CVP) of >8 mm Hg és
- 😊 Centralis vénás oxygen saturatio (ScvO₂) of >70%.

😊=gyermekeknél is javasolt, 😐=kérdéses,

☹=nem javasolt a jelenlegi álláspont szerint

Sepsis Management Bundle (24 óra)

Súlyos septicus betegeknek a négy elemet az első órában kell végre hajtani!!

Elemei (4):

- ☹️ Alacsony dózisú steroid adása a protokoll szerint
- ☹️ Drotrecogin Alfa (Activated)
- ☹️ Adequate Glycemiás Control fenntartása
- 😊 Excessive Inspiratiós Plateau nyomások megelőzése

😊=gyermekeknél is javasolt, ☹️=kérdéses,

☹️= nem javasolt a jelenlegi álláspont szerint

Sepsis Management Bundle (24 óra)

gyerek

☹ Alacsony dózisú steroid adása a protokoll szerint

- Dózis nem tisztázott - az 1-2 mg/kg és 50 mg/kg között
- hydrocortisone 30 mg/m²/nap dózisban, négy részben (Hildebrandt T et al. *Ped Anesth* 2005, 15: 358-65)

Sepsis Management Bundle (24 óra)

gyerek

☹️ Drotrecogin Alfa (Activated) adása a protokoll szerint –
nem javasolt a gyermekgyógyászati gyakorlatban !!

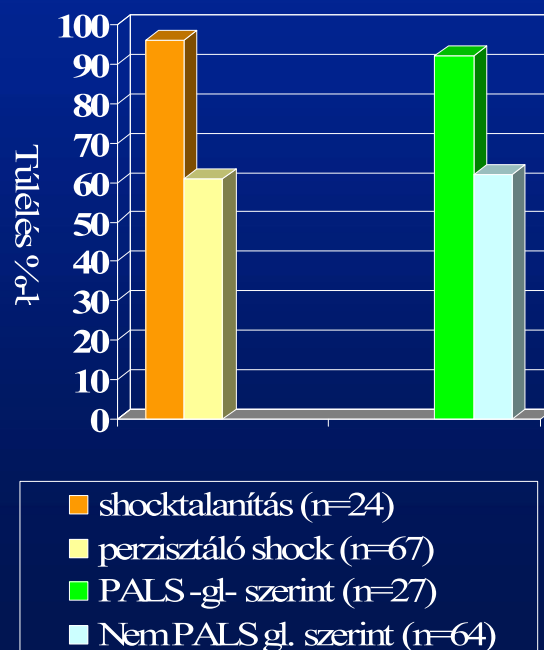
- *Pediatrics, Vol. 113, 2004: 7-17* - nyílt, nem-randomizált tanulmány, 11 centrum (UK, USA), N=83 (38 g.hét-18év)
 - ✓ súlyra korrigált clearance nem különbözik,
 - ✓ 24 mcg/kg/h 96 órán át (n=62) - a D-dimer szint 26%-kal csökkent, a protein-C 79%-kal, az antithrombin szint 24%-kal nőtt, vérzés incidencia: 2,4%, - 4,8%
- **RESOLVE tanulmány** - 2005-ben leállították (*Nadel S, et al, Lancet 2007;369:836-43*) N= 477, 17% mortalitás
 - ✓ 240 kezelt DrotA-val 24 mcg/kg/h 96 h – **nem volt különbség túlélésben, szövődményben,**
 - ✓ >60 nap életkor felett biztonságos

A sepsis halálozásának javítása érdekében minden egészségügyi ellátónak alkalmazni kell ezeket a relative egyszerű, könnyen kivitelezhető, olcsó „bundles”-ket a megadott szigorú időhatáron belül, annak érdekében hogy javítsuk a súlyos sepsises és septicus shockos betegek túlélési arányát.

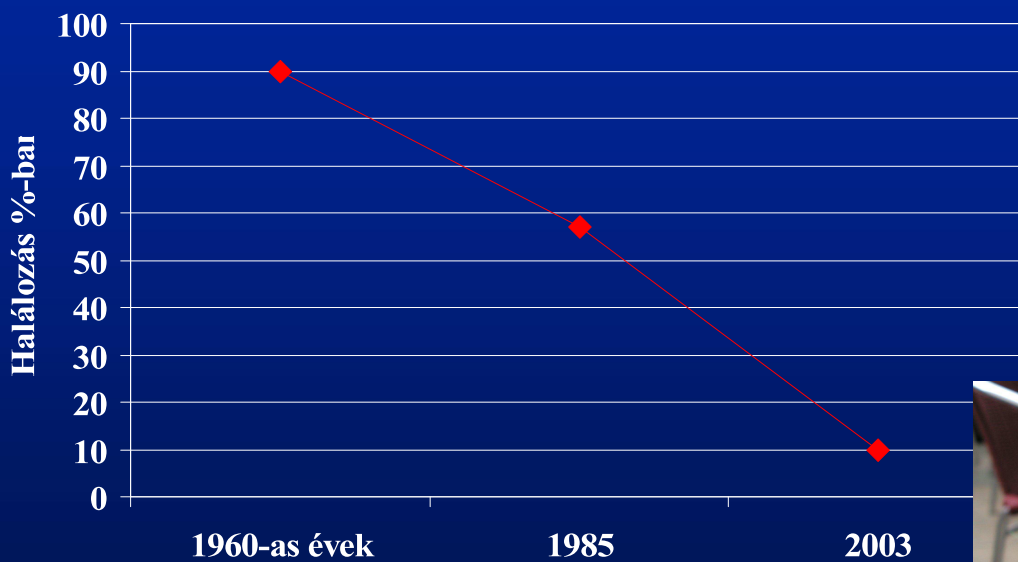
A neonatalis és gyermekkori septicus shock gyors megszüntetése javítja a túlélést (Han YY et al, Pediatrics 2003;112:793)

- a korai folyadék és inotrop th. az idő függvényében javítja a túlélést
- 9 év (1993-2001) -91 septicus gyermek
- 26 (29%) beteg meghalt
- 24 beteget (26%) shocktalanítottak <75p

	<u>meghaltak</u>	<u>túlélők</u>
▪ dopamin/dobutrex	42%	20%
▪ adrenalin/noradr.	42%	6%
▪ folyadék th. ml/kg	32,9	20
▪ lélegeztetés	73%	38%
▪ PALS gl szerint	8%	38%



Gyermekekori septicus shock halálózása (Corwin HL: Update on Pediatric Septic Shock)



Értük érdeemes!

