

# SMERNICE ZA OBRAVNAVO OTROK S SEPSO IN SEPTIČNIM ŠOKOM

Petja Fister

Klinični oddelek za intenzivno terapijo otrok, Pediatrična klinika,  
Univerzitetni klinični center Ljubljana

Strokovno srečanje ob svetovnem dnevu sepse, 13. 9. 2022

## GUIDELINES



# Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children

Scott L. Weiss<sup>1\*</sup>, Mark J. Peters<sup>2</sup>, Waleed Alhazzani<sup>3,4</sup>, Michael S. D. Agus<sup>5</sup>, Heidi R. Flori<sup>6</sup>, David P. Inwald<sup>7</sup>, Simon Nadel<sup>7</sup>, Luregn J. Schlapbach<sup>8</sup>, Robert C. Tasker<sup>5</sup>, Andrew C. Argent<sup>9</sup>, Joe Brierley<sup>2</sup>, Joseph Carcillo<sup>10</sup>, Enitan D. Carroll<sup>11</sup>, Christopher L. Carroll<sup>12</sup>, Ira M. Cheifetz<sup>13</sup>, Karen Choong<sup>3,4</sup>, Jeffrey J. Cies<sup>14</sup>, Andrea T. Cruz<sup>15</sup>, Daniele De Luca<sup>16,17</sup>, Akash Deep<sup>18</sup>, Saul N. Faust<sup>19</sup>, Claudio Flauzino De Oliveira<sup>20</sup>, Mark W. Hall<sup>21</sup>, Paul Ishimine<sup>22</sup>, Etienne Javouhey<sup>23</sup>, Koen F. M. Joosten<sup>24</sup>, Poonam Joshi<sup>25</sup>, Oliver Karam<sup>26</sup>, Martin C. J. Kneyber<sup>27</sup>, Joris Lemson<sup>28</sup>, Graeme MacLaren<sup>29,30</sup>, Nilesh M. Mehta<sup>31</sup>, Morten Hylander Møller<sup>32</sup>, Christopher J. L. Newth<sup>33</sup>, Trung C. Nguyen<sup>15</sup>, Akira Nishisaki<sup>1</sup>, Mark E. Nunnally<sup>34</sup>, Margaret M. Parker<sup>35</sup>, Raina M. Paul<sup>36</sup>, Adrienne G. Randolph<sup>31</sup>, Suchitra Ranjit<sup>37</sup>, Lewis H. Romer<sup>38</sup>, Halden F. Scott<sup>39</sup>, Lyvonne N. Tume<sup>40</sup>, Judy T. Verger<sup>1,41</sup>, Eric A. Williams<sup>15</sup>, Joshua Wolf<sup>42</sup>, Hector R. Wong<sup>43</sup>, Jerry J. Zimmerman<sup>44</sup>, Niranjana Kissoon<sup>45</sup> and Pierre Tissieres<sup>16,46</sup>

# UVOD

- Sepsa vodilni vzrok obolevnosti in umrljivosti otrok
- **Incidenca** sepse 1-2/1000 živorojenih
- 22 primerov/100.000 prebivalcev/leto
- **Umrljivost** 4 - 50 %, odvisno od teže bolezni, dejavnikov tveganja in geografske lokacije
- **Zgodnja prepoznavna in zdravljenje**

# DEFINICIJE

- SEPTIČNI ŠOK (ang. septic shock): huda okužba, ki vodi v srčno-žilno disfunkcijo (vključujoč hipotenzijo, potrebo po vazoaktivnih zdravilih ali motnje perfuzije).
- S SEPSO POVEZANA ODPOVED ORGANOV (ang. sepsis-associated organ dysfunction): huda okužba, ki vodi v srčno-žilno in/ali ne-srčno-žilno disfunkcijo organov.

# ZASNOVA IN METODE

- 49 mednarodnih strokovnjakov iz 12 mednarodno priznanih organizacij, 3 metodologi in 3 predstavniki splošne javnosti
  - sistematski pregled literature, t.i. evidence-to-decision ogrodje za tvorbo priporočil (šibka, močna)
  - priporočila se nanašajo **na vse otroke od rojstva** (=37. tedna gestacije) **do 18. leta starosti**
- 6 podskupin:
    - 1) **prepoznavna in oskrba okužbe**
    - 2) **hemodinamika in reanimacija**
    - 3) **ventilacija**
    - 4) **endokrina in metabolna terapija**
    - 5) **adjuvantna zdravila**
    - 6) **glavni cilji raziskave**

# REZULTATI

77 trditev:

- 6 močnih priporočil
- 52 šibkih priporočil
- 9 trditev najboljše prakse (BPS)
- pri 13 trditvah skupina priporočil ni podala
- pri 10 trditve iz svoje prakse

# PRESEJANJE, POSTAVITEV DG IN SISTEMATSKO UKREPANJE

- Pri otroku, pri katerem je splošno stanje slabo, svetujejo **sistematsko presejanje** za ugotavljanje septičnega šoka in drugih s sepsa povezanih odpovedi organov (šibko priporočilo, zelo malo dokazov).
- Sistematsko presejanje mora biti **prilagojeno posameznemu bolniku in možnostim PICU**, potrebna je evaluacija učinkovitosti presejanja.
- Skupina ne more podati priporočila glede koncentracije **laktata v krvi**, na podlagi katerega bi lahko otroke razdelili v skupino z visokim oziroma nizkim tveganjem.
- Priporočajo  **uvedbo protokola/smernic** za obravnavo teh otrok (BPS).
- Priporočajo odvzem krvi za **mikrobiološke preiskave (kulture)** pred začetkom AB terapije, v primeru, kjer to ne zakasni prejema AB pri otroku (BPS).

# Klinična slika sepse pri otroku

---

- povišana ( $> 38\text{ °C}$ ) ali znižana ( $\leq 35\text{ °C}$ ) telesna temperatura,
- tahipneja, apneja, dispneja, respiratorni distres,
- cianoza, podaljšan kapilarni povratek (več kot 3 s), marmorirana, sivkasta barva kože,
- tahikardija, bradikardija,
- zmanjšano izločanje urina,
- slabše tipni pulzi,
- razdražljivost, neutolažljiv jok, zmedenost, motnja zavesti, napeta mečava.





# Sepsa pri otroku

---

## **Povečano tveganje za sepso:**

- otroci s prirojeno ali pridobljeno imunsko pomanjkljivostjo,
- otroci brez vranice,
- s hematološkimi malignimi boleznimi,
- sistemskimi vezivno-tkivnimi boleznimi,
- otroci, zdravljeni z imunosupresivi, citostatiki ali kortikosteroidi.



# PROTIMIKROBNA TERAPIJA

- Pri otrocih s SŠ priporočajo **začetek AB terapije čim prej**, najbolje v 1h od postavitve diagnoze (močno priporočilo, zelo malo dokazov) oziroma v 3h pri otrocih s SPOO (šibko priporočilo, zelo malo dokazov).
- Priporočajo **empirično uvedbo enega ali več široko spektralnih AB** proti najverjetnejšim povzročiteljem (BPS).
- Ob dokazanem povzročitelju priporočajo **prilagoditev** predhodno uvedene empirične terapije (BPS).
- Če povzročitelja ne dokažemo, priporočajo **zoženje ali prenehanje empirične terapije** glede na klinično sliko, mesto okužbe, dejavnike tveganja in klinično izboljšanje v dogovoru z infektologom ali mikrobiologom (BPS).

# PROTIMIKROBNA TERAPIJA

- Pri **imunsko kompetentnih otrocih** brez visokega tveganja za okužbo z večkratno odpornim sevom **odsvetujejo sočasno uporabo več različnih AB**, ki delujejo na istega povzročitelja z namenom sinergije (šibko priporočilo, zelo malo dokazov).
- Pri **otrocih z oslabljenim imunskim sistemom in/ali z visokim tveganjem za okužbo z večkratno odpornim sevom** svetujejo empirično uporabo več različnih AB (šibko priporočilo, zelo malo dokazov).
- Priporočajo uporabo **ustreznih odmerkov** AB glede na farmakodinamiko in farmakokinetiko zdravila (BPS).
- Priporočajo **dnevno spremljanje in ocenjevanje stanja** (klinično, laboratorijsko) glede prilagajanja AB (BPS).
- Priporočajo **določitev trajanja AB terapije** glede na mesto okužbe, povzročitelja, odgovor otroka na zdravljenje in prisotnost žilnih pristopov (BPS).

# Zdravljenje sepse novorojenčka

Vrsta sepse	Empirično oz. usmerjeno zdravljenje
zgodnja sepsa	ampicilin in gentamicin
meningitis	ampicilin in cefotaksim SGB: benzilpenicilin in gentamicin
pozna sepsa	flukloksacilin in gentamicin ali vankomicin in gentamicin (če pridobljena v bolnišnici)
enterokoki, E. faecalis, SGB	dodaj ampicilin
sum na anaerobno okužbo (NEK)	dodaj metronidazol
Listeria monocytogenes	ampicilin in gentamicin (sinergistični učinek) 14 dni, meningitis 14-21 dni
koagulaza negativni stafilokok	vankomicin
Candida sp.	amfotericin b flukonazol ali micafungin



# Trajanje zdravljenja

---

- 1. Pozitivna HK: zdravljenje 10 dni**  
**rezistentni organizmi ali stafilokoki: 10 dni od negativne HK**
- 2. negativna HK in klinični znaki sepse: CRP/PCT v pomoč pri odločanju o trajanju terapije**
- 3. negativna HK in kritično bolan novorojenček: 5-7 dni**
- 4. negativna HK po 36-48 h in brez znakov sepse: ukinemo antibiotik**
- 5. pozitiven izvid likvorja ali klinični in lab. znaki meningitisa: 14 - 21 dni oz. še 14 dni po neg. kontrolni LP (SGB, listerija)**



# Zdravljenje sepse otroka

Vrsta sepse	Empirično oz. usmerjeno zdravljenje
starost 1–3 mesece	ampicilin in gentamicin ali ampicilin in cefotaksim
starost več kot 3 mesece	amoksiklav ali flukloksacilin in gentamicin
huda sepsa	cefotaksim in flukloksacilin
sepsa po splenektomiji	cefotaksim ali ceftriakson
meningokokcemija	cefotaksim ali ceftriakson
rizični dejavniki za MRSA ali huda sepsa	cefotaksim in vankomicin
urosepsa	dodaj gentamicin
sum na anaerobno okužbo	dodaj metronidazol ali klindamicin
imunsko oslabei bolniki	cefepim ali karbapenemi (če so prisotni rizični dejavniki za MRSA, dodaj vankomicin)
febrilna nevtropenija	piperacilin / tazobaktam +/- vankomicin
koagulazno negativni stafilokok	vankomicin
predhodno zdravljenje s širokospektralnim antibiotikom	meropenem (če so prisotni rizični dejavniki za MRSA, dodaj vankomicin)



# VIR OKUŽBE – ŽILNI PRISTOPI, VSADKI...

- Svetujejo čimprejšnjo **intervencijo (npr. kirurško) za odstranitev oz. nadzor izvora okužbe (BPS)**.
- Priporočajo **odstranitev znotraj-žilnih dostopov**, ki jih potrdimo kot vir okužbe; ob tem je potrebno poznati tveganje glede na povzročitelja ter tveganje pri kirurškem posegu. Predpogoj je tudi, da pri otroku pridobimo nove kirurške pristope (močno priporočilo, malo dokazov).

# TEKOČINSKA TERAPIJA

- Kot zgodnji ukrep svetujejo **bolus tekočine do 40-60 ml/kg (enkratno 10-20 ml/kg)** v prvi uri upoštevajoč klinične kazalce srčnega iztisa ter prekinitev z bolusi ob znakih tekočinske preobremenitve (šibko priporočilo, malo dokazov).
- V primeru, da **premestitev otroka v PICU ni mogoča, ne priporočajo uporabe bolusov tekočine, če pri otroku ni prisotna hipotenzija** (močno priporočilo, visoko kvalitetni dokazi).
- V primeru, da premestitev otroka v PICU ni mogoča, pri otroku pa je **prisotna hipotenzija, svetujejo bolus tekočine do 40 ml/kg (enkratno 10-20 ml/kg)** v prvi uri upoštevajoč klinične kazalce srčnega iztisa ter prekinitev z bolusi ob znakih tekočinske preobremenitve (šibko priporočilo, malo dokazov).
- V tem času **natančno spremljanje otroka** – klinični kazalci srčnega iztisa, koncentracije laktata v krvi in napredni nadzor otroka.



# TEKOČINSKA TERAPIJA

- Svetujejo uporabo **kristaloidov** pred albumini kot začetno tekočinsko zdravljenje otroka s SŠ ali drugih s sepso povezanih odpovedi organov (šibko priporočilo, zmerna kvaliteta dokazov).
- Svetujejo uporabo **uravnoveženih/pufer kristaloidov** pred 0,9 % raztopino NaCl kot začetno tekočinsko zdravljenje otroka s SŠ (šibko priporočilo, zelo nizka kvaliteta dokazov).
- Ne priporočajo uporabe **škroba** v akutni fazi obravnave otroka (močno priporočilo, zmerna kvaliteta dokazov).
- Ne svetujejo uporabe **želatine** kot začetno tekočinsko zdravljenje otroka s septičnim šokom (šibko priporočilo, nizka kvaliteta dokazov).

# HEMODINAMSKI NADZOR OTROKA

- Skupina ne more dati priporočila ali je **ciljni srednji arterijski tlak (MAP)** otroka s septičnim šokom ali drugih s sepsa povezanih odpovedi organov na 5. ali 50. percentili.
- Odsvetujejo **razlikovanje na topli in hladni šok** le na podlagi kliničnih znakov ob postelji otroka (šibko priporočilo, zelo nizka kvaliteta dokazov).
- Svetujejo uporabo **naprednega hemodinamskega nadzora**, če je le ta na voljo, kot dopolnilo kliničnih znakov, za vodenje otroka (šibko priporočilo, nizka kvaliteta dokazov).
- Svetujejo **redne kontrole koncentracije laktata v krvi** z namenom klinične ocene in vodenja začetne oskrbe (šibko priporočilo, zelo nizka kvaliteta dokazov).

# UPORABA VAZOAKTIVNIH ZDRAVIL

- Svetujejo uporabo **adrenalina** pred dopaminom pri otrocih s septičnim šokom (šibko priporočilo, nizka kvaliteta dokazov).
- Svetujejo uporabo **noradrenalina** pred dopaminom pri otrocih s septičnim šokom (šibko priporočilo, zelo nizka kvaliteta dokazov).
- Skupina ne more dati priporočila glede **prve izbire vazoaktivnega zdravila** pri otrocih s septičnim šokom.
- Skupina ne more dati priporočila glede **začetka vazoaktivnega zdravila na periferni kanal**.

# UPORABA VAZOAKTIVNIH ZDRAVIL

- Smiselno je pričeti z **vazoaktivnim zdravilom po prejetem bolusu tekočine (40-60 ml/kg), če ima otrok še vedno prisotne znake hipoperfuzije.** Noradrenalin in adrenalin se lahko aplicirata preko perifernega dostopa (ali intraosalnega, če je že na mestu), če centralni venski kanal trenutno ni na voljo. Če noradrenalin in adrenalin nista na voljo, ju lahko nadomestimo z **dopaminom** na periferni ali centralni kanal.
- Pri otrocih, ki potrebujejo velike odmerke kateholaminov, svetujejo dodatek **vazopresina ali dodatno titracijo že obstoječih zdravil** (šibko priporočilo, nizka kvaliteta dokazov). Niso uspeli sprejeti optimalnega odmerka kateholaminov, pri katerem bi svetovali pričetek zdravljenja z vazopresinom.
- Skupina ne more dati priporočila glede dodajanja **inodilatorja** pri otroku s SŠ in srčno disfunkcijo, kljub ostalim vazoaktivnim zdravilom.

# VENTILACIJA

- Ne morejo izdati priporočila, **ali intubirati ali ne** otroka s septičnim šokom, ki je neodziven na tekočinsko zdravljenje in kateholamine.
- Odsvetujejo uporabo **etomidata** pri intubaciji otroka s septičnim šokom (šibko priporočilo, nizka kvaliteta dokazov).
- Svetujejo **poskus z neinvazivno ventilacijo** pri otrocih s pediatričnim ARDS (PARDS), ki nimajo jasnih indikacij za intubacijo in imajo dober odgovor na začetno oživljanje (šibko priporočilo, zelo nizka kvaliteta dokazov).
- Svetujejo uporabo **visokega PEEP** pri PARDS (šibko priporočilo, zelo nizka kvaliteta dokazov), koliko?
- Ne morejo izdati priporočila glede uporabe **recruitment manevrov** pri PARDS. Če se jih poslužimo, svetujejo stopenjsko zviševanje in zniževanje PEEP.

# VENTILACIJA

- Svetujejo poskus **trebušne lege** pri hudem PARDS (šibko priporočilo, nizka kvaliteta dokazov), vsaj 12 ur na dan.
- Ne priporočajo rutinske uporabe **iNO** (močno priporočilo, nizka kvaliteta dokazov).
- Svetujejo uporabo **iNO kot rešilno terapijo** pri otrocih z refraktorno hipoksemijo, ko so bile druge strategije za izboljšanje oksigenacije že optimizirane (šibko priporočilo, zmerna kvaliteta dokazov).
- Ne morejo izdati priporočila glede uporabe **HFOV** pri PARDS.
- Svetujejo uporabo **živčno-mišične blokade** pri hudem PARDS (šibko priporočilo, zelo nizka kvaliteta dokazov), trajanje 24 - 48 ur po začetku PARDS.

# GLUKOKORTIKOIDI

- **Odsvetujejo** uporabo intravenskega hidrokortizona pri septičnem šoku, če po tekočinskem oživljanju in vazopresorni terapiji dosežemo hemodinamsko stabilnost (šibko priporočilo, nizka kvaliteta dokazov).
- **Svetujejo** uporabo IV hidrokortizona ali pa NE v primeru, če s tekočinskim oživljanjem in vazopresorno terapijo ne dosežemo hemodinamske stabilnosti (šibko priporočilo, nizka kvaliteta dokazov).

# ENDOKRINA IN METABOLNA TERAPIJA

- Ne priporočajo terapije z **inzulinom** za vzdrževanje koncentracije glukoze v krvi  $\leq 7.8$  mmol/L (močno priporočilo, zmerna kvaliteta dokazov).
- Ne morejo izdati priporočila glede **tarčne koncentracije krvnega sladkorja** pri septičnem šoku.
- Ne morejo izdati priporočila, ali je potrebno vzdrževati normalno **koncentracijo kalcija v krvi**.
- Odsvetujejo rutinsko uporabo **levotiroksina** pri septičnem šoku in eutiroidnem sindromu (sindrom nizkega T3) (šibko priporočilo, zmerna kvaliteta dokazov).
- Svetujejo **antipiretično terapijo ali permisiven pristop k vročini** pri septičnem šoku (šibko priporočilo, nizka kvaliteta dokazov).



# PREHRANA

- Ne morejo izdati priporočila glede **zgodnjega enteralnega hranjenja** pri otrocih, ki nimajo kontraindikacij za enteralno hranjenje (zgodnje trofično hranjenje, ki mu sledi postopno povečevanje do polnega enteralnega vnosa vs. zgodnje popolno enteralno hranjenje).
- Svetujejo, da se **NE prekine enteralno hranjenje** samo zaradi potrebe po vazoaktivni-inotropni podpori (šibko priporočilo, nizka kvaliteta dokazov), enteralno hranjenje ni kontraindicirano, če otrok ne potrebuje več poviševanja doz vazoaktivnih zdravil ali smo v fazi zniževanja podpore.
- Enteralna prehrana je metoda izbora, **parenteralno prehrano** se lahko daje prvih 7 dni v EIT (šibko priporočilo, zmerna kvaliteta dokazov).
- Odsvetujejo dodajanje specializiranih **lipidnih emulzij** (šibko priporočilo, zelo nizka kvaliteta dokazov).
- Odsvetujejo **rutinsko merjenje zastankov v želodcu** (šibko priporočilo, nizka kvaliteta dokazov).

# PREHRANA

- Svetujejo **enteralno hranjenje po gastični sondi**, raje kot uporabo post-pilorične hranilne sonde (šibko priporočilo, nizka kvaliteta dokazov).
- Odsvetujejo rutinsko uporabo **prokinetikov** v primeru neprenašanja hranjenja (šibko priporočilo, nizka kvaliteta dokazov).
- Odsvetujejo uporabo **sena, vitamina C, tamina** (šibko priporočilo, nizka kvaliteta dokazov).
- Odsvetujejo nadomeščanje **cinka, glutamina, arginina** (šibko priporočilo, zelo nizka kvaliteta dokazov).
- Odsvetujejo akutno nadomeščanje **vitamina D** pri pomanjkanju (šibko priporočilo, zelo nizka kvaliteta dokazov).

# KRVNI DERIVATI

- Odsvetujejo transfuzijo koncentriranih eritrocitov, če je **Hb  $\geq$  70 g/L in je otrok hemodinamsko stabilen** (šibko priporočilo, nizka kvaliteta dokazov)  
\*TAXI smernice MAP > 2 SD pod normalnim za starost.
- Ne morejo izdati priporočila glede **koncentracije Hb**, pri kateri se odločamo za transfuzijo KE pri otroku v nestabilnem septičnem šoku.
- Odsvetujejo **profilaktično transfuzijo trombocitov**, ki bazira samo na nizki vrednosti trombocitov pri otrocih, ki ne krvavijo (šibko priporočilo, zelo nizka kvaliteta dokazov).
- Odsvetujejo **profilaktično transfuzijo SZP** pri otrocih, ki imajo nenormalne izvide koagulacije, vendar nimajo aktivne krvavitve (šibko priporočilo, zelo nizka kvaliteta dokazov).

# PLAZMAFEREZA, DIALIZA, ECMO

- Odsvetujejo **izmenjavo plazme** pri otrocih v septičnem šoku, ki nimajo TAMOF (šibko priporočilo, zelo nizka kvaliteta dokazov). Ne morejo izdati priporočila glede izmenjave plazme pri otrocih v septičnem šoku s trombocitopenijo, povezano z MOF.
- Svetujejo uporabo **RRT** za preprečevanje ali zdravljenje tekočinske preobremenitve pri otrocih, ki **ne odgovorijo na omejitev tekočin in diuretično terapijo** (šibko priporočilo, zelo nizka kvaliteta dokazov).
- Odsvetujejo uporabo **hemofiltracije z velikimi volumni** pred standardno hemofiltracijo pri otrocih, ki so zdravljeni z RRT (šibko priporočilo, nizka).
- Svetujejo uporabo **V-V ECMO pri otrocih s PARDS in refraktarno hipoksijo** (šibko priporočilo, zelo nizka kvaliteta dokazov).
- Svetujejo uporabo **V-A ECMO kot rešilno terapijo pri otrocih v septičnem šoku**, ki je refraktaren na vso ostaloterapijo (šibko priporočilo, zelo nizka).

# PROFILAKSA

- Odsvetujejo rutinsko rabo **intravenskih imunoglobulinov (IVIG)** pri otrocih v septičnem šoku (šibko priporočilo, nizka kvaliteta dokazov). Določeni bolniki imajo lahko korist.
- Odsvetujejo rutinsko dajanje **profilakse stresne razjede** pri otrocih v septičnem šoku, izjema so pacienti z visokim tveganjem (šibko priporočilo, zelo nizka kvaliteta dokazov).
- Odsvetujejo rutinsko dajanje **profilakse GVT** (mehanska ali farmakološka) pri otrocih v septičnem šoku, toda potencialne koristi lahko odtehtajo tveganja pri specifičnih populacijah (šibko priporočilo, nizka kvaliteta dokazov).

# Sklep

- sepsa je pomemben vzrok obolevnosti in umrljivosti pri novorojenčkih in otrocih
- opredeliti dejavnike tveganja za sepsa pri vsakem novorojenčku in otroku
- ob znakih sepse antibiotik znotraj 1 ure
- novi kazalniki sepse za boljše razlikovanje sepse od drugih stanj in hitrejšo diagnostiko sepse

Hvala za pozornost!

