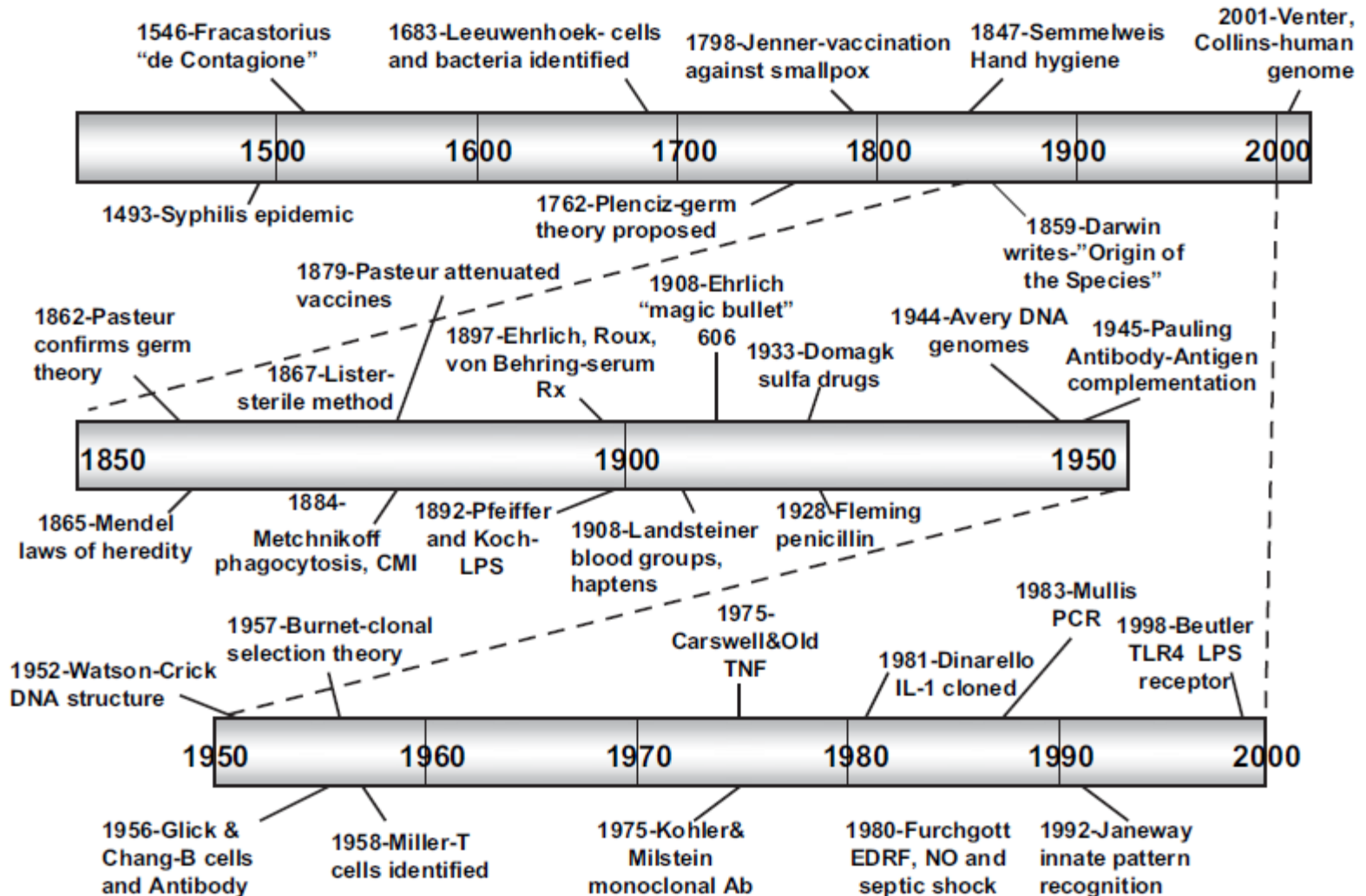


Má nová definice sepse reálný klinický dopad?

Peter Sklienka

KARIM FN Ostrava

Milestones in the Understanding of Infection and Sepsis



Definice sepse v čase

V historii mnoho definicí, založených na klinickém pozorování;
asociace především s **hnisavými procesy a febriliemi** ;

„**otrava krve**“ – převažně smrtelný stav odpovídající současnému
chápání sepse

19.století - Pasteur, Koch- objev mikroorganismů

20.století- Fleming- objev ATB

exploze medicinských poznatků a intenzivní medicíny, zvyšování
technické úrovně... „vyrábíme“ si vulnerabilní pacienty

1991/2 – první **konsenzuální definice sepse**, kritéria založena na
současné přítomnosti SIRS a infekce (včetně přepokládané)

2001/2 – nové definice, rozšíření pojmů severe sepsis a septický šok

2004,2008,2012 – doporučení SCC pro léčbu sepse a septického
šoku následovaná **poklesem mortality**

Nové definice sepse – proč?

PRO

- předchozí definice sepse na základě konsenzu bez validní opory v datech
- „nadměrná senzitivita“ a nízká specifita SIRS ve vztahu k infekci
- termín těžká seps (severe sepsis) evokuje dojem že ne každá seps je nebezpečná
- „inflamatorní“ odpovědi připisován nadměrný význam
- nedostatečná reflexe patofyziologie sepse
- diametrálně odlišné data o epidemiologii a mortalitě sepse v jednotlivých zemích a a/nebo klinických studiích

Nové definice sepsy – proč?

PRO

Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you

(Vincent JL, Critical Care Medicine 2007)

Nové definice sepse – proč?

CON:

- původní definice jednoduché a srozumitelné
- ne dokonalé, ale akceptovány odbornou veřejností
- stratifikace závažnosti průběhu
- **dramatické zlepšení diagnostiky a časného zachytu sepse**
- **dramatická redukce mortality na základě doporučení SSC vycházejících z původních definic sepse**

Nové definice sepse – proč?

CON:

„...until then SIRS, do not fix what ain't broke“

(in: Definition of sepsis: Not quite time to dump SIRS?
Marik P, Critical Care Medicine 2002)

Únor 2016:

The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

Cíle Sepsis-3

Odlišit sepsi od nekomplikované infekce

Aktualizace definic sepse v souladu se současnými poznatky o patobiologii sepse

Definovat co sepse „je“

Sepsis-3

Výsledný dokument obsahuje:

Zásadní koncepty sepse

Definice sepse a asociovaných pojmů

Klinická kritéria pro identifikaci pacientů se sepsí

Zásadní koncepty Sepsis-3

- **Sepse je hlavní příčinou úmrtí na infekci**, především v případech, kdy **není časně rozpoznána a léčena**. Diagnostika sepse vyžaduje **nejvyšší prioritu a pozornost**.
- Sepse je syndrom interakce mezi faktory patogenu i faktory hostitele (genetická predispozice, pohlaví, rasa, věk, komorbidity, prostředí), které se v průběhu času můžou měnit. Sepsí odlišuje od infekce **nadměrná anebo dysregulovaná odpověď organismu s přítomností orgánových dysfunkcí**.

Zásadní koncepty Sepsis-3

- **Orgánové dysfunkce způsobené sepsí mohou probíhat skrytě**, jejich přítomnost má být zvažena u každého pacienta s probíhající infekcí. Naopak, nepoznaná infekce může být příčinou nově vzniklé orgánové dysfunkce. Jakákoliv jinak nevysvětlitelná orgánová dysfunkce zvyšuje riziko pravděpodobnosti skryté infekce.
- Klinický a biologický fenotyp sepse může být modifikován preexistujícím akutním onemocněním, chronickými komorbiditami, medikací a intervencemi.
- Specifické infekce mohou vyústit v lokální orgánovou dysfunkci bez generalizované a dysregulované systémové odpovědi hostitele.

The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

Nové pojmy a definice:

1. Sepse je definovaná jako **život ohrožující orgánová dysfunkce způsobená dysregulovanou odpovědí organismu na infekci**

The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

Nové pojmy a definice:

Orgánová dysfunkce je definovaná jako akutní změna v celkové hodnotě SOFA skóre ≥ 2 vznikající následkem infekce.

Iniciální SOFA skóre (t. j. kalkulované před rozvojem infekce) je u pacientů s neznámou anamnézou předchozích orgánových dysfunkcí považováno za výchozí „nulovou“ hodnotu

SOFA skóre ≥ 2 představuje vzestup rizika úmrtí o 10% v celkové populaci hospitalizovaných pacientů s předpokládanou infekcí. U každého pacienta s mírnou orgánovou dysfunkcí může dojít k dalšímu zhoršení stavu, tato skutečnost zdůrazňuje nutnost zahájení časných a adekvátních intervencí (pokud ještě nebyly zahájeny)

The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

Nové pojmy a definice:

Sepse je definovaná jako **život ohrožující stav** vznikající v situaci kdy **odpověď organismu na infekci poškozuje vlastní tkáně a orgány.**

The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

Nové pojmy a definice:

U pacientů s předpokládanou infekcí lze predikovat riziko prodloužení hospitalizace v intenzivní péči i zvýšené mortality na základě parametrů **quick SOFA (qSOFA)**, tedy přítomnosti minimálně dvou z následujících parametrů:

- 1) alterace stavu vědomí – Glasgow Coma Scale (GCS) < 15
- 2) hodnota systolického krevního tlaku (sTK) ≤ 100 mm Hg
- 3) dechová frekvence (DF) ≥ 22 /min.

The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

Nové pojmy a definice:

Septický šok je podskupinou sepse, kdy probíhající **patologické procesy na oběhové úrovni nebo na úrovni buněčného metabolismu** mají intenzitu dostatečnou k zásadnímu zvýšení mortality

The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

Nové pojmy a definice:

Septický šok lze definovat na základě přítomnosti **sepsy a přetrvávající hypotenze**, která vyžaduje aplikaci vazopresorů k dosažení hodnot středního arteriálního tlaku (MAP) ≥ 65 mmHg a s hodnotou sérového laktátu ≥ 2 mmol/l i přes adekvátní tekutinovou resuscitaci. Nemocniční mortalita pacientů naplňujících uvedená kritéria přesahuje 40%.

qSOFA

Prostředek pro identifikaci pacientů s rizikem nepříznivého vývoje
Vysoká prediktivní hodnota mortality a ICU-LOS pro pacienty mimo ICU

Box 4. qSOFA (Quick SOFA) Criteria

Respiratory rate $\geq 22/\text{min}$

Altered mentation

Systolic blood pressure $\geq 100 \text{ mm Hg}$

qSOFA

qSOFA \geq 2 je indikací k neprodlenému:

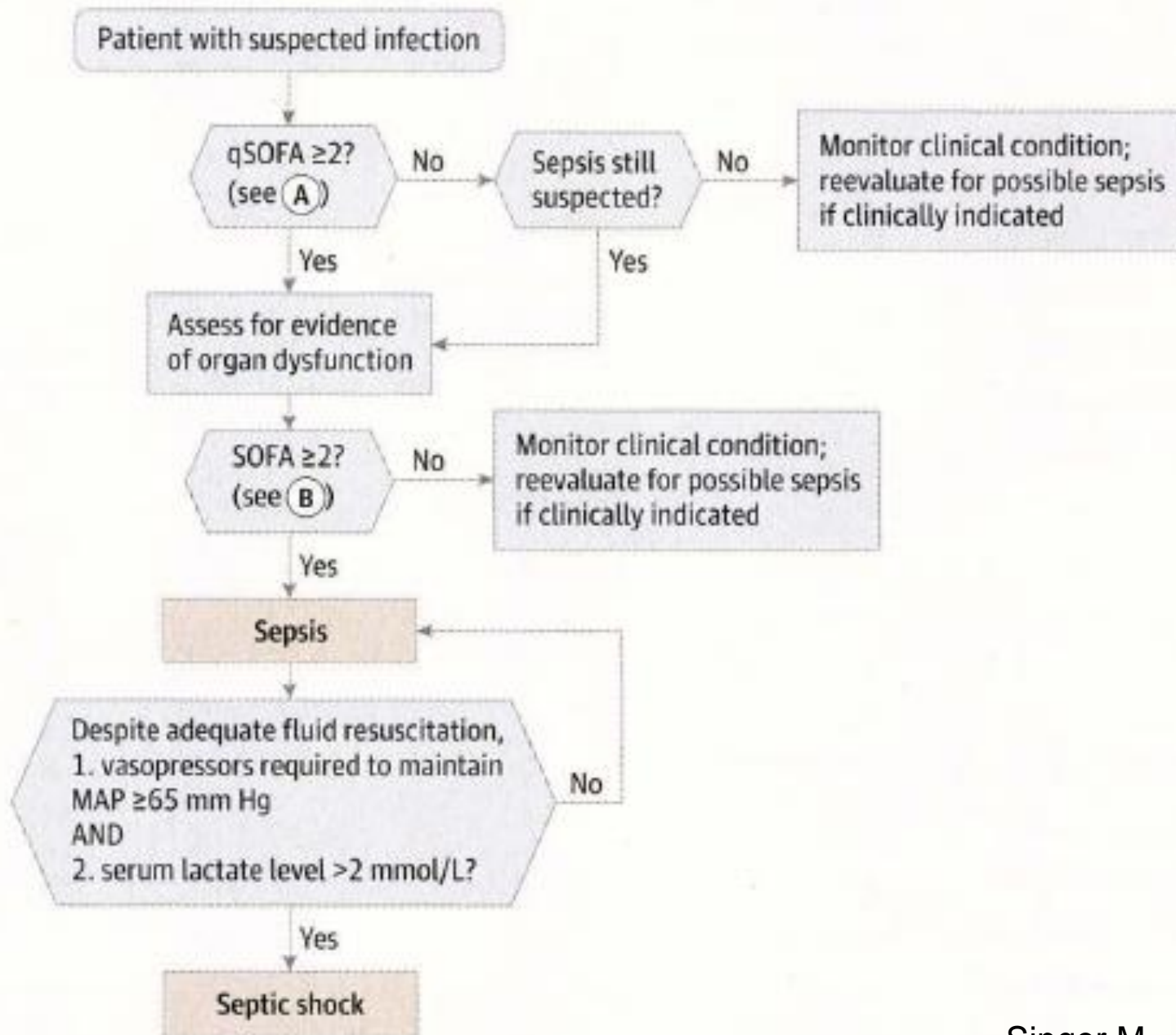
- pátrání po přítomnosti orgánových dysfunkcí (SOFA)
- zahájení anebo eskalaci adekvátní léčby sepse
- zvýšení úrovně monitorování, případně zvážení překladau na lůžko intenzivní péče

SOFA

Vzestup SOFA ≥ 2 = vysoká prediktivní hodnota zvýšené mortality a ICU-LOS pro pacienty na ICU

Table 1. Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score^a

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
Pao ₂ /Fio ₂ , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
Cardiovascular					
MAP ≥70 mm Hg	MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^b	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 ^b	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^b
Central nervous system					
Glasgow Coma Scale score ^c	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200



Zásadní změny Sepsis-3

- **nezahrnují žádný z klinických ani laboratorních parametrů zánětlivé odpovědi** – kritéria SIRS byla z definice sepse vyjmuta hlavně z důvodu jejich nedostatečné senzitivity i specifity. Podle stanoviska autorů Sepsis-3 (**byla klinickým a laboratorním příznakům zánětlivé odpovědi v předchozích definicích věnována „neúměrná pozornost“**). Pro definici sepsí indukované orgánové dysfunkce je klíčová **akutně vzniklá změna v SOFA skóre**

Zásadní změny Sepsis-3

- důraz na rozvoj orgánových dysfunkcí způsobených nepřiměřenou odpovědí organismu hostitele
- Známky SIRS a další laboratorní parametry infekce a zánětu nejsou zahrnuty do definice sepse. Podle autorů Sepsis-3 mají ale nadále své místo v klinické praxi a mají být pro kliniky **podnětem k intenzivnímu pátrání po případném zdroji infekce!**

Zásadní změny Sepsis-3

- Sepse není chápána jako kontinuální proces pokračující přes „těžkou sepsi“ po septický šok.
- Eliminace pojmu „těžká sepse“. Podle Sepsis-3 je nutné chápat **jakoukoliv sepsi jako závažný, život ohrožující stav**
- **Zavedení SOFA a qSOFA jako klinických kriterií asociovaných s nepříznivým outcome**

The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)



New Sepsis Criteria A Change We Should Not Make

*Steven Q. Simpson, MD, FCCP
Kansas City, KS*



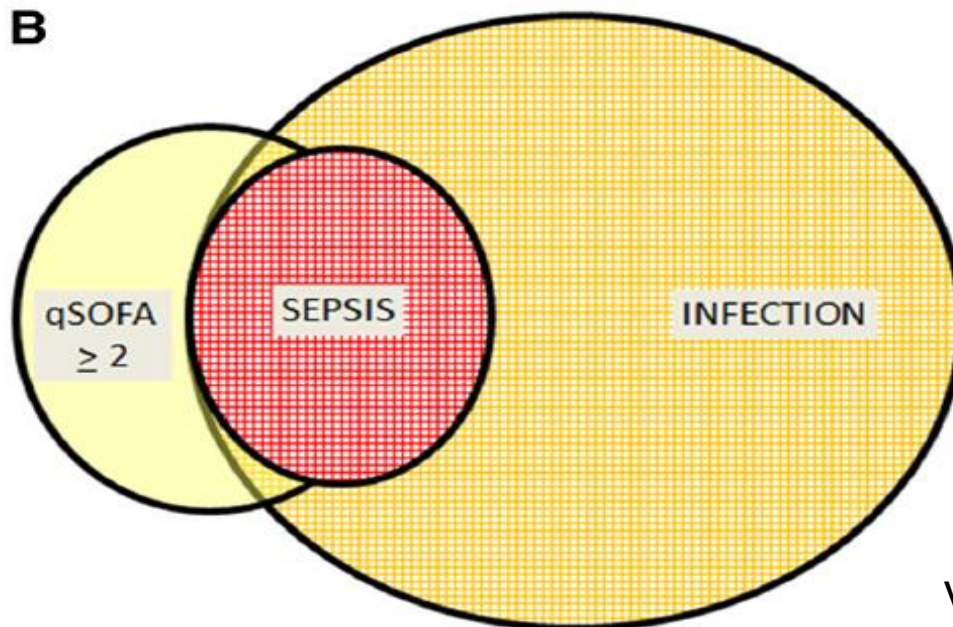
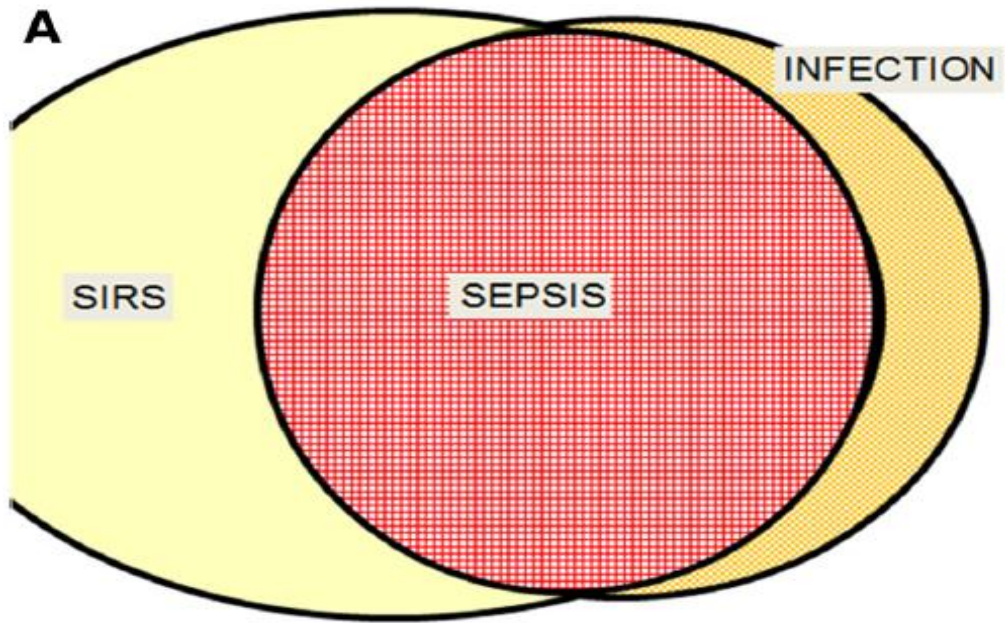
CrossMark



Kontroverze Sepsis-3

1. „Exkomunikace“ SIRS:

- dle Sepsis-3 „nepřiměřený důraz“ na zápalovou odpověď organismu v předchozích definicích – **ALE: dysregulovaná zápalová odpověď je podstatou rozvoje orgánových dysfunkcí**
- známky SIRS jsou fyziologickou odpovědí na inzulty různé etiologie – **ALE qSOFA i SOFA se také mohou měnit bez přítomnosti sepse**
- neadekvátní senzitivita i specifita ve vztahu k nepříznivému outcome – **ALE: jen o málo nižší než qSOFA non-ICU; data derivovány retrospektivně z databází; je racionální stanovovat diagnózu až na základě parametrů asociovaných s vyšší mortalitou ???**
- SIRS může být nadále používáno jako podnět pro pátrání po infekci



Kontroverze Sepsis-3

2. Vyřazení pojmu těžká sepse, popření kontinuity mezi sepsí a těžkou sepsí (a sept.šokem)

ALE - mortalita v závislosti na závažnosti sepse dle předchozích kritérií; pojem těžká sepse je de facto nahrazen SOFA score

Kontroverze Sepsis-3

3. Validace qSOFA, SOFA a SIRS v datech získaných retropektivně z databází

- validita údajů ? -- dechová frekvence, GCS vs dif.KO...
- kódování sepse a dg asociovaných s infekcemi

Kontroverze Sepsis-3

3. Validace qSOFA, SOFA a SIRS v datech získaných retropektivně z databází

- validita údajů -- dechová frekvence, GCS vs dif.KO...
- kódování sepse a dg asociovaných s infekcemi

METHODS: All patients (≥ 18 years of age) with severe sepsis according to the ACCP/SCCM criteria registered in the Swedish Intensive Care Registry (2005-2009) were included in the study. Using the Swedish National Patient Register, we investigated whether these patients fulfilled an ICD code compilation for severe sepsis at hospital discharge.

RESULTS: Overall, 9271 patients with severe sepsis were registered in the Swedish Intensive Care Registry. **A majority of these patients (55.4%) were discharged from the hospital with ICD codes that did not correspond to any of the ICD code compilations.**

(Wilhelms SB, Acta Anaesthesiol Scand, 2016)

Cíle Sepsis-3

Odlišit sepsi od nekomplikované infekce - ?

Aktualizace definic sepse v souladu se současnými poznatky o patobiologii sepse - ???

definovat co sepse „je“ – **ANO**

...je možné dosáhnout ideální definice s kritéria sepse?

- patofyziologie modulována faktory patogenu i hostitele
- neexistuje univerzální klinický nebo laboratorní marker sepse s dostatečnou specifitou a senzitivitou



Odpověď organismu

Klinické projevy

**lokální imunitní
odpověď
adekvátní**

**Lokalizovaná
v místě infekce**

**lokální
„rubor, oedema, calor,
dolor, functio laesa“**

lokální imunitní
odpověď
neadekvátní
Patogen- nálož,
patogenita, virulence
Imunitní odpověď
nedostatečná

**Dekompartmentizace
= systémová odpověď**
(proinflamatorní i antiinflamatorní)

regulovaná = adaptivní

**Dysregulovaná
= autodestruktivní**

„SIRS“

Orgánové dysfunkce
(qSOFA, SOFA)



Odpověď organismu

Klinické projevy

**lokální imunitní
odpověď
adekvátní**

**Lokalizovaná
v místě infekce**

**lokální
„rubor, oedema, calor,
dolor, functio laesa“**

lokální imunitní
odpověď
neadekvátní
Patogen- nálož,
patogenita, virulence
Imunitní odpověď
nedostatečná

**Dekompartmentizace
= systémová odpověď**
(proinflamatorní i antiinflamatorní)

regulovaná = adaptivní

„SIRS“



**Dysregulovaná
= autodestruktivní**

Orgánové dysfunkce
(qSOFA, SOFA)

Cíle Sepsis-3

Odlišit sepsi od nekomplikované infekce - ?

Aktualizace definic sepse v souladu se současnými poznatky o patobiologii sepse - ???

definovat co sepse „je“ – **ANO**

...je možné dosáhnout ideální definice s kritéria sepse?

- patofyziologie modulována faktory patogenu i hostitele
- neexistuje univerzální klinický nebo laboratorní marker sepse s dostatečnou specifitou a senzitivitou
- **jak definovat bod kdy se fyziologická, adaptivní a obranná odpověď na infekci stává maladaptivní, dysregulovanou a autodestruktivní?**

Sepsis-3 a realita

- akceptovány významnými odbornými společnostmi
- Dopad na klinickou praxi?
 - CAVE – většina sepsí vzniká mimo ICU i mimo nemocnice!
 - qSOFA extrémně jednoduché
- Dopad na výzkum a klinické studie?
- Surviving Sepsis Campaign
 - akceptování Sepsis-3 a doporučení k časně implikaci do praxe;
 - k časně identifikaci infekce používat nadále symptomy infekce a postupy k identifikaci patogenu
 - při identifikování sepse (dle qSOFA a/nebo SOFA) neprodleně zahájení postupů dle doporučení SSC



Sepsis-3 a naše praxe

Co **nejdříve** implementace do povědomí široké odborné (i laické) veřejnosti:

Sepse je život ohrožující onemocnění

Vzestup **qSOFA, SOFA a rozvoj septického šoku** jsou asociovány se **signifikantním vzestupem mortality**

Klinické a laboratorní známky SIRS nejsou součástí definice sepse dle Sepsis-3, ale zůstávají relevantními klinickými parametry a mají být **triggerem pro pátrání po infekci**

U pacienta s infekcí **pátrej po známkách orgánové dysfunkce** (qSOFA, SOFA) et vice versa

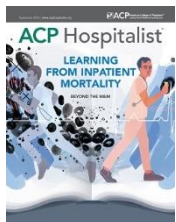
qSOFA > 2 je indikací pro neodkladnou diagnostiku, terapii a ev.překlad na ICU

Sepsis-3 a naše praxe

Postupy definovány SSC vedou k významné redukci mortality – lze očekávat že nové definice sepse na tom nic nezmění

Strohost Sepsis-3 a absence jakýchkoliv klinických a laboratorních parametrů inflamatorní odpovědi nejsou důvodem k diagnostickému a terapeutickému nihilizmu

!!! Jakékoliv doporučení nebo definice není vrcholem poznání a správné praxe, ale jeho základnou !!!



ACP HOSPITALIST, August 2016

Clifford S. Deutschman
(Co-chair of Sepsis-3) :

„If you want to absolutely 100% without fail identify a patient who has sepsis, you can't....

It's like pornography, I can't define it, but I know it when I see it.“

CAREFUL

**THIS MACHINE
HAS NO BRAIN
USE YOUR OWN**

