

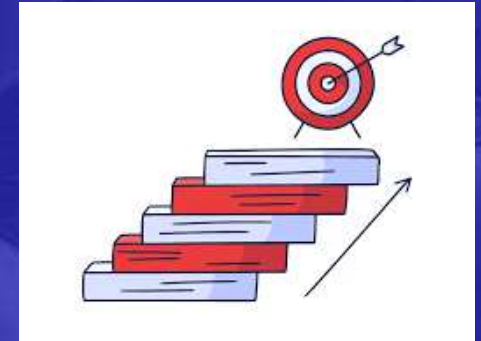
Πρόγραμμα Μαθημάτων Τμήματος Επειγόντων Περιστατικών

Σήψη

Σταυρούλα Κολοκυθά
Πνευμονολόγος - Εντατικολόγος
Επιμελήτρια Α΄ ΤΕΠ – ΓΝΑ Σισμανόγλειο

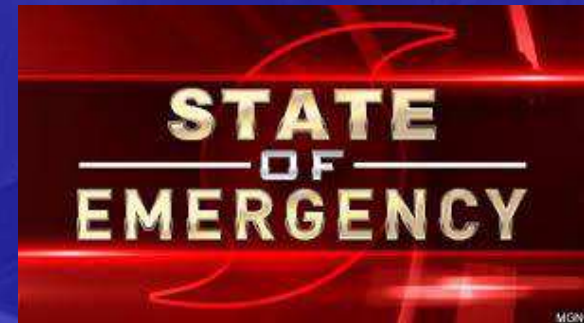


Στόχοι της παρουσίασης



- ✓ Να ορίσουμε τη σήψη και τους σχετικούς όρους.
- ✓ Να συζητήσουμε την επίπτωση της σήψης.
- ✓ Να συζητήσουμε τα αίτια και την παθοφυσιολογία της σήψης.
- ✓ Να εντοπίσουμε τα σημεία και τα συμπτώματα της σήψης.
- ✓ Να συζητήσουμε τις παρεμβάσεις και τις τελευταίες evidenced based πρακτικές για την αντιμετώπιση της σήψης.

Τι είναι Σήψη;



Η σήψη είναι μια ιατρικά επείγουσα κατάσταση που περιγράφει τη συστηματική ανοσολογική απάντηση του οργανισμού σε μια μολυσματική διαδικασία, που μπορεί να οδηγήσει σε τελικού σταδίου δυσλειτουργία των οργάνων και θάνατο.

Σχετικοί όροι

- **Λοίμωξη:** ένα μικροβιακό φαινόμενο που χαρακτηρίζεται από μια φλεγμονώδη απάντηση στην παρουσία μικροοργανισμών.
- **Μικροβαιμία:** η παρουσία βιώσιμων βακτηρίων στο αίμα

Σχετικοί όροι

Systemic inflammatory response syndrome (SIRS)

Μια συστηματική φλεγμονώδης απάντηση που εκδηλώνεται με δύο (2) ή περισσότερα από τα ακόλουθα φαινόμενα:

- Θερμοκρασία > 38 ή $< 36^{\circ} \text{C}$
- Καρδιακή συχνότητα $> 90/\text{min}$
- Αναπνοές $> 20/\text{min}$ ή $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$
- Λευκά (WBC) > 12.000 ή < 4.000 ή $> 10\%$ άωρες μορφές

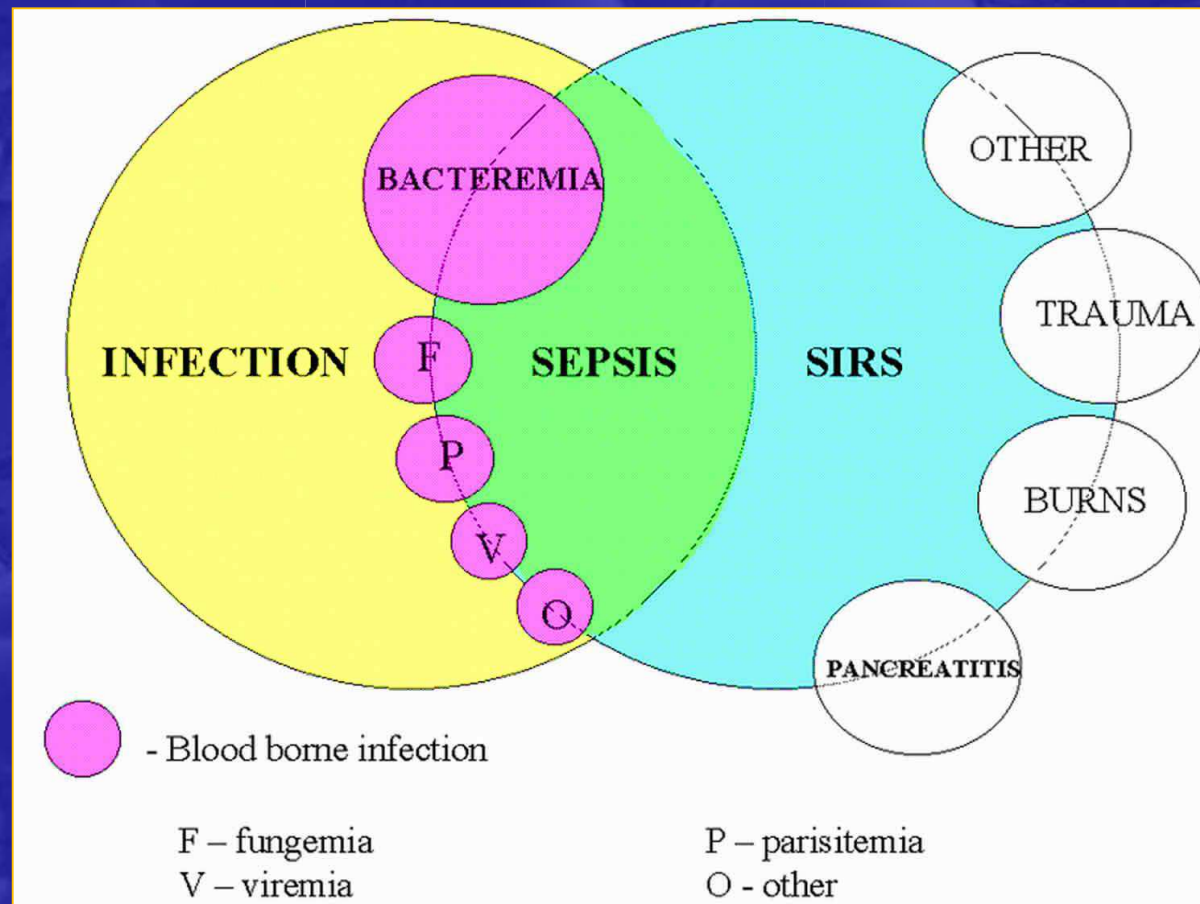
Ορισμός της Σήψης

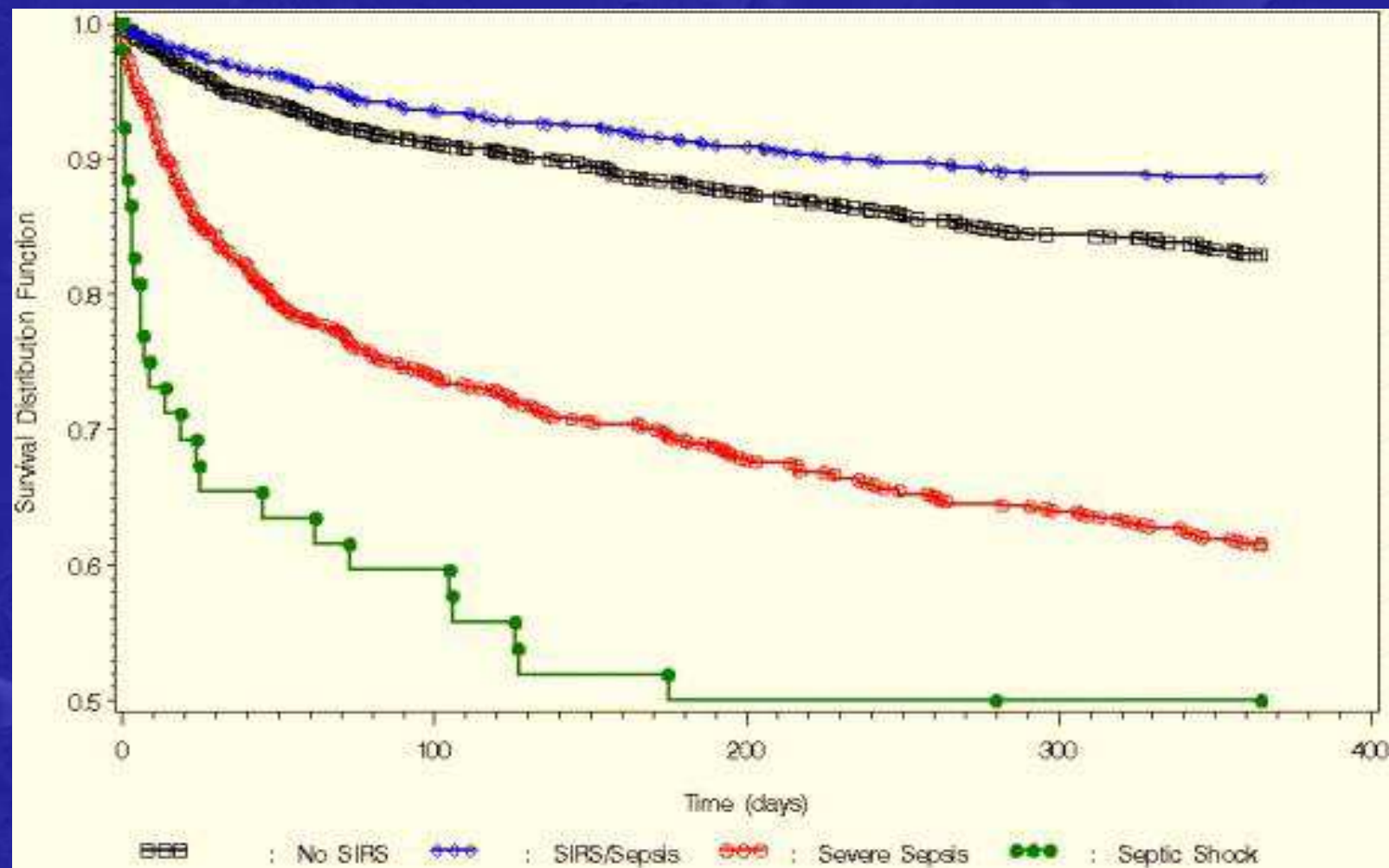
Η σήψη μπορεί να οριστεί με μεγαλύτερη ακρίβεια ως η συστηματική φλεγμονώδης απάντηση (SIRS) σε μία λοίμωξη.

Infection + SIRS = Sepsis

*Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al.
American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis.
Crit Care Med. 1992;20(6):864-874.*

The interrelationship between systemic inflammatory response syndrome (SIRS), Sepsis & Infection.





Shapiro N, et al.
 The association of sepsis syndrome and organ dysfunction with mortality in emergency department patients with suspected infection. *Ann Emerg Med.* 2006 Nov;48(5):583-90

Κριτήρια σήψης

Κλινικά στοιχεία λοίμωξης

- Θερμοκρασία ορθού > 38.3 ή $< 35.5^{\circ}\text{C}$
- Ταχυκαρδία ($> 90/\text{min}$)
- Ταχύπνοια (Αναπνοές $> 20/\text{min}$)

και τουλάχιστον ένα από τα κατωτέρω σημεία ανεπαρκούς οργανικής λειτουργίας

- Αλλαγή νοητικής κατάστασης
- Υποξαιμία ($\text{PaO}_2 < 72 \text{ mmHg}$)
- Αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέος
- Ολιγουρία (παροχή ούρων $< 30 \text{ ml}$ ή 0.5 ml/kg για 1 ώρα τουλάχιστον).

2001- SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference

- Current concepts of sepsis, severe sepsis, and septic shock remain *useful* to clinicians and researchers. Until further evidence arises that justifies altering these categories that describe the host response to infection, *they should remain as described 10 years ago.*
- While SIRS remains a useful concept, the diagnostic criteria for SIRS published in 1992 are *overly sensitive and nonspecific.*
- An *expanded list of signs and symptoms of sepsis* may better reflect the clinical response to infection.
- The operational definitions of sepsis may be refined and tested in the future as we increase our understanding of the *immunological and biochemical characteristics* of these conditions.
- These definitions do not allow *precise staging* or *prognostication* of the host response to infection.

Clinical Review & Education



The **JAMA** Network

Special Communication | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

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

JAMA. 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287

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

Mervyn Singer, MD, FRCP, Clifford S. Deutschman, MD, MS, Christopher Warren Seymour, MD, MS, Marc Shankar-Har, MSc, MD, FCCM, DPhil, Anirude, MD, PhD, Michael Bauer, MD, Raulo Bellomo, MD, Gordon R. Bernard, MD, Jean-Daniel Chiche, MD, PhD, Craig M. Cooper, MD, Richard S. Hinchey, MD, Mitchell M. Levy, MD, John C. Marshall, MD, Greg S. Martin, MD, MSc, Steven M. Opal, MD, Gordon D. Rubenfeld, MD, MS, Tom van der Poll, MD, PhD, Jean-Louis Vincent, MD, PhD, Derek C. Angus, MD, MPH

Editorial page 757

Author Video Interview, Author Audio Interview, and JAMA Report Video at jama.com

Related articles page 762 and 775

CME Quiz at jamaquestions.com and CME Questions page 816

IMPORTANCE Definitions of sepsis and septic shock were last revised in 2001. Considerable advances have since been made into the pathobiology (changes in organ function, morphology, cell biology, biochemistry, immunology, and circulation), management, and epidemiology of sepsis, suggesting the need for reexamination.

OBJECTIVE To evaluate and, as needed, update definitions for sepsis and septic shock.

PROCESS A task force (n = 19) with expertise in sepsis pathobiology, clinical trials, and epidemiology was convened by the Society of Critical Care Medicine and the European Society of Intensive Care Medicine. Definitions and clinical criteria were generated through meetings, Delphi processes, analysis of electronic health record databases, and voting, followed by circulation to international professional societies, requesting peer review and endorsement (by 31 societies listed in the Acknowledgment).

KEY FINDINGS FROM EVIDENCE SYNTHESIS Limitations of previous definitions included an excessive focus on inflammation, the misleading model that sepsis follows a continuum through severe sepsis to shock, and inadequate specificity and sensitivity of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) criteria. Multiple definitions and terminologies are currently in use for sepsis, septic shock, and organ dysfunction, leading to discrepancies in reported incidence and observed mortality. The task force concluded the term severe sepsis was redundant.

RECOMMENDATIONS Sepsis should be defined as life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection. For clinical operationalization, organ dysfunction can be represented by an increase in the Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment (SOFA) score of 2 points or more, which is associated with an in-hospital mortality greater than 10%. Septic shock should be defined as a subset of sepsis in which particularly profound circulatory, cellular, and metabolic abnormalities are associated with a greater risk of mortality than with sepsis alone. Patients with septic shock can be clinically identified by a vasopressor requirement to maintain a mean arterial pressure of 65 mm Hg or greater and serum lactate level greater than 2 mmol/L (>18 mg/dL) in the absence of hypovolemia. This combination is associated with hospital mortality rates greater than 40%. In out-of-hospital, emergency department, or general hospital inpatient settings, adult patients with suspected infection can be rapidly identified as being more likely to have poor outcomes typical of sepsis if they have at least 2 of the following clinical criteria that together constitute a new bedside clinical score termed quickSOFA (qSOFA): respiratory rate of 22/min or greater, altered mentation, or systolic blood pressure of 100 mm Hg or less.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE These updated definitions and clinical criteria should reduce previous definitions, offer greater consistency for epidemiologic studies and clinical trials, and facilitate earlier recognition and more timely management of patients with sepsis or at risk of developing sepsis.

JAMA. 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287

Copyright 2016 American Medical Association. All rights reserved.

Downloaded From: <http://jama.jamanetwork.com/> by William Camacho on 07/22/2016

Author Affiliations: Author affiliations are listed at the end of this article.

Group Information: The Sepsis Definitions Task Force members are listed at the end of this article.

Corresponding Author: Clifford S. Deutschman, MD, MS, Society of Critical Care Medicine, Department of Pediatrics and Molecular Medicine, Hofstra-Northwell School of Medicine, Rosdhan Institute for Medical Research, 269-01 76th Ave, NewHyde Park, NY 11040 (c.deutschman@nshs.edu).

Ορισμός της Σήψης

Η σήψη ορίζεται ως μια απειλητική για τη ζωή δυσλειτουργία των οργάνων που προκαλείται από μία ανώμαλη απάντηση του οργανισμού στη λοίμωξη.

Ορισμός του Σηπτικού Shock

Το Σηπτικό Shock ορίζεται σαν υποκατηγορία της Σήψης στο οποίο οι υποκείμενες διαταραχές στην κυκλοφορία και στον κυτταρικό μεταβολισμό είναι εκσεσημασμένες ώστε να αυξάνουν σημαντικά τη θνητότητα.

Box 3. New Terms and Definitions

- Sepsis is defined as life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection.
- Organ dysfunction can be identified as an acute change in total SOFA score ≥ 2 points consequent to the infection.
 - The baseline SOFA score can be assumed to be zero in patients not known to have preexisting organ dysfunction.
 - A SOFA score ≥ 2 reflects an overall mortality risk of approximately 10% in a general hospital population with suspected infection. Even patients presenting with modest dysfunction can deteriorate further, emphasizing the seriousness of this condition and the need for prompt and appropriate intervention, if not already being instituted.
- In lay terms, sepsis is a life-threatening condition that arises when the body's response to an infection injures its own tissues and organs.
- Patients with suspected infection who are likely to have a prolonged ICU stay or to die in the hospital can be promptly identified at the bedside with qSOFA, ie, alteration in mental status, systolic blood pressure ≤ 100 mm Hg, or respiratory rate ≥ 22 /min.
- Septic shock is a subset of sepsis in which underlying circulatory and cellular/metabolic abnormalities are profound enough to substantially increase mortality.
- Patients with septic shock can be identified with a clinical construct of sepsis with persisting hypotension requiring vasopressors to maintain MAP ≥ 65 mm Hg and having a serum lactate level > 2 mmol/L (18 mg/dL) despite adequate volume resuscitation. With these criteria, hospital mortality is in excess of 40%.

Abbreviations: MAP, mean arterial pressure; qSOFA, quick SOFA; SOFA: Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment.

Επιδημιολογικά στοιχεία

- Η ετήσια επίπτωση της σοβαρής σήψης και του σηπτικού shock στις ΗΠΑ:
300 περιπτώσεις / 100.000 πληθυσμού.
- Το πλέον πολυδάπανο πρόβλημα υγείας:
> 20 δις. \$ (5,2% των συνολικών δαπανών των νοσοκομείων)
- Surviving Sepsis Campaign (2012):
> 30 εκ. Παγκοσμίως → περίπου 6 εκ. Θάνατοι
Θνητότητα: 41% (Ευρώπη)
28,3% (ΗΠΑ)



The analysis, and the three papers that are being published, constitute the largest study of sepsis inpatient admissions ever reported — more than 9.5 million hospital admissions.

The data are contemporary, covering the 7 year interval 2012 - 2018

Sepsis
is the body's
response to
infection.

Sepsis develops when the immune system fails to
limit an infection and vital organ function is
compromised.



The rise in inpatient admission rates and counts
is proportional across all severities of sepsis.
The rate of hospital acquired sepsis ("not
present on admission") declined.

The sepsis event not only predicted higher mortality, but also a
poorer quality of life with fewer returning to their family home
(57% versus 80% for non-sepsis admissions) 6 months following
a sepsis inpatient admission

Sepsis is the most costly of inpatient diagnoses.

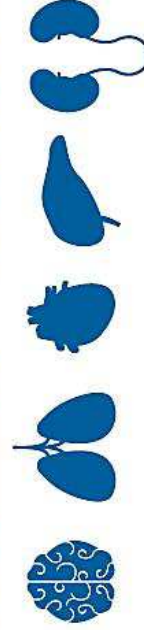


More than **1.7 million** Americans develop sepsis annually. More
than a quarter million die from sepsis.

Source : <https://www.cdc.gov/sepsis/data/reports/index.html>

Sepsis inpatient admissions rates (per million beneficiaries)
rose even faster than the Medicare beneficiary population.
In 2018, the count of sepsis inpatient admissions was ~65%
greater than it was in 2012

The Burdens of SEPSIS



Medicare spent more than **\$41.5 billion** on sepsis inpatient
admissions and subsequent skilled nursing facility care in 2018.

A contemporary rough-order of magnitude estimate of the minimum cost
of sepsis in 2019 is in excess of **\$62 billion**.

- It does **NOT** include doctor bills.
- It does **NOT** include costs of subsequent outpatient care.
- It does **NOT** include economic losses.
- It does **NOT** include care delivered through federal health systems



Rate of Growth from 2012 to 2018

The cost of sepsis inpatient admission is steadily declining, and
even though the study shows improvement in survival with each
passing year, the number of beneficiaries and their rates of
sepsis inpatient stays is overwhelming.



This study presents the most comprehensive analysis of paid Medicare Claims via the Centers for the Medicare & Medicaid Services Data Link Project to provide
contemporary estimates of the burden, cost and mortality associated with acute inpatient Medicare beneficiaries admission for sepsis.

From: Mortality Related to Severe Sepsis and Septic Shock Among Critically Ill Patients in Australia and New Zealand, 2000-2012

JAMA. 2014;311(13):1308-1316. doi:10.1001/jama.2014.2637

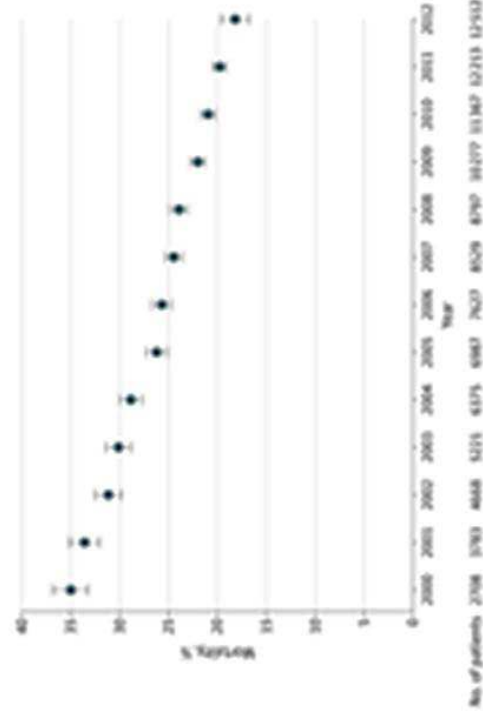


Figure Legend:
Mean Annual Mortality in Patients With Severe Sepsis; Error bars indicate 95% CI.

Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: Analysis for the Global Burden of Disease Study

Kristina E Rudd, MD, Sarah Charlotte Johnson, MSc, Kareha M Agesa, BA, Katya Anne Shackelford, BA, Derrick Tsoi, BS, Daniel Rhodes Kievlan, MD, Danny V Colombara, PhD, Kevin S Ikuta, MD, Prof Niranjana Kissoon, MD, Prof Simon Finfer, MD, Carolin Fleischmann-Struzek, MD, Prof Flavia R Machado, PhD, Prof Konrad K Reinhart, MD, Prof Kathryn Rowan, PhD, Christopher W Seymour, MD, Prof R Scott Watson, MD, T Eoin West, MD, Fatima Marinho, MD, Prof Simon I Hay, FMedSci, Prof Rafael Lozano, MD, Prof Alan D Lopez, PhD, Prof Derek C Angus, MD, Prof Christopher J L Murray, DPhil, Prof Mohsen Naghavi, MD

The Lancet

Volume 395, Issue 10219, Pages 200-211 (January 2020)

DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7

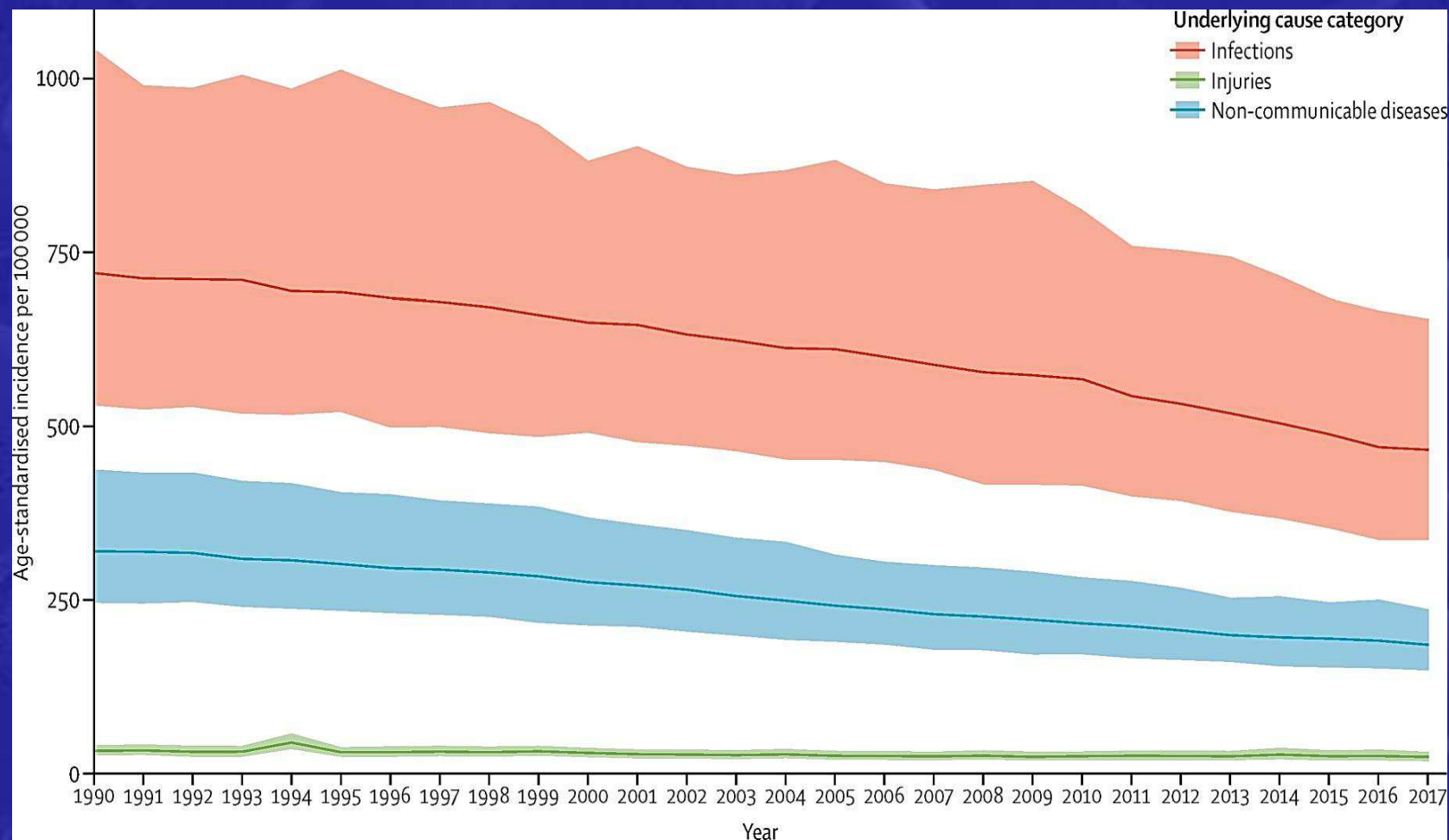
Copyright © 2020 The Author(s). Published by Elsevier Ltd. This is an Open Access Article under the CC BY 4.0 licence



Επιδημιολογικά στοιχεία

- 60,2 εκ. περιπτώσεις σήψης το 1990
- 48,9 εκ. περιπτώσεις σήψης το 2017
- 33,1 εκ. (67,4%) σε άτομα με υποκείμενα λοιμώδη αίτια νόσησης
- 15,8 εκ. (32,6%) σε άτομα με τραύμα ή χρόνιες νόσους (NCDs)

Επιδημιολογία-Επίπτωση



μείωση 37,0%

Figure 1: Age-standardised global sepsis incidence per 100 000 population, for both sexes and by underlying cause category, 1990–2017 Shaded areas represent 95% uncertainty intervals.

Επιδημιολογικά στοιχεία

A

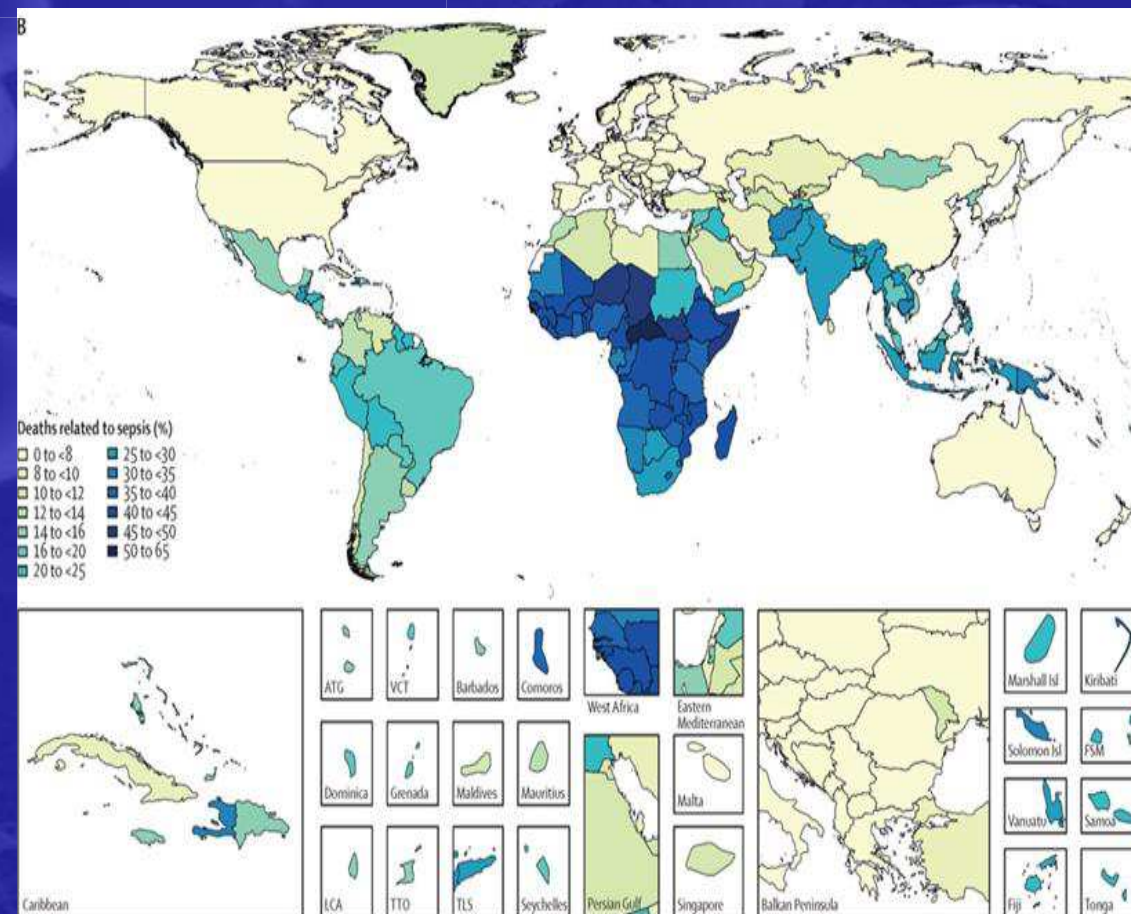
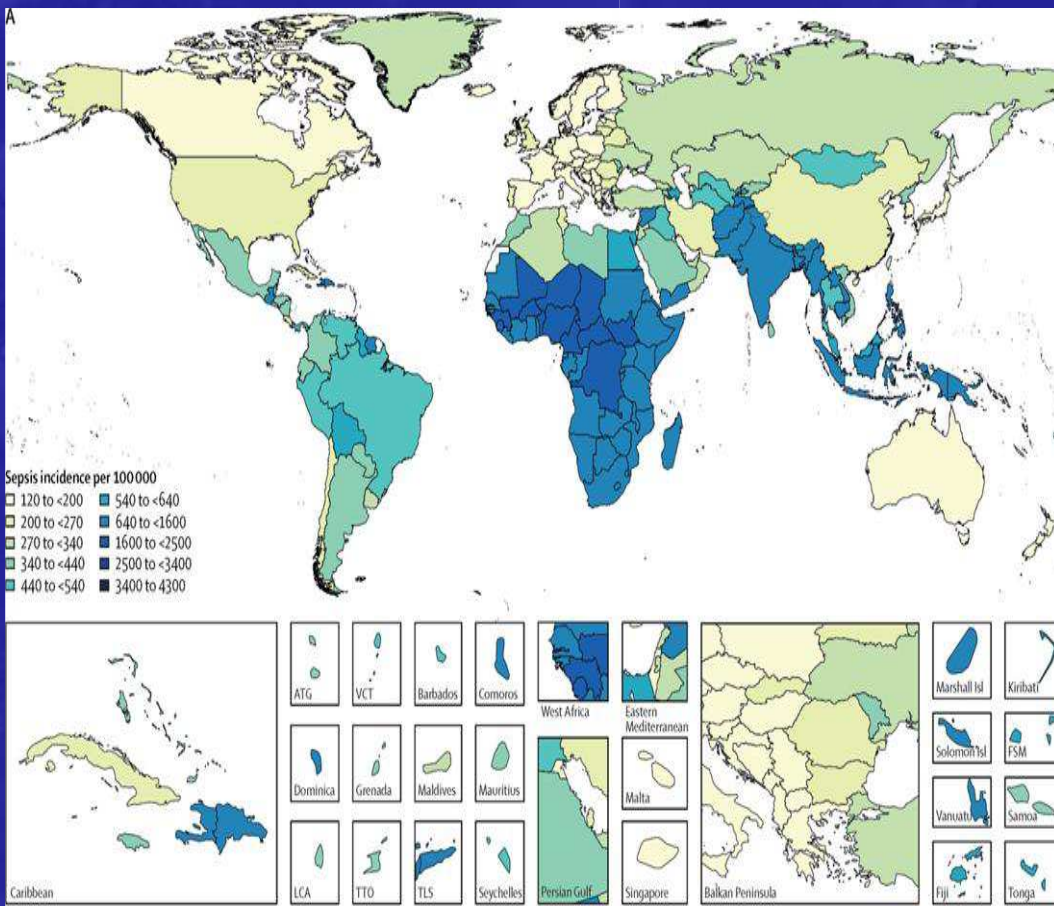
Leading causes, 1990	Leading causes, 2007	Mean % change in number of cases, 1990-2007	Mean % change in age-standardised incidence, 1990-2007	Leading causes, 2017	Mean % change in number of cases, 2007-17	Mean % change in age-standardised incidence, 2007-17
1 Diarrhoeal diseases	1 Diarrhoeal diseases	-27.8	-31.8	1 Diarrhoeal diseases	-14.9	-23.2
2 Maternal disorders	2 Maternal disorders	-18.9	-35.8	2 Lower respiratory infections	-8.8	-20.0
3 Lower respiratory infections	3 Lower respiratory infections	-21.3	-27.4	3 Maternal disorders	-19.2	-25.6
4 Neonatal disorders	4 Neonatal disorders	-2.9	-2.1	4 Neonatal disorders	-7.8	-10.1
5 Malaria	5 Malaria	64.7	57.9	5 Malaria	-29.8	-34.6
6 Typhoid and paratyphoid	6 Typhoid and paratyphoid	0.8	-8.0	6 Typhoid and paratyphoid	-4.4	-10.4
7 Measles	7 HIV/AIDS	453.4	325.4	7 Urinary diseases	55.1	19.4
8 Meningitis	8 Measles	-60.8	-61.1	8 Cirrhosis	13.6	-9.5
9 Tuberculosis	9 Stroke	-0.2	-35.1	9 Stroke	7.3	-19.2
10 Stroke	10 Cirrhosis	26.2	-13.0	10 HIV/AIDS	-51.1	-57.0
11 Cirrhosis	11 Tuberculosis	-11.6	-35.2	11 Meningitis	-14.8	-20.7
12 COPD	12 Meningitis	-16.7	-21.5	12 Tuberculosis	-19.1	-33.4
13 Road injuries	13 Urinary diseases	68.3	20.2	13 COPD	9.4	-18.3
14 Tetanus	14 COPD	-13.8	-43.5	14 Diabetes	27.3	-3.0
15 Urinary diseases	15 Diabetes	58.1	6.4	15 Dengue	61.8	45.8
16 Protein-energy malnutrition	16 Road injuries	-0.5	-20.6	16 Alzheimer's disease	37.4	-3.0
17 Diabetes	17 INTS	102.0	86.5	17 Measles	-48.1	-50.9
18 Leishmaniasis	18 Chronic kidney disease	25.8	-10.7	18 Chronic kidney disease	18.9	-6.2
19 Chronic kidney disease	19 Dengue	68.4	56.7	19 Road injuries	-8.5	-19.5
20 Ischaemic heart disease	20 Alzheimer's disease	44.0	-15.2	20 INTS	-1.3	-7.8
21 HIV/AIDS	21 Ischaemic heart disease			23 Ischaemic heart disease		
23 Alzheimer's disease	22 Protein-energy malnutrition			28 Protein-energy malnutrition		
24 Dengue	35 Tetanus			61 Tetanus		
27 INTS	80 Leishmaniasis			98 Leishmaniasis		

B

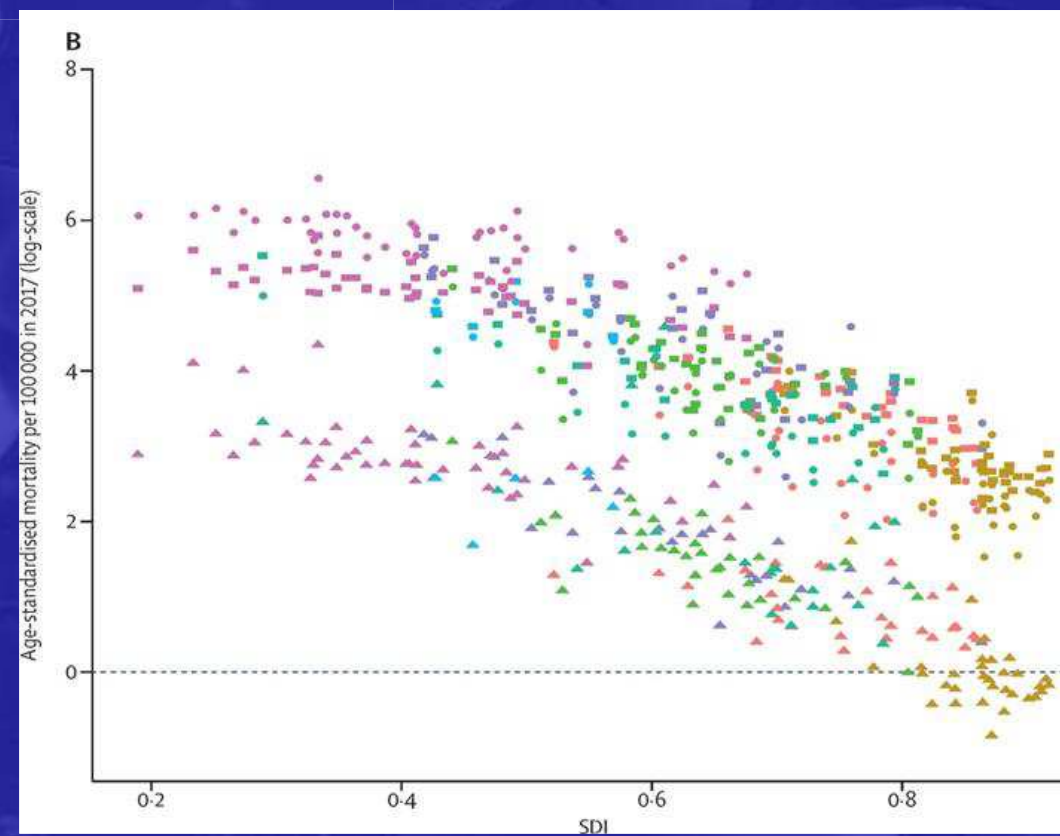
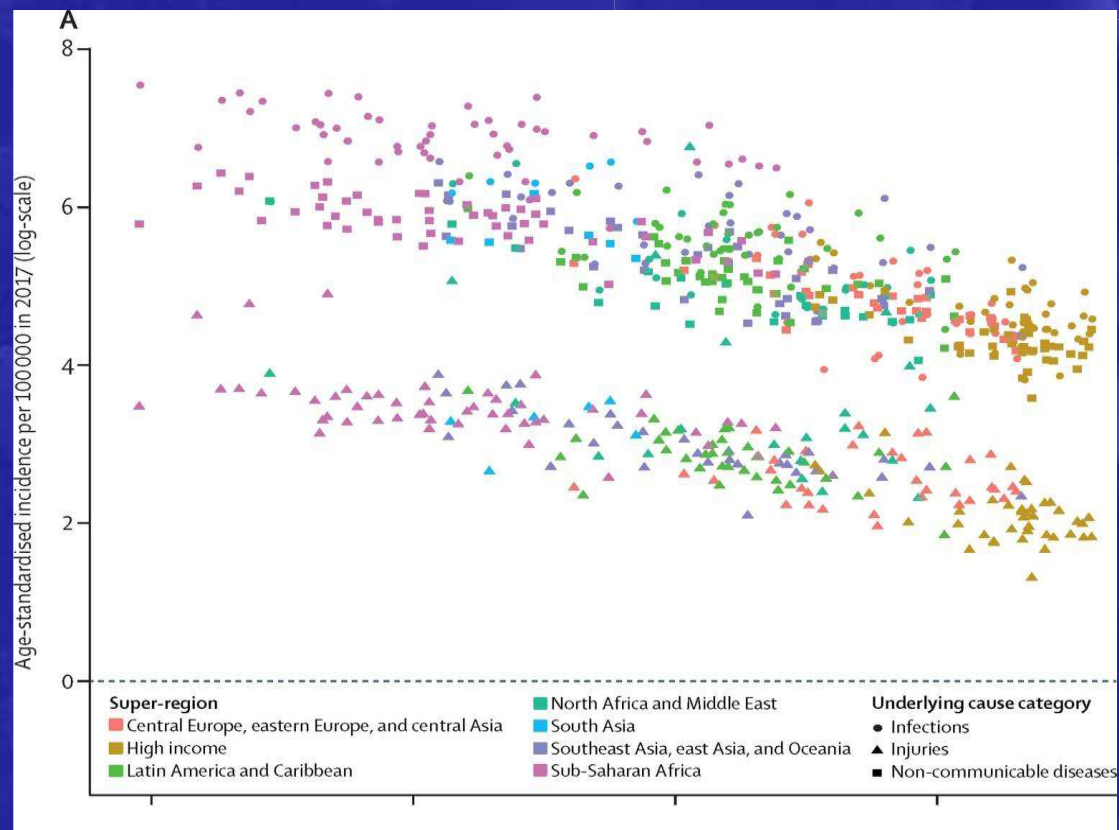
Leading causes, 1990	Leading causes, 2007	Mean % change in number of cases, 1990-2007	Mean % change in age-standardised mortality, 1990-2007	Leading causes, 2017	Mean % change in number of deaths, 2007-17	Mean % change in age-standardised mortality, 2007-17
1 Lower respiratory infections	1 Lower respiratory infections	-27.4	-36.2	1 Lower respiratory infections	-12.0	-26.2
2 Diarrhoeal diseases	2 Diarrhoeal diseases	-29.3	-39.5	2 Diarrhoeal diseases	-19.3	-32.2
3 Neonatal disorders	3 Neonatal disorders	-27.4	-27.0	3 Neonatal disorders	-28.2	-30.1
4 Stroke	4 HIV/AIDS	437.4	313.4	4 Stroke	1.2	-24.0
5 Tuberculosis	5 Stroke	-6.7	-39.3	5 Cirrhosis	1.9	-19.8
6 Measles	6 Malaria	25.6	14.7	6 COPD	24.6	-7.0
7 COPD	7 Tuberculosis	-9.4	-35.5	7 HIV/AIDS	-55.6	-61.1
8 Malaria	8 Cirrhosis	8.2	-26.1	8 Malaria	-32.6	-39.0
9 Cirrhosis	9 COPD	-5.5	-38.2	9 Tuberculosis	-19.6	-35.2
10 Meningitis	10 Meningitis	-25.1	-32.0	10 Diabetes	25.6	-4.7
11 Congenital defects	11 Diabetes	47.5	-1.1	11 Chronic kidney disease	10.8	-13.7
12 Protein-energy malnutrition	12 Chronic kidney disease	13.9	-21.2	12 Alzheimer's disease	32.8	-6.2
13 Ischaemic heart disease	13 Ischaemic heart disease	15.4	-25.5	13 Ischaemic heart disease	19.4	-10.1
14 Road injuries	14 Measles	-68.8	-69.1	14 Urinary diseases	35.7	3.8
15 Typhoid and paratyphoid	15 Road injuries	-9.1	-30.0	15 Meningitis	-24.4	-31.4
16 Chronic kidney disease	16 Alzheimer's disease	25.5	-26.2	16 Road injuries	-15.1	-27.3
17 Leishmaniasis	17 Congenital defects	-27.8	-28.7	17 Ileus & obstruction	13.4	-10.0
18 HIV/AIDS	18 Urinary diseases	34.2	-6.5	18 Congenital defects	-22.2	-25.5
19 Diabetes	19 Typhoid and paratyphoid	-27.6	-35.9	19 Other cardiovascular	17.7	-9.6
20 Tetanus	20 Protein-energy malnutrition	-23.9	-29.3	20 Typhoid and paratyphoid	-25.7	-31.0
21 Alzheimer's disease	22 Ileus and obstruction			23 Measles		
27 Urinary diseases	23 Other cardiovascular			25 Protein-energy malnutrition		
28 Other cardiovascular	42 Tetanus			78 Tetanus		
29 Ileus and obstruction	87 Leishmaniasis			107 Leishmaniasis		

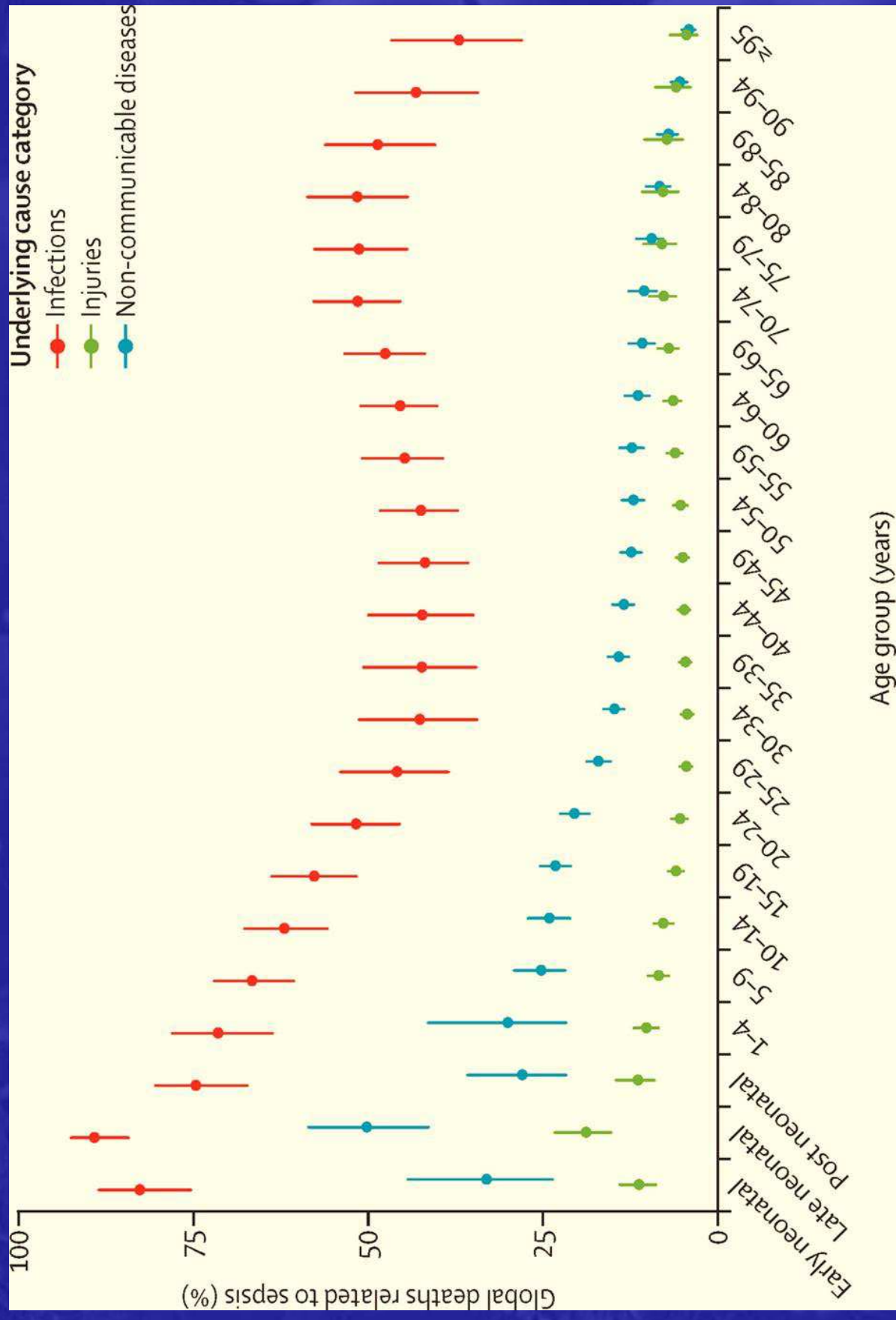
■ Infections
■ Non-communicable diseases
■ Injuries

Επιδημιολογικά στοιχεία



Επιδημιολογικά στοιχεία





CELEBCRITIES

- Hugh Hefner (E.coli - died)
- Lily Rose Depp (daughter of Johnny Depp – E. coli)
- Christopher Reeve (infected wound - died of anaphylactic shock)
- Mother Theresa (infected pacemaker line, survived)
- Chris Young (singer)
- Socrates (Brazilian soccer player (captain) - died. Intestinal Infection of perforated bowel)
- Prince Ranier of Monaco (Pneumonia “chest infection” – died)
- Leslie Nielson (Pneumonia - died)
- Pope John-Paul II (UTI - died)

www.sepsis.org

Παράγοντες Κινδύνου για την εμφάνιση Σήψης

■ Ηλικία

- ηλικιωμένοι
- νεογνά

■ Ανοσοανεπάρκεια

- Μεταμοσχευμένοι
- HIV
- Διαβητικοί

■ Προεξάρχουσες συννοσηρότητες

- COPD
- Καρκίνος

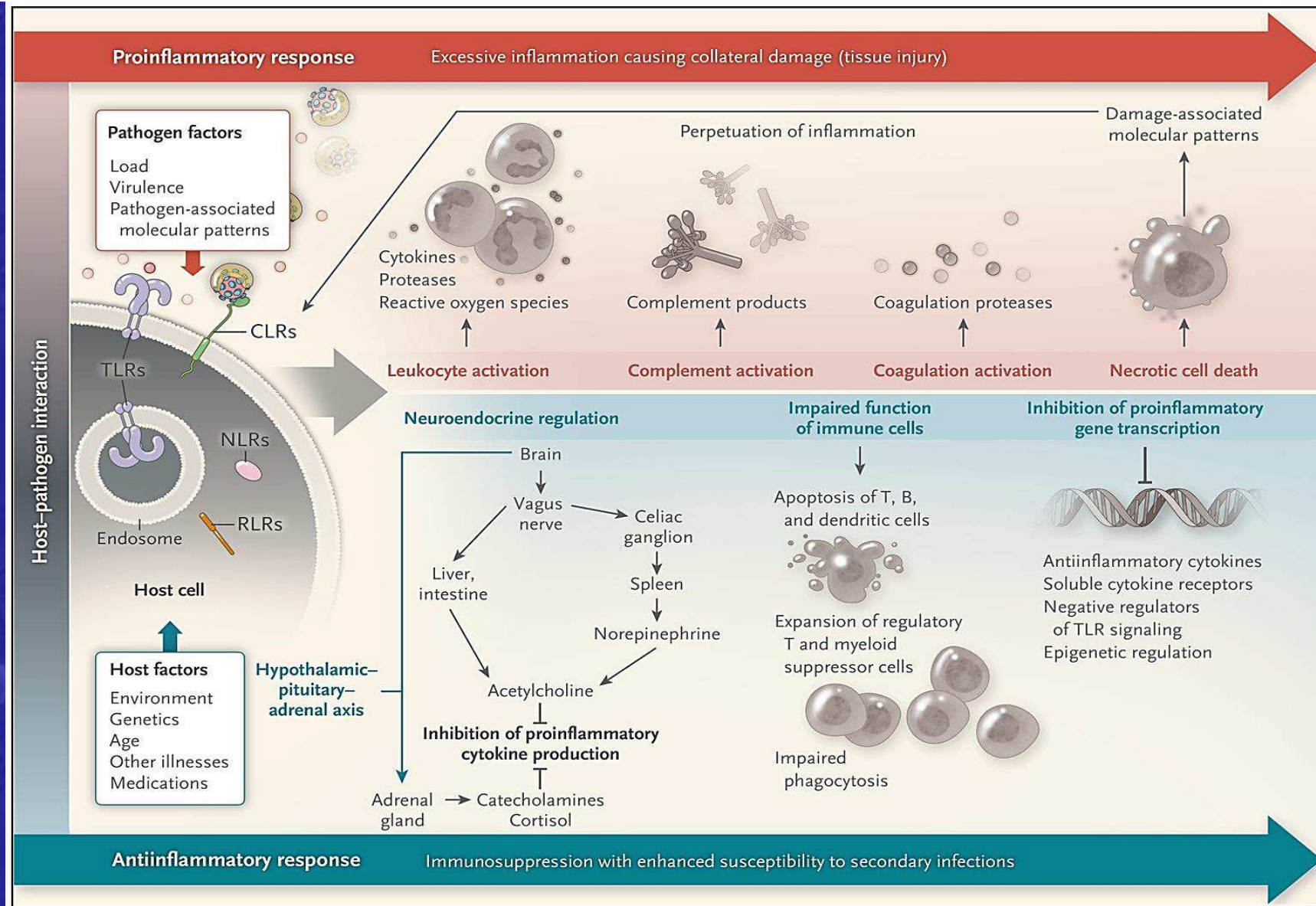
■ Πρόσφατη νοσηλεία

- Προηγούμενη έκθεση σε αντιβιοτικά τις τελευταίες 30 ημέρες.
- Προηγούμενη νοσηλεία τις προηγούμενες 90 ημέρες.

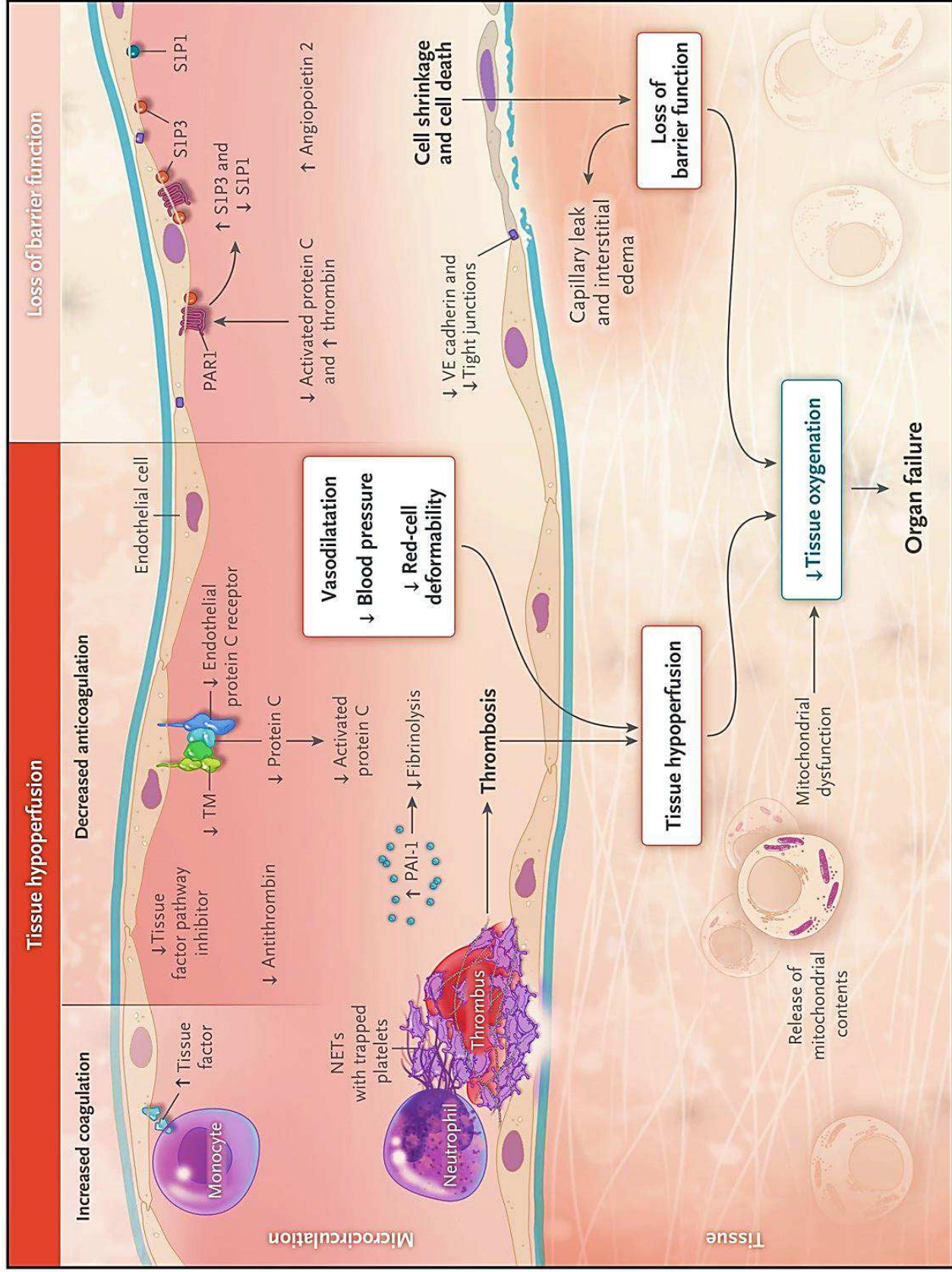
Pathobiology

- Sepsis is a multifaceted host response to an infecting pathogen that may be significantly amplified by endogenous factors
- Sepsis is now recognized to involve early activation of both pro- and anti-inflammatory responses, along with major modifications in non-immunologic pathways such as cardiovascular, neuronal, autonomic, hormonal, bioenergetic, metabolic and coagulation, all of which have prognostic significance.
- Organ dysfunction, even when severe, **is not** associated with substantial cell death

Singer M et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 Feb 23;315(8):801-10



Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. N. Engl. J. Med. 2013 Aug 29; 369(9):840-51



Ανοσοκαταστολή

- **Μείωση του αριθμού των T κυττάρων (helper & cytotoxic)** σαν αποτέλεσμα της απόπτωσης.
 - Γενικευμένη μείωση των CD4+ & των CD8+ κυττάρων, που παρατηρήθηκε κυρίως στα λεμφικά όργανα όπως ο σπλήνας.

*Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, et al.
Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans.
J Immunol 2001;166(11):6952–6963.*

- **Ελαττωμένη απόκριση στις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες**
 - Ελαττωμένη παραγωγή σημαντικών κυτταροκινών όπως η IL-6 και ο TNF σαν απάντηση στην ενδοτοξίνη.
 - Τα ουδετερόφιλα εκφράζουν λιγότερους υποδοχείς χυμοκινών και
 - Ελαττωμένη χημειοταξία σαν απάντηση στην IL-8.
 - Αδυναμία έκφρασης αποτελεσματικής ανοσολογικής απάντησης σε δευτερογενείς- επιγενείς λοιμώξεις.
- Η πρώιμη λεμφοπενία (την 4^η ημέρα από τη διάγνωση) είναι προγνωστική της θνητότητας στις 28 ημέρες και στον ένα (1) χρόνο και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν βιοδείκτης της ανοσοκαταστολής στη σήψη

*Heagy W, Nieman K, Hansen C, et al.
Lower levels of whole blood LPS-stimulated cytokine release are associated with poorer clinical outcomes in surgical ICU patients.
Surg Infect 2003; 4(2): 171–180.*

Κυτταρική, ιστική και οργανική δυσλειτουργία

Μηχανισμός: Η μειωμένη απόδοση και χρήση O_2 από τα κύτταρα, ως αποτέλεσμα της υποαιμάτωσης.

Καρδιά – επίπτωση σηπτικής μυοκαρδιοπάθειας από 18% - 60%.

- Σχετίζεται με κυκλοφορούσες κυτταροκίνες (π.χ. TNF- α , IL-8) \rightarrow παρεμβάλλονται στη λειτουργία των μιτοχονδρίων \rightarrow καταστολή των μυοκαρδιακών κυττάρων.
- **Είναι αιφνίδιας έναρξης και αναστρέψιμη.**
- Χαμηλό κλάσμα εξώθησης της αρ. κοιλίας.
- Φυσιολογικές ή χαμηλές πιέσεις πλήρωσης της αρ. κοιλίας (απίθανο στο καρδιογενές shock) με αυξημένη ενδοτικότητα της αριστεράς κοιλίας.
- Συστολική όσο και διαστολική δυσλειτουργία με μειωμένους όγκους παλμού και αυξημένους τελο-διαστολικούς και τελο-συστολικούς όγκους.

Ωστόσο, δεν έχει τεκμηριωθεί ακόμα μια καθοριστική επίδραση της μυοκαρδιακής καταστολής στη θνητότητα

Κυτταρική, ιστική και οργανική δυσλειτουργία

Καρδιαγγειακό – βλάβη σε κυτταρικό επίπεδο

- Φλεγμονώδεις μεσολαβητές → αγγειοδιαστολή (αρτηριακή & φλεβική) → ↓ φλεβικής επαναφοράς → υπόταση & shock από ανακατανομή.
- Αλλαγές στην ενδοθηλιακή καντχερίνη και τις σφιχτές συνδέσεις → απώλεια της λειτουργίας του ενδοθηλιακού φραγμού → διαρροή ενδαγγειακού υγρού στον διάμεσο χώρο → διαστολή και των τριών στοιχείων της μικροκυκλοφορίας (αρτηριολίων, φλεβιδίων & τριχοειδών).
- Αλλαγές στις αιμοδυναμικές παραμέτρους + μικροαγγειακή θρόμβωση → υποαιμάτωση ιστών & οργάνων → αυξημένη αναερόβια γλυκόλυση στα κύτταρα → παραγωγή γαλακτικού οξέος.
- Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου [Reactive Oxygen Species (ROS)] → δυσλειτουργία στα μιτοχόνδρια και πτώση στα επίπεδα ATP.

Κυτταρική, ιστική και οργανική δυσλειτουργία

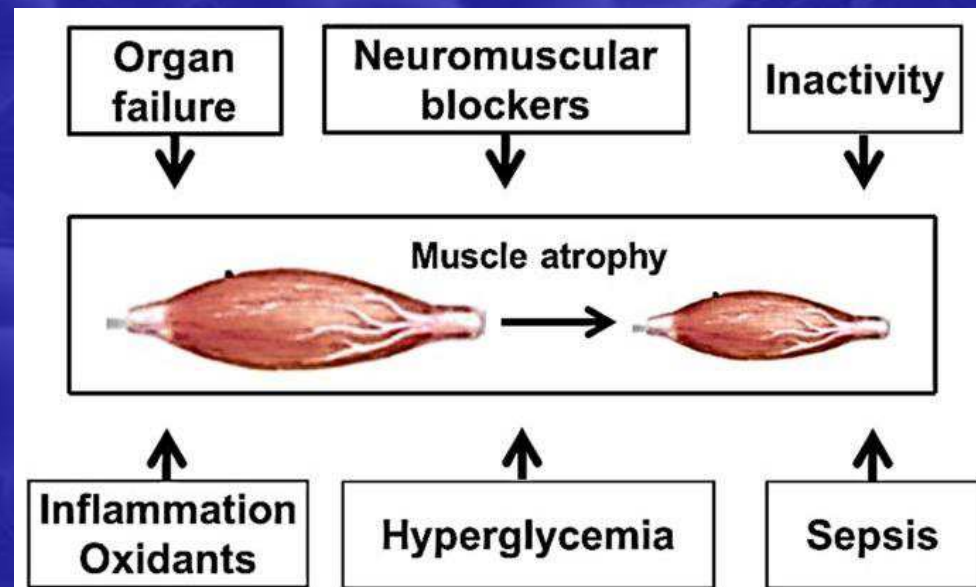
- **Πνεύμονες:** διαταραχή του κυψελιδο-τριχοειδικού φραγμού → άθροιση υγρού στο διάμεσο χώρο και τις κυψελίδες → διαταραχή αερισμού-αιμάτωσης, υποξία και ελαττωμένη ενδοτικότητα (compliance) → ARDS
- **Νεφροί :** μειωμένη νεφρική αιμάτωση + οξεία σωληναριακή νέκρωση + ήπιες διαταραχές στη μικροκυκλοφορία και τα σωληνάκια → οξεία νεφρική βλάβη (AKI).
- **Γαστρεντερικό σύστημα:** αυξημένη διαπερατότητα των βλεννογόνων → βακτηριακή αλλόθεση + αυτοπεψία του εντέρου από ενδοαυλικά ένζυμα.
- **Ήπαρ:** καταστολή της κάθαρσης της χολερυθρίνης → χολόσταση.
- **ΚΝΣ:** αλλαγές του ενδοθηλίου υπονομεύουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό → είσοδος τοξικών φλεγμονωδών κυττάρων και κυτταροκινών →
 - εγκεφαλικό οίδημα,
 - διαταραχή στη νευρομεταβίβαση,
 - οξειδωτικό stress,
 - καταστροφή της λευκής ουσίας

σηπτική εγκεφαλοπάθεια

ήπια σύγχυση ως delirium και κώμα

Κυτταρική, ιστική και οργανική δυσλειτουργία

- **Μύες:** ταχεία και σημαντική καταστροφή μυών (sarcopenia) ώστε να παραχθούν αμινοξέα για τη γλυκονεογένεση ως καύσιμο για τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος.
- η αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη → κατάσταση υπεργλυκαιμίας.



ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗΣ ΤΗΣ ΣΗΨΗΣ

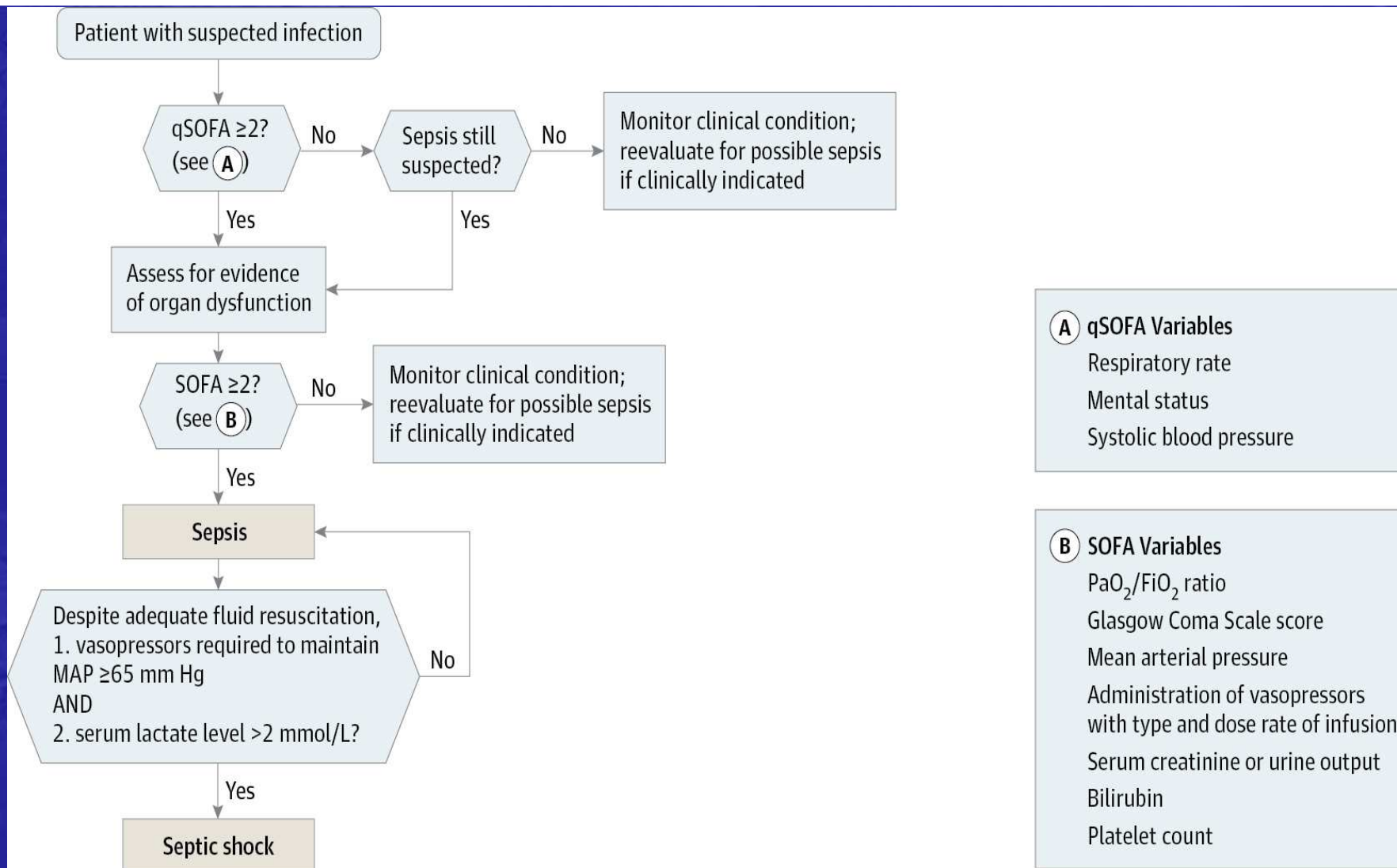
qSOFA

Hypotension
Systolic BP
<100 mmHg

Altered
Mental
Status

Tachypnea
RR >22/Min

Score of ≥2 Criteria Suggests a Greater Risk of a Poor Outcome



Operationalization of Clinical Criteria Identifying Patients With Sepsis and Septic Shock

The baseline Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment (SOFA) score should be assumed to be zero unless the patient is known to have preexisting (acute or chronic) organ dysfunction before the onset of infection. qSOFA indicates quick SOFA; MAP, mean arterial pressure.

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	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

Abbreviations: Fio₂, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; Pao₂, partial pressure of oxygen.

^a Adapted from Vincent et al.²⁷

^b Catecholamine doses are given as μg/kg/min for at least 1 hour.

^c Glasgow Coma Scale scores range from 3-15; higher score indicates better neurological function.

Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score

Αντιμετώπιση της σήψης

Δέσμη μέτρων – Care bundles

- **SSC 2008:** δέσμη αναζωογόνησης στις 6 ώρες
δέσμη διαχείρισης της σήψης στις 24 ώρες
- **SSC 2012:** δέσμη αναζωογόνησης σοβαρής σήψης σε 3 ώρες
δέσμη αναζωογόνησης σηπτικού shock σε 6 ώρες.
- **SSC 2018:** ενιαία δέσμη αναζωογόνησης στην 1^η ώρα

Δέσμη μέτρων – Care bundles

3-ωρη δέσμη αναζωογόνησης

- I. Μέτρηση αρχικού γαλακτικού οξέος.
- II. Λήψη ΑΜΚ πριν τη χορήγηση αντιβιοτικών.
- III. Χορήγηση ευρέως φάσματος αντιβιοτικών.
- IV. Χορήγηση 30 mL/kg κρυσταλλοειδών για υπόταση ή γαλακτικό ≥ 4 mmol/l

6-ωρη δέσμη σηπτικού shock

- I. Χορήγηση αγγειοσυσπαστικών (για υπόταση μη ανταποκρινόμενη στην αρχική αναζωογόνηση με υγρά) ώστε να διατηρηθεί MAP ≥ 65 mmHg
- II. Στην περίπτωση εμμένουσας υπότασης παρά την αναζωογόνηση με υγρά (*septic shock*) ή γαλακτικό ≥ 4 mmol/L, μετρήστε CVP και ScvO₂.

Διαφορές στον πληθυσμό του Rivers και της «τριλογίας»

Table 1 Comparison of some features of the Rivers, ProCESS, ARISE, and ProMiSe studies

	Rivers et al. [1]	ProCESS [6]	ARISE [7]	ProMiSe [8]
Publication year	2001	2014	2014	2015
Inclusion years	1997–2000	2008–2013	2008–2014	2011–2014
Number of patients in control/ EGDT groups	133/130	902/439	796/792	620/623
Number of patients screened/ center/month	8	3.9	1.6	2.6
Number of patient included/ center/month	7.4	0.9	0.5	0.5
ScvO ₂ , % (EGDT group)	49	71	73	70
Lactate at inclusion (mEq/l)	7	5	4	5
Time from arrival at ED to randomization (min)	Median 55/mean 80	Mean 190	Median 168	Median 162
Fluids administered before randomization	20–30 ml/kg in 30 min (received NA)	≥20 ml/kg in 30 min later >1000 ml (received 2200)	>1000 ml (received 2500)	>1000 ml (received 1600)
Antibiotics within 6 h (%)	89	97	100	100
Adequate antibiotics (%)	95	NA	90	NA
Achievement of resuscitation goals in EGDT (%)	99.2	88.1	80 (ScvO ₂ at 6 h)	85
Mortality control/EGDT (%)	50/33	19/21	19/19	29/29

Intensive Care Med. 2017 Mar;43(3):304-377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6. Epub 2017 Jan 18.

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016.

Rhodes A¹, Evans LE², Alhazzani W³, Levy MM⁴, Antonelli M⁵, Ferrer R⁶, Kumar A⁷, Sevransky JE⁸, Sprung CL⁹, Nunnally ME², Rochwerg B³, Rubenfeld GD¹⁰, Angus DC¹¹, Annane D¹², Beale RJ¹³, Bellinghan GJ¹⁴, Bernard GR¹⁵, Chiche JD¹⁶, Coopersmith C⁸, De Backer DP¹⁷, French CJ¹⁸, Fujishima S¹⁹, Gerlach H²⁰, Hidalgo JL²¹, Hollenberg SM²², Jones AE²³, Karnad DR²⁴, Kleinpell RM²⁵, Koh Y²⁶, Lisboa TC²⁷, Machado FR²⁸, Marini JJ²⁹, Marshall JC³⁰, Mazuski JE³¹, McIntyre LA³², McLean AS³³, Mehta S³⁴, Moreno RP³⁵, Myburgh J³⁶, Navalesi P³⁷, Nishida O³⁸, Osborn TM³¹, Perner A³⁹, Plunkett CM²⁵, Ranieri M⁴⁰, Schorr CA²², Seckel MA⁴¹, Seymour CW⁴², Shieh L⁴³, Shukri KA⁴⁴, Simpson SQ⁴⁵, Singer M⁴⁶, Thompson BT⁴⁷, Townsend SR⁴⁸, Van der Poll T⁴⁹, Vincent JL⁵⁰, Wiersinga WJ⁴⁹, Zimmerman JL⁵¹, Dellinger RP²².

Intensive Care Med. 2018 Jun;44(6):925-928. doi: 10.1007/s00134-018-5085-0. Epub 2018 Apr 19.

The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update.

Levy MM¹, Evans LE², Rhodes A³.

- Measure lactate level. Remeasure if initial lactate is >2 mmol/L.
- Obtain blood cultures prior to administration of antibiotics.
- Administer broad-spectrum antibiotics.
- Begin rapid administration of 30ml/kg crystalloid for hypotension or lactate ≥4 mmol/L.
- Apply vasopressors if patient is hypotensive during or after fluid resuscitation to maintain MAP ≥65 mm Hg.

**“Time zero” or “time of presentation” is defined as the time of triage in the Emergency Department or, if presenting from another care venue, from the earliest chart annotation consistent with all elements of sepsis (formerly severe sepsis) or septic shock ascertained through chart review.*

Μέτρηση Γαλακτικού

- Δεν αποτελεί άμεσο δείκτη ιστικής αιμάτωσης
- Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως υποκατάστατο
 - ↑ Lac → - ιστική υποξία,
 - αυξημένη αναερόβια γλυκόλυση πυροδοτούμενη από υπερβολική β-αδρενεργική διέγερση
 - ή άλλες αιτίες που σχετίζονται με δυσμενείς εκβάσεις.
- Προγνωστικό εργαλείο βαρύτητας και θνητότητας

Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with Infection. *Ann Emerg Med* 2005; 45(5): 524–528

Mikkelsen ME, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 2009; 37(5): 1670–1677

- Εάν το αρχικό Lac είναι αυξημένο ($> 2 \text{ mmol/L}$), θα πρέπει να ξαναμετρηθεί μέσα σε 2-4 ώρες ώστε να κατευθύνει την αναζωογόνηση μέχρι την κανονικοποίηση του, σε ασθενείς με αυξημένα επίπεδα γαλακτικού ως δείκτη ιστικής υποάρδευσης.

Κάθαρση του γαλακτικού

- Σημαντική μείωση στη θνητότητα με αναζωογόνηση βασισμένη στο γαλακτικό.

Jansen TC, et al (2010) LACTATE study group.

Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial.
Am J Respir Crit Care Med 182:752–761

- Ο ρυθμός κάθαρσης του γαλακτικού έχει μεγαλύτερη προγνωστική αξία από την αρχική τιμή του γαλακτικού.
- Η πρώιμη (τις πρώτες 6 ώρες) κάθαρση του γαλακτικού $\geq 10\%$ σχετίζεται με βελτίωση στην επιβίωση.

Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, et al.

Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock.
Crit Care Med 2004; 32(8): 1637–1642.

Αντιρρήσεις...

Η αύξηση του γαλακτικού αντικατοπτρίζει τη σοβαρότητα της νόσου και το βαθμό ενεργοποίησης της ανταπόκρισης στο stress και όχι μόνο τον αναερόβιο μεταβολισμό.

Έτσι η πτώση της συγκέντρωσης του γαλακτικού είναι πιθανώς λόγω βελτίωσης αυτής της απόκρισης παρά της διόρθωσης του ελλείμματος οξυγόνου.

Marik PE and Bellomo R.

Lactate clearance as a target of therapy in sepsis: a flawed paradigm.
OA Critical Care 2013; 1(1): 3.

Λαμβάνω ΑΜΚ πριν χορηγήσω αντιβιοτικά

- ✓ Η αποστείρωση των καλλιεργειών μπορεί να συμβεί εντός λεπτών από την 1^η δόση του κατάλληλου αντιβιοτικού.

Zadroga R, et al (2013) Comparison of 2 blood culture media shows significant differences in bacterial recovery for patients on antimicrobial therapy. Clin Infect Dis 56:790–797

- ✓ Τουλάχιστον 2 σετ ΑΜΚ (αερόβια & αναερόβια)
- ✓ Καλλιέργειες από όλες τις πιθανές εστίες λοίμωξης
- ✓ ΟΧΙ πανκαλλιέργειες “Pan culture”
- ✓ Σε σηπτικούς ασθενείς με ενδαγγειακούς καθετήρες (> 48 ώρες) στους οποίους η εστία της λοίμωξης δεν είναι προφανής ή υπάρχει υποψία λοίμωξης σχετιζόμενης με τον καθετήρα, τουλάχιστον ένα σετ ΑΜΚ πρέπει να ληφθεί από τον καθετήρα (παράλληλα με την ταυτόχρονη λήψη ΑΜΚ περιφερικά).

Αντιμετώπιση της λοίμωξης: αντιβιοτικά + source control

- **Παράγοντες που επηρεάζουν την επιλογή του κατάλληλου αντιβιοτικού σχήματος:**
 - προηγούμενες λοιμώξεις και αντιβιοτικά που χορηγήθηκαν
 - τοπικά πρότυπα δραστηριότητας των παθογόνων & ευαισθησίας στα αντιβιοτικά.
 - μείζονες συννοσηρότητες.
 - υποκείμενο κλινικό σύνδρομο.
- **Κατάλληλη αντιβιοτική θεραπεία, ορίζεται, η χρήση τουλάχιστον ενός αντιβιοτικού με *in vitro* δραστηριότητα εναντίον του ένοχου παθογόνου.**
 - Σαφής συσχέτιση μεταξύ της καθυστέρησης στην έναρξη αποτελεσματικής θεραπείας μετά την εμφάνιση της υπότασης και στην ενδονοσοκομειακή θνητότητα.
 - **Κάθε ώρα καθυστέρησης συσχετίστηκε με ~ 7% μείωση στην επιβίωση.**
 - Η χορήγηση αντιβιοτικών **εντός της 1^{ης} ώρας** από την αναγνώριση της σήψης/σηπτικού shock οδήγησε σε **ποσοστά επιβίωσης έως 80%**

Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al.

Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock.

Crit Care Med 2006; 34(6): 1589–1596.

Αντιμετώπιση της λοίμωξης

Αντιβιοτικά

- Χορηγούμε εμπειρική ευρέως φάσματος θεραπεία με ένα ή περισσότερα αντιμικροβιακά, για να καλύψουμε όλα τα πιθανά παθογόνα.
- Η εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία πρέπει να αποκλιμακωθεί μόλις ανιχνευθεί το παθογόνο και μόλις τεκμηριωθούν οι ευαισθησίες και/ή παρατηρηθεί σημαντική κλινική βελτίωση.
- Η εμπειρική θεραπεία πρέπει να διακοπεί μόλις αποδειχθεί ότι δεν υπάρχει λοίμωξη.
- Καμία διαφορά στην νοσοκομειακή θνητότητα ή στην ανάπτυξη αντοχής με τη χρήση μονοθεραπείας συγκριτικά με τη συνδυαστική θεραπεία.

Paul M, Silbiger I, Grozinsky S, et al.

Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis.

Cochrane Database Syst Rev 2006;1: CD003344.

- SSC → → → περιορισμός της ευρέως φάσματος θεραπείας σε 3-5 ημέρες εκτός από ειδικές περιπτώσεις, όπως: ουδετεροπενικοί ασθενείς & γνωστά πολυανθεκτικά παθογόνα όπως *Acinetobacter* και *Pseudomonas*.

Micek ST, Welch EC, Khan J, et al.

Empiric combination antibiotic therapy is associated with improved outcome against sepsis due to Gram-negative bacteria: a retrospective analysis.

Antimicrob Agents Chemother 2010; 54(5): 1742–1748.

Source control

Οποιοδήποτε φυσικό ή χειρουργικό μέτρο που μπορεί να εφαρμοστεί ώστε να ελεγχθεί η εστία μιας λοίμωξης ή να μεταβληθούν οι παράγοντες που προάγουν την επέκταση ή την επιμονή της λοίμωξης [*παροχέτευση συλλογών, απομάκρυνση πιθανώς μολυσμένων συσκευών (π.χ κ.φ.γ), εκτομή και αναστόμωση διατρηθέντος εντέρου*].

SSC: Την άμεση λήψη μέτρων ελέγχου της εστίας της λοίμωξης, μετά την αρχική αναζωογόνηση, σε όλες τις περιπτώσεις όπου υπάρχει συγκεκριμένη εστία που επιδέχεται τέτοιων παρεμβάσεων.

- Ειδικά στις νεκρωτικές λοιμώξεις μαλακών μορίων (NSTIs) η θνητότητα αυξάνει κατά 27% για κάθε μέρα καθυστέρησης.
- Εξαίρεση: η νεκρωτική παγκρεατίτιδα.

Χορήγηση υγρών

- *Η αρχική αναζωογόνηση θα πρέπει να ξεκινάει άμεσα με την αναγνώριση ενός ασθενούς με σήψη και/ ή υπόταση και αυξημένο γαλακτικό και να ολοκληρώνεται εντός 3 ωρών από την αναγνώριση.*
- SSC: τουλάχιστον 30 ml/kg **κρυσταλλοειδών διαλυμάτων.**
- Κολλοειδή διαλύματα: - Hydroxyethyl starches (HES) → ↑ κίνδυνος AKI & TN
- Gelatin → ↑ θνητότητα
- Αλβουμίνη: - ασφαλής και αποτελεσματική σαν τα ισότονα δ/τα. Όχι υπεροχή
- υψηλό κόστος
- χορηγείται όταν απαιτούνται σημαντικές ποσότητες κρυσταλλοειδών.
- Balanced crystalloids vs N/S: Balanced crystalloids →→→ ↓ θνητότητα

Αγγειοσυσπαστικά

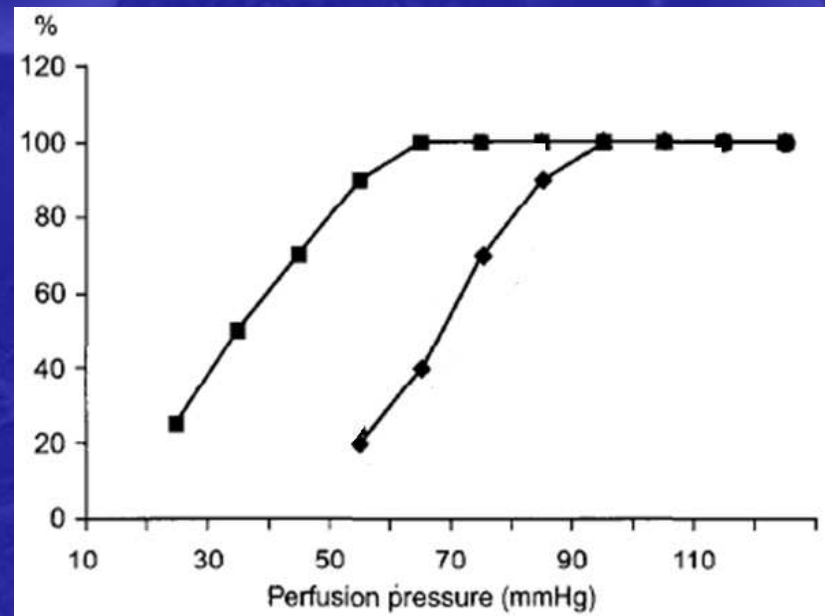
- Έλλειμμα όγκου
 - Χαμηλή καρδιακή παροχή
 - Έντονη αγγειοδιαστολή
- συστηματική υπόταση και υποάρδευση οργάνων

↓
δυσλειτουργία των οργάνων

- Ζωτικής σημασίας η αποκατάσταση και διατήρηση ιστικής άρδευσης
 - Επαρκής καρδιακή παροχή (CO)
 - Κατάλληλη μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ/ MAP): η οδηγός πίεση της ιστικής άρδευσης.

- καρδιά
- ◆ νεφρός
- ▲ υπερτροφική καρδιά
- νεφραγγειακή νόσος

Organ
flow



Αγγειοσυσπαστικά

■ Κατεχολαμίνες:

- Αδρεναλίνη (A)
- Νοραδρεναλίνη (NA)
- Ντοπαμίνη (DA)

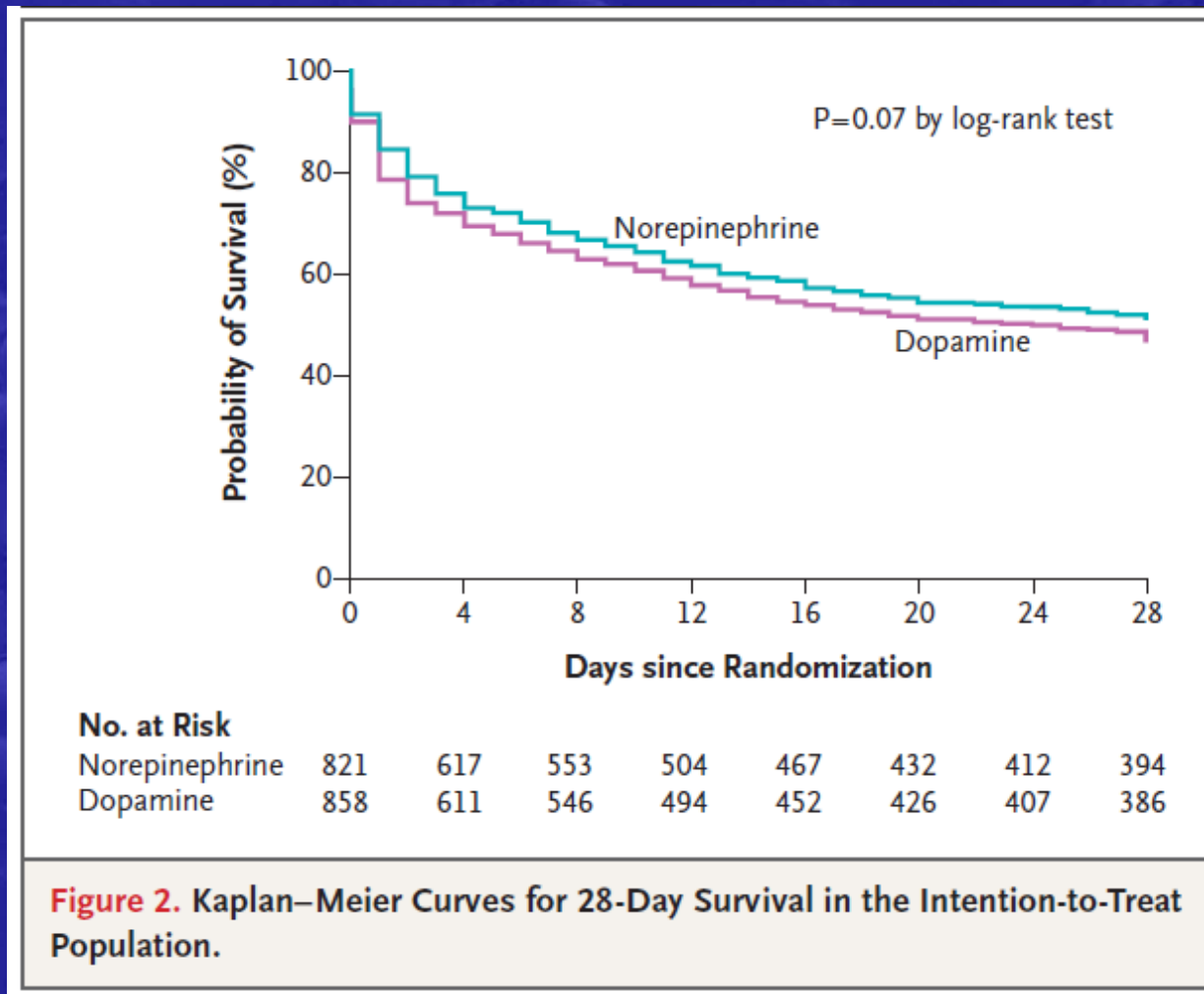
■ Αδρενεργικοί αγωνιστές:

- Φαινυλεφρίνη
- Βαζοπρεσσίνη

1) Ποιό το κατάλληλο αγγειοσυσπαστικό;

2) Ποιά η ιδανική ΜΑΠ;

Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock



NEJM 2010;362:779-789

SOAP II

Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock

Table 3. Secondary Outcomes and Adverse Events.*

Variable	Dopamine (N = 858)	Norepinephrine (N = 821)	P Value
Cause of death in hospital — no./total no. (%)			0.31
Refractory shock	196/426 (46)	155/381 (41)	
Withdrawal or withholding of therapy	193/426 (45)	190/381 (50)	
Brain death or severe postanoxic lesions	37/426 (9)	36/381 (9)	
Adverse events			
Arrhythmias — no. (%)	207 (24.1)	102 (12.4)	<0.001
Atrial fibrillation	176 (20.5)	90 (11.0)	
Ventricular tachycardia	21 (2.4)	8 (1.0)	
Ventricular fibrillation	10 (1.2)	4 (0.5)	
Myocardial infarction — no. (%)	19 (2.2)	25 (3.0)	0.29

NEJM 2010;362:779-789

SOAP II

Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: A meta-analysis*

Daniel De Backer, MD, PhD; Cesar Aldecoa, MD; Hassane Njimi, MSc, PhD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD, FCCM

Objectives: There has long been controversy about the possible superiority of norepinephrine compared to dopamine in the treatment of shock. The objective was to evaluate the effects of norepinephrine and dopamine on outcome and adverse events in patients with septic shock.

Data Sources: A systematic search of the MEDLINE, Embase, Scopus, and CENTRAL databases, and of Google Scholar, up to June 30, 2011.

Study Selection and Data Extraction: All studies providing information on the outcome of patients with septic shock treated with dopamine compared to norepinephrine were included. Observational and randomized trials were analyzed separately. Because time of outcome assessment varied among trials, we evaluated 28-day mortality or closest estimate. Heterogeneity among trials was assessed using the Cochrane Q homogeneity test. A Forest plot was constructed and the aggregate relative risk of death was computed. Potential publication bias was evaluated using funnel plots.

Methods and Main Results: We retrieved five observational (1,360 patients) and six randomized (1,408 patients) trials, totaling 2,768 patients (1,474 who received norepinephrine and 1,294 who received

dopamine). In observational studies, among which there was significant heterogeneity ($p < .001$), there was no difference in mortality (relative risk, 1.09; confidence interval, 0.84–1.41; $p = .72$). A sensitivity analysis identified one trial as being responsible for the heterogeneity; after exclusion of that trial, no heterogeneity was observed and dopamine administration was associated with an increased risk of death (relative risk, 1.23; confidence interval, 1.05–1.43; $p < .01$). In randomized trials, for which no heterogeneity or publication bias was detected ($p = .77$), dopamine was associated with an increased risk of death (relative risk, 1.12; confidence interval, 1.01–1.20; $p = .035$). In the two trials that reported arrhythmias, these were more frequent with dopamine than with norepinephrine (relative risk, 2.34; confidence interval, 1.46–3.77; $p = .001$).

Conclusions: In patients with septic shock, dopamine administration is associated with greater mortality and a higher incidence of arrhythmic events compared to norepinephrine administration. (Crit Care Med 2012; 40:725–730)

Key Words: adrenergic agents; adverse effects; mortality; outcome; vasopressor

Vasopressors for the Treatment of Septic Shock: Systematic Review and Meta-Analysis

Tomer Avni^{1*}, Adi Lador¹, Shaul Lev², Leonard Leibovici¹, Mical Paul³, Alon Grossman¹

¹ Medicine E, Rabin Medical Center, Beilinson Hospital, Petah-Tikva, Israel and Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel, ² Intensive Care Unit, Rabin Medical Center, Beilinson Hospital, Petah-Tikva, Israel and Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel, ³ Infectious diseases Unit, Rambam Medical Center and Rappaport Faculty of Medicine, Technion—Israel Institute of Technology, Haifa, Israel

Objective

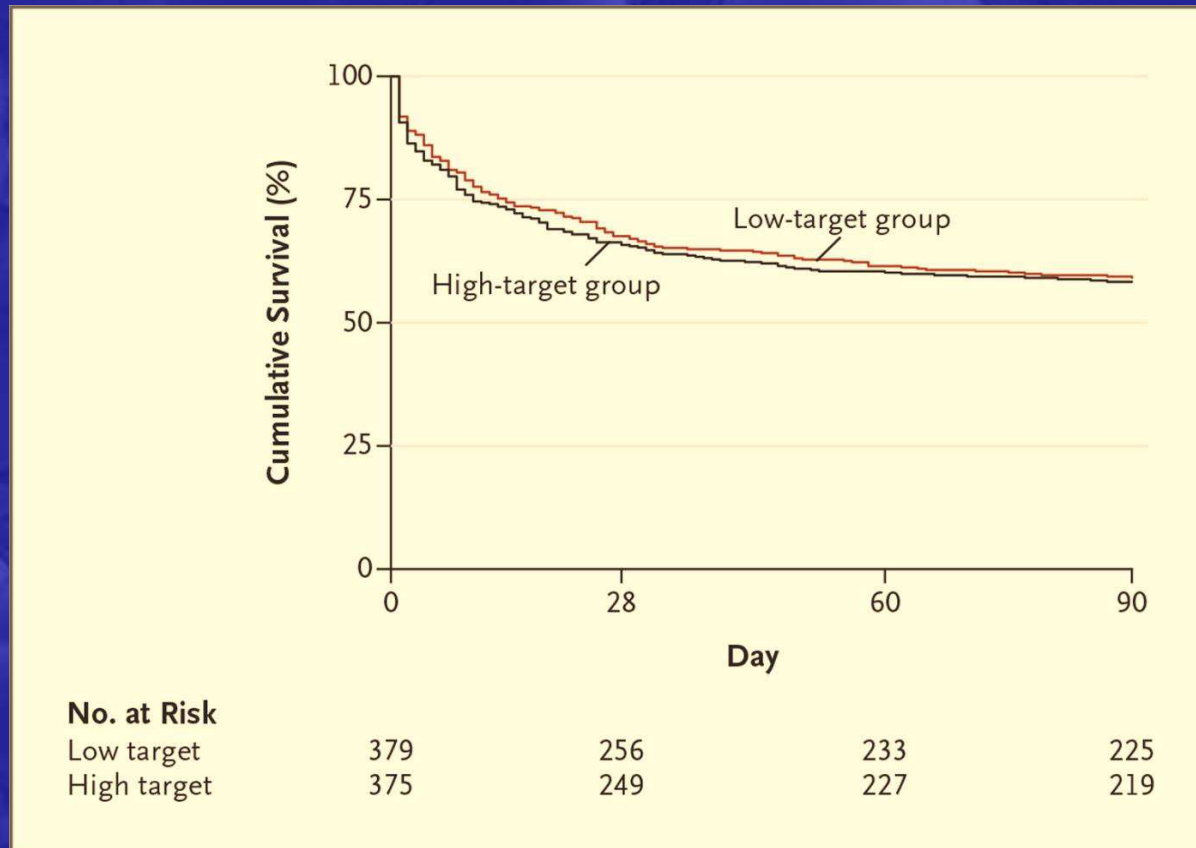
International guidelines recommend dopamine or norepinephrine as first-line vasopressor agents in septic shock. Phenylephrine, epinephrine, vasopressin and terlipressin are considered second-line agents. Our objective was to assess the evidence for the efficiency and safety of all vasopressors in septic shock.

Conclusion

These data supply further support for the use of norepinephrine over dopamine for the treatment of patients with septic shock in ICUs, given consistent reduced all-cause mortality at 28 days with supporting hemodynamic data and lower rate of major AEs and cardiac arrhythmias. This recommendation is based on data from all the RCTs published up to date, with no heterogeneity. Trials to guide recommendations for the use of other vasopressors, especially non-adrenergic, are needed.

Ποια είναι η ιδανική ΜΑΠ;

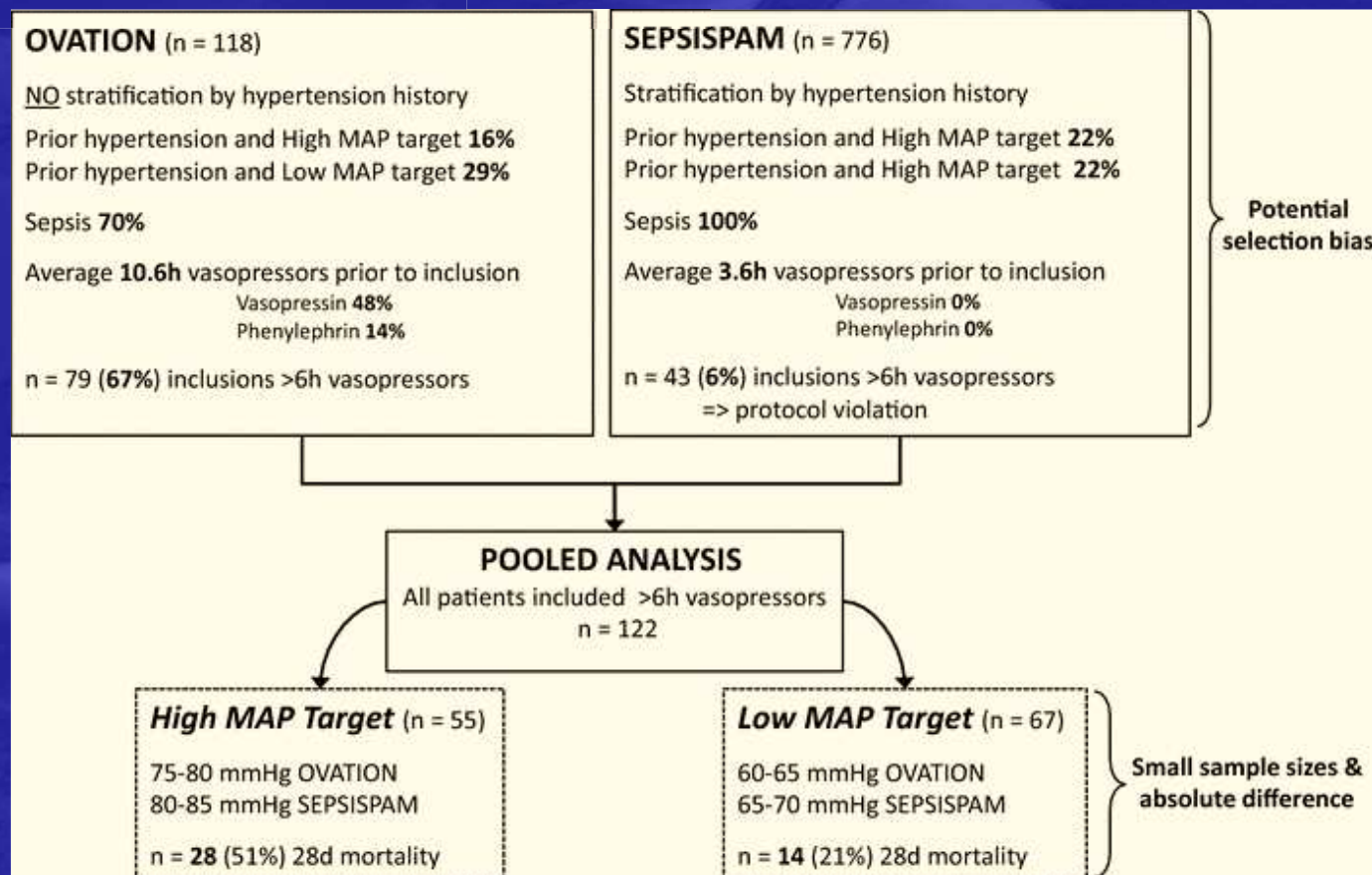
Kaplan–Meier Curves for Cumulative Survival.



Asfar P, Meziani F, Hamel JF, et al.
High versus low bloodpressure target in patients with septic shock.
N Engl J Med 2014; 370(17): 1583–1593.

Ποια η ιδανική ΜΑΠ;

SSC: αρχικός στόχος ΜΑΠ = 65 mmHg



Lamontagne F, Day AG, Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Hylands M et al (2018)
Pooled analysis of higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy septic and vasodilatory shock.
Intensive Care Med 44(1):12-21

BLOOD PRODUCTS

1. We recommend that RBC transfusion occur only when hemoglobin concentration decreases to < 7.0 g/dL in adults in the absence of extenuating circumstances, such as myocardial ischemia, severe hypoxemia, or acute hemorrhage (strong recommendation, high quality of evidence).
2. We recommend against the use of erythropoietin for treatment of anemia associated with sepsis (strong recommendation, moderate quality of evidence).
3. We suggest against the use of fresh frozen plasma to correct clotting abnormalities in the absence of bleeding or planned invasive procedures (weak recommendation, very low quality of evidence).

BLOOD PRODUCTS

1. We suggest prophylactic platelet transfusion when counts are $< 10,000/\mu\text{l}$ in the absence of apparent bleeding, and when counts are $< 20,000/\mu\text{l}$ if the patient has a significant risk of bleeding.

Higher platelet counts ($\geq 50,000/\mu\text{l}$) are advised for active bleeding, surgery or invasive procedures (*weak recommendation, very low quality of evidence*).

CORTICOSTEROIDS

1. We suggest against using IV hydrocortisone to treat septic shock patients if adequate fluid resuscitation and vasopressor therapy are able to restore hemodynamic stability. If this is not achievable, we suggest IV hydrocortisone at a dose of 200 mg per day (*weak recommendation, low quality of evidence*).

VENOUS THROMBOEMBOLISM PROPHYLAXIS

1. We recommend pharmacologic prophylaxis [unfractionated heparin (UFH) or low-molecular-weight heparin (LMWH)] against venous thromboembolism (VTE) in the absence of contraindications to the use of these agents (*strong recommendation, moderate quality of evidence*).
2. We recommend LMWH rather than UFH for VTE prophylaxis in the absence of contraindications to the use of LMWH (*strong recommendation, moderate quality of evidence*).
3. We suggest combination pharmacologic VTE prophylaxis and mechanical prophylaxis, whenever possible (*weak recommendation, low quality of evidence*).
4. We suggest mechanical VTE prophylaxis when pharmacologic VTE is contraindicated (*weak recommendation, low quality of evidence*).

STRESS ULCER PROPHYLAXIS

1. We recommend that stress ulcer prophylaxis be given to patients with sepsis or septic shock who have risk factors for gastrointestinal (GI) bleeding (*strong recommendation, low quality of evidence*).
2. We suggest using either proton pump inhibitors (PPIs) or histamine-2 receptor antagonists (H2RAs) when stress ulcer prophylaxis is indicated (*weak recommendation, low quality of evidence*).
3. We recommend against stress ulcer prophylaxis in patients without risk factors for GI bleeding (*BPS*).

NUTRITION

1. We recommend against the administration of early parenteral nutrition alone or parenteral nutrition in combination with enteral feedings (*but rather initiate early enteral nutrition*) in critically ill patients with sepsis or septic shock who can be fed enterally (*strong recommendation, moderate quality of evidence*).
2. We recommend against the administration of parenteral nutrition alone or in combination with enteral feeds (*but rather to initiate IV glucose and advance enteral feeds as tolerated*) over the first 7 days in critically ill patients with sepsis or septic shock for whom early enteral feeding is not feasible (*strong recommendation, moderate quality of evidence*).
3. We suggest the early initiation of enteral feeding rather than a complete fast or only IV glucose in critically ill patients with sepsis or septic shock who can be fed enterally (*weak recommendation, low quality of evidence*).
4. We suggest either early trophic/hypocaloric or early full enteral feeding in critically ill patients with sepsis or septic shock; if trophic/hypocaloric feeding is the initial strategy, then feeds should be advanced according to patient tolerance (*weak recommendation, moderate quality of evidence*).

Take home message...

- *No longer use SIRS*
- *Check q-SOFA when suspecting infection*
- *If q- SOFA positive then escalate care*

Septic Shock:

- *Lactate > 2 mmol/L*
- *Vasopressors for MAP \geq 65 mmHg*
- *No hypovolemia present.*

NEWS ITEM: AVERAGE EMERGENCY ROOM WAIT NEARS ONE HOUR, C.D.C SAYS.



Σας ευχαριστώ για την προσοχή σας