

Urgentna stanja v infektologiji

Milica Lukić

Podiplomski tečaj protimikrobnega zdravljenja (urgentna medicina)

Domus Medica 24.9.2024

Urgentna stanja v infektologiji

- sepsa in septični šok
- okužbe osrednjega živčevja - gnojni meningitis, herpesvirusni encefalitis
- nekrozantni fasciitis
- nekatere zoonoze s hudim potekom – leptospiroza, mišja mrzlica
- fulminantni virusni hepatitis B

Primer 1

- 23- letna bolnica
- zbolela 3.1., slabost, siljenje na bruhanje, boleče žrelo
- temp 39°C
- bruhala 2×, mrzlica
- sicer zdrava, nedavno bila na novoletni zabavi
- klic v ambulanto izbranega zdravnika
- sepsa ali viroza?
- navodila?

Kdaj sem lahko življenjsko ogrožen?

- če me duši, močno boli v prsih ali izgubljam zavest
- če mi nenadoma ohromi del telesa
- če nenadoma dobim hud glavobol z bruhanjem, motnjami vida, govora, spomina z ali brez pridružene visoke temperature
- če bruham, izkašljujem ali odvajam kri ali odvajam črno, smrdeče, mazavo blato
- če nenadoma dobim hude bolečine v trebuhu in imam trd trebuh
- če imam novo nastale motnje srčnega ritma (prepočasen (< 50), prehiter (> 150) ali popolnoma nereden utrip
- če imam več dni visoko temperaturo in sem ob tem omotičen, oslabel, bled, poten in imam neobičajno nizek krvni pritisk (npr. zgornji pod 100 mmHg)

Primer 1

- zvečer začela nesmiselno odgovarjati na vprašanja, utrujena, glavobol, šla spat
- ob 6: 30 najdena v postelji, brez smiselne kontakta, z izpuščajem
- starši poklicali reševalce

K-Lkci	2.6 ▼	10 ⁹ /L	4.0 - 10.0
K-Lkci (korig.)	2.2 ▼	10 ⁹ /L	4.0 - 10.0
K-Erci	4.88 ▲	10 ¹² /L	3.80 - 4.80
K-Hb	158 ▲	g/L	120 - 150
K-Ht	0.462 ▲	l	0.360 - 0.460
MCV	94.7	fl	83.0 - 101.0
MCH	32.3 ▲	pg	27.0 - 32.0
MCHC	341	g/L	315 - 345
RDW	12.8	%	11.6 - 14.0
K-Trombociti	18 ▼	10 ⁹ /L	150 - 410
MPV			

Eritroblasti
Komentar hem. izvida:

✓ Diferencialna krvna slika

Nevtr. segmentirani #

Limfociti #

Monociti #

Eozinofilci #

Bazofilci #

Nevtr. nesegment. #

Nevtr. segmentirani 73.0 % 40.0 - 80.0

Limfociti 21.0 % 20.0 - 40.0

Monociti 1.0 ▼ % 2.0 - 10.0

Eozinofilci % 1.0 - 6.0

Bazofilci % 0.0 - 2.0

Nevtr. nesegmentirani 5.0 %

Komentar dif. krvne slike
Prisotni diplokokci v nevtrofilnih granulocitih
intra in ekstracelularno.

Kri - gojišče BACTEC I (odvzeto 04.01.2018 ob 07:50:00)

Aerobna hemokultura: **NEGATIVNO**. Preiskava je zaključena.

Anaerobna hemokultura: **NEGATIVNO**. Preiskava je zaključena.

Dokaz in identifikacija bakterij v primarno sterilnih kužninah s pomočjo molekularnih metod: **POZITIVNO**

Dokazali smo: *Neisseria meningitidis*

✓ S-Glukoza	2.6 ▼	mmol/L	3.6 - 6.1
✓ S-Sečnina	14.3 ▲	mmol/L	2.8 - 7.5
✓ S-Kalij	3.3 ▼	mmol/L	3.8 - 5.5
✓ S-Natrij	141	mmol/L	135 - 145
✓ S-Klorid	106 ▲	mmol/L	95 - 105
✓ S-Kalcij	2.03 ▼	mmol/L	2.10 - 2.60
✓ S-Fosfat (P) anorg.	1.56 ▲	mmol/L	0.80 - 1.40
✓ S-Magnezij	0.53 ▼	mmol/L	0.60 - 1.10
✓ S-Kreatinin			
S-Kreatinin	294 ▲	μmol/L	44 - 97
oGF (CKD-EPI)/1.73 m ²	19	mL/min	

29 ▲ μmol/L do 17

14 ▲ μmol/L do 5

57 ▼ g/L 65 - 80

35 g/L 32 - 55

1.89 ▲ μkat/L do 1.74

1.52 ▲ μkat/L do 0.52

0.74 ▲ μkat/L do 0.56

1.03 ▲ μkat/L do 0.63

39.65 ▲ μkat/L do 1.67

1.32 ▲ μkat/L do 1.00

✓ S-Lipaza 12.67 ▲ μkat/L do 2.41

✓ S-CK 7.39 ▲ μkat/L do 4.12

✓ S-LDH 17 μmol/L 9 - 33

✓ P-Amonijev ion 5058.3 ▲ μg/L pod 33.8 (Ž)

✓ S-Mioglobin 5.998 ▲ μg/L pod 0.100

✓ S-Troponin I Ultra 29685.0 ▲ ng/L do 125.0

✓ S-NT-pro BNP 129 ▲ mg/L 0 - 5

✓ S-CRP 1420.290 μg/L

✓ S-Prokalcitonin

Th: cefotaksim 2 g/4h iv, podporno zdravljenje – smrt 7 ur po sprejemu

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

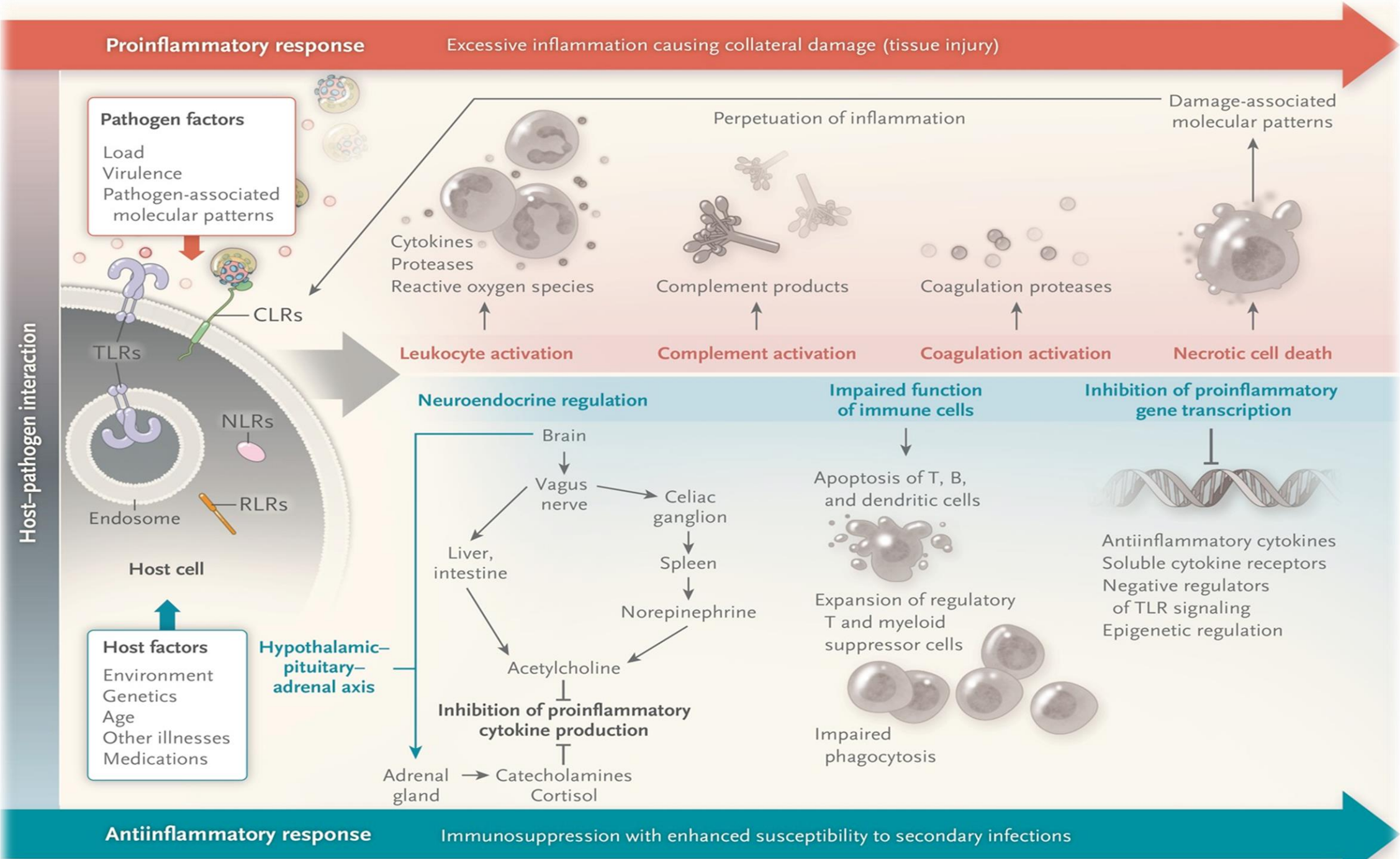
Mervyn Singer, MD, FRCP; Clifford S. Deutschman, MD, MS; Christopher Warren Seymour, MD, MSc; Manu Shankar-Hari, MSc, MD, FFICM; Djillali Annane, MD, PhD; Michael Bauer, MD; Rinaldo Bellomo, MD; Gordon R. Bernard, MD; Jean-Daniel Chiche, MD, PhD; Craig M. Coopersmith, MD; Richard S. Hotchkiss, MD; Mitchell 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

Sepsa je življenje ogrožajoča odpoved organov, ki nastane zaradi neuravnanega odziva gostitelja na okužbo.

= okužba + akutna sprememba točkovnika SOFA za ≥ 2 točki

Septični šok:

- sepsa + vztrajna hipotenzija kljub ustrezni tekočinski reanimaciji
- potreba po vazoaktivni podpori za vzdrževanje MAP ≥ 65 mmHg in
- vrednost laktata > 2 mmol/l





driska



vročina in mrzlica

bolečine

potenje

oligurija

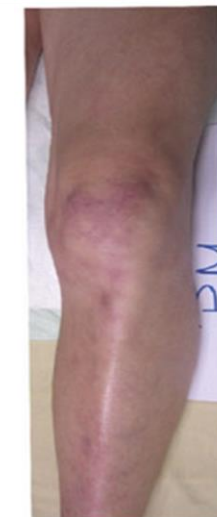
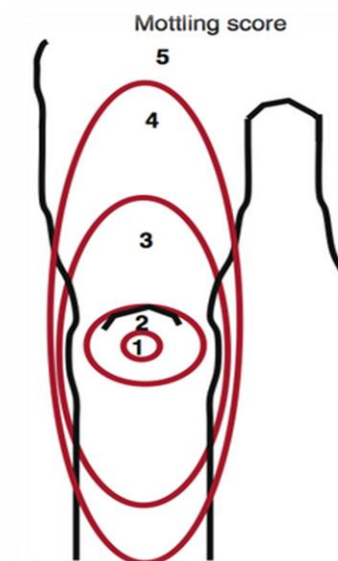


iztirjen KS

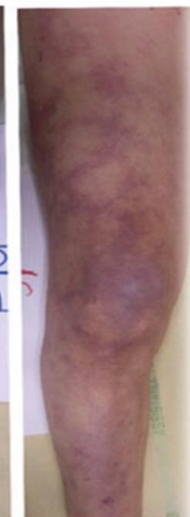
motena zavest

hitro dihanje

pospešen utrip



SCORE 2



SCORE 4



“Še nikoli ni bil tako bolan....”



Variable		%
Starost	35 - 45 let	3,5%
	45 - 55 let	5,8%
	55 - 65 let	11,7%
	65 - 75 let	14,1%
	75 - 85 let	29,7%
	85 - 95 let	31,7%
	nad 95 let	3,5%
Spol	Ženske	41%
	Moški	59%
Napoten iz	ANMP	38%
	Osebni zdravnik	12%
	Druga klinika	27%
	DSO	24%
Napotna diagnoza	Sepsa	18%
	Septični šok	2%
	Drugo	80%
V triaži prepoznana sepsa	Da	22,9%
Sepsa		75%
Septični šok		25%

Ključna vprašanja - išči imunsko oslabeledost!

Huda imunska oslabeledost:

- stanje po presaditvi organov/krvotvornih matičnih celic
- akutna zavrnitev presajenega organa (stopnje 3 ali 4), ki je refraktarna na zdravljenje prvega reda z glukokortikoidi
- nedavna nevtropenija (manj kot $0,5 \times 10^9$ nevtrofilcev/l za več kot 10 dni)
- hematološko maligno obolenje
- zdravljenje z glukokortikoidi v odmerku $\geq 0,3$ mg/kg/dan prednizona ali ekvivalenta > 60 dni
- zdravljenje z drugimi zaviralci T-celičnega odziva (zaviralci kalcinevrina, zaviralci TNF- α , limfocitno specifična monoklonska protitelesa, imunosupresivni nukleozidni analogi) > 90 dni
- zdravljenje z zaviralci B -celičnega odziva (ibrutinib)
- prirojena imunska okvara

Ključna vprašanja - išči imunsko oslabeledlost!

- sladkorna bolezen
- jetrna ciroza
- tumorji čvrstih organov
- osebe brez vranice
- uživanje intravenskih drog
- alkoholizem
- HIV/AIDS
- nosečnice

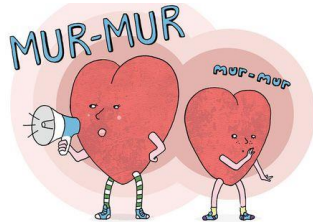
Ključna vprašanja – epidemiološka anamneza

- hospitalizacija v tujini v zadnjih treh mesecih?
- znana kolonizacija z odpornimi bakterijami?
- antibiotično zdravljenje v zadnjih treh mesecih?
- stik s kontaminirano vodo, hrano, aerosolom
 - zoonoze s septičnim potekom, *Legionella spp.*
- poškodbe, rane, piki žuželk

Aktivno iskanje vira okužbe



Simptomi in znaki okužbe posameznih organskih sistemov
= aktivno išči vir okužbe – **klinični pregled**, RTG, UZ (POC)



SIRS, SOFA, qSOFA, and NEWS in the diagnosis of sepsis and prediction of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis

Xia Qiu¹, Yu-Peng Lei¹, Rui-Xi Zhou^{1 2}

Results: Fifty-seven included studies showed good overall quality. Regarding sepsis prediction, SIRS demonstrated high sensitivity (0.85) but low specificity (0.41), qSOFA showed low sensitivity (0.42) but high specificity (0.98), and NEWS exhibited high sensitivity (0.71) and specificity (0.85). For predicting in-hospital mortality, SOFA demonstrated the highest sensitivity (0.89) and specificity (0.69). In terms of predicting 7/10/14-day mortality, SIRS exhibited high sensitivity (0.87), while qSOFA had high specificity (0.75). For predicting 28/30-day mortality, SOFA showed high sensitivity (0.97) but low specificity (0.14), whereas qSOFA displayed low sensitivity (0.41) but high specificity (0.88).

Chart 1: The NEWS scoring system

Physiological parameter	3	2	1	Score 0	1	2	3
Respiration rate (per minute)	≤8		9–11	12–20		21–24	≥25
SpO ₂ Scale 1 (%)	≤91	92–93	94–95	≥96			
SpO ₂ Scale 2 (%)	≤83	84–85	86–87	88–92 ≥93 on air	93–94 on oxygen	95–96 on oxygen	≥97 on oxygen
Air or oxygen?		Oxygen		Air			
Systolic blood pressure (mmHg)	≤90	91–100	101–110	111–219			≥220
Pulse (per minute)	≤40		41–50	51–90	91–110	111–130	≥131
Consciousness				Alert			CVPU
Temperature (°C)	≤35.0		35.1–36.0	36.1–38.0	38.1–39.0	≥39.1	

Chart 2: NEWS thresholds and triggers

NEW score	Clinical risk	Response
Aggregate score 0–4	Low	Ward-based response
Red score Score of 3 in any individual parameter	Low–medium	Urgent ward-based response*
Aggregate score 5–6	Medium	Key threshold for urgent response*
Aggregate score 7 or more	High	Urgent or emergency response**

* Response by a clinician or team with competence in the assessment and treatment of acutely ill patients and in recognising when the escalation of care to a critical care team is appropriate.

**The response team must also include staff with critical care skills, including airway management.

Hudo ogroženi bolniki

- NEWS > 6
- tahikardija > 130/min
- sistolni krvni tlak $\leq$ 90 mmHg ali manj kod 40mmHg od običajnega
- novonastala potreba po kisiku (40% VM za saturacijo 92%)
- zmanjšano/odsotno uriniranje v zadnjih 18h
- marmoriranost
- cianoza
- laktat > 2.5



**KLIČI INTENZIVISTA ZA SPREJEM v EIT
TAKOJŠNJE PODPORNO ZDRAVLJENJE,
HEMOKULTURE IN ANTIBIOTIK (V 1H!)**

Procalcitonin

Recommendation

16. For adults with suspected sepsis or septic shock, we **suggest against** using procalcitonin plus clinical evaluation to decide when to start antimicrobials, as compared to clinical evaluation alone

Weak recommendation, very low quality of evidence

Recommendation

31. For adults with an initial diagnosis of sepsis or septic shock and adequate source control where optimal duration of therapy is unclear, we **suggest** using procalcitonin AND clinical evaluation to decide when to discontinue antimicrobials over clinical evaluation alone

Weak recommendation, low quality of evidence

- cut-off vrednosti 0,5 – 2 µg/l
- povišan tudi pri politravmi, obsežnejših kirurških posegih, po presaditvi organov
- brez razlik v kliničnih izidih če so/niso uporabljali PCT za uvedbo antibiotične terapije

Table 2 Main host-response biomarkers used in routine practice in critically ill patients

	C-reactive protein	Procalcitonin
Properties	Acute phase protein (pentraxin)	Hormokine
Normal values	0.08 mg/dL (median)	< 1 ng/mL
Maximum peak	> 50 mg/dL (> 1000 × reference value)	> 100 ng/mL (> 10.000 × reference value)
Source	Liver	Virtually all cells and macrophages
Time to increase after insult	4–6 h	3–4 h
Time to peak concentration	36–50 h	Around 24 h
Half-life	19 h	22–35 h
Possible confounders		
Steroids	No effect	frequent false negatives
Immunosuppression	No effect	frequent false negatives
Neutropenia	No effect	frequent false negatives
Renal failure	No effect	↑↑
Renal replacement therapy	No effect	↓↓
Chronic liver failure	↓ (70% of the normal)	No effect
Acute liver failure	No CRP increase	No effect
Secondary infection (2nd hit)	↓ (70% of 1st episode)	↓↓↓ (10% of 1st episode)
Bacterial vs viral infections	Poor	Poor

CRP C-reactive protein, PCT Procalcitonin

Mikrobiološka diagnostika



8 – 10 ml krvi v vsako stekleničko

2 para – različna mesta

transport v lab v 2h – če ni mogoče, shranimo pri sobni temperaturi, zaščitene pred svetlobo, največ 12h

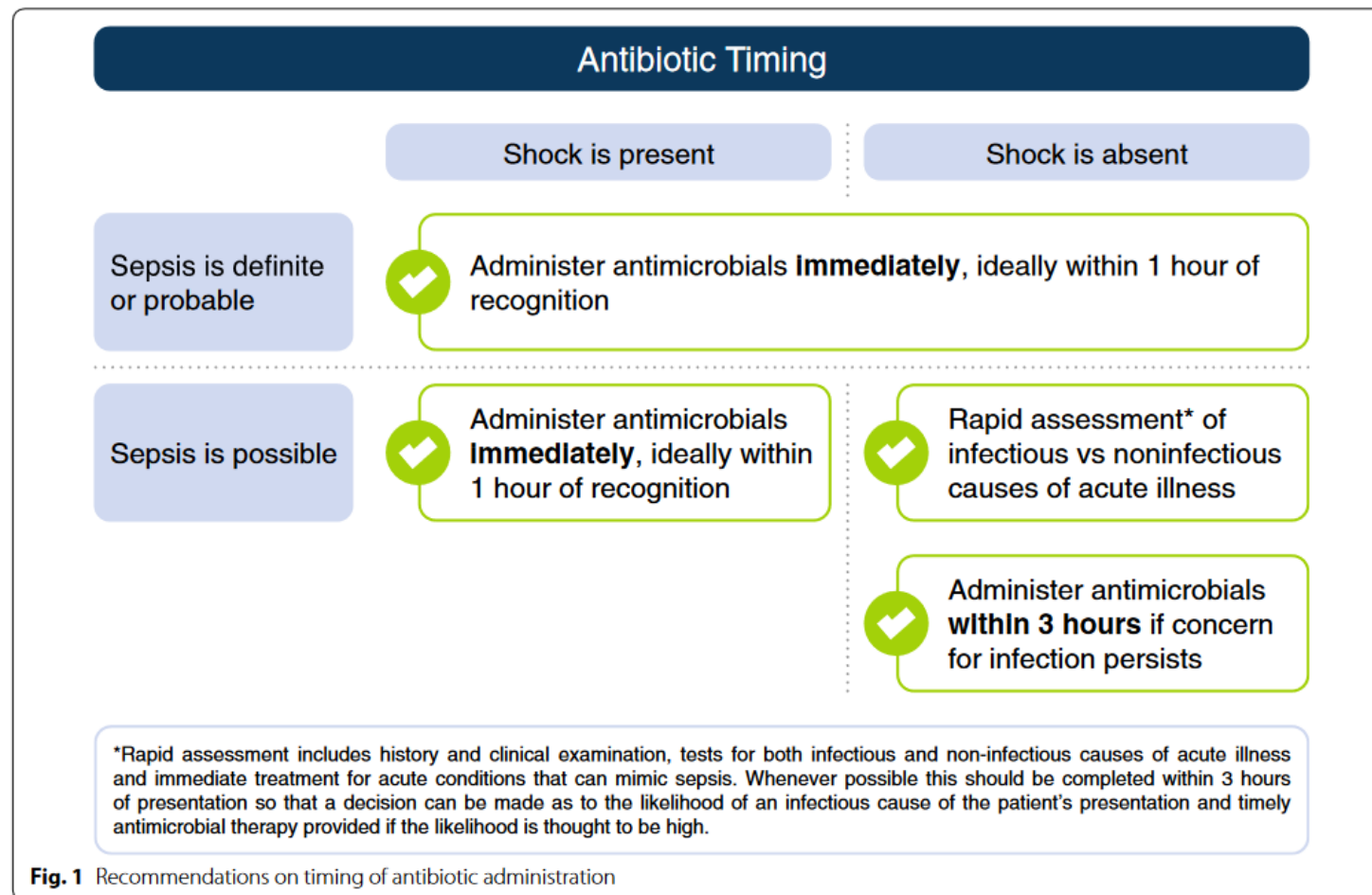
https://imi.si/wp-content/uploads/2024/06/Likar-10_Odvzem-in-transport-vzorcev_2021-1.pdf

Principi protimikrobnega zdravljenja

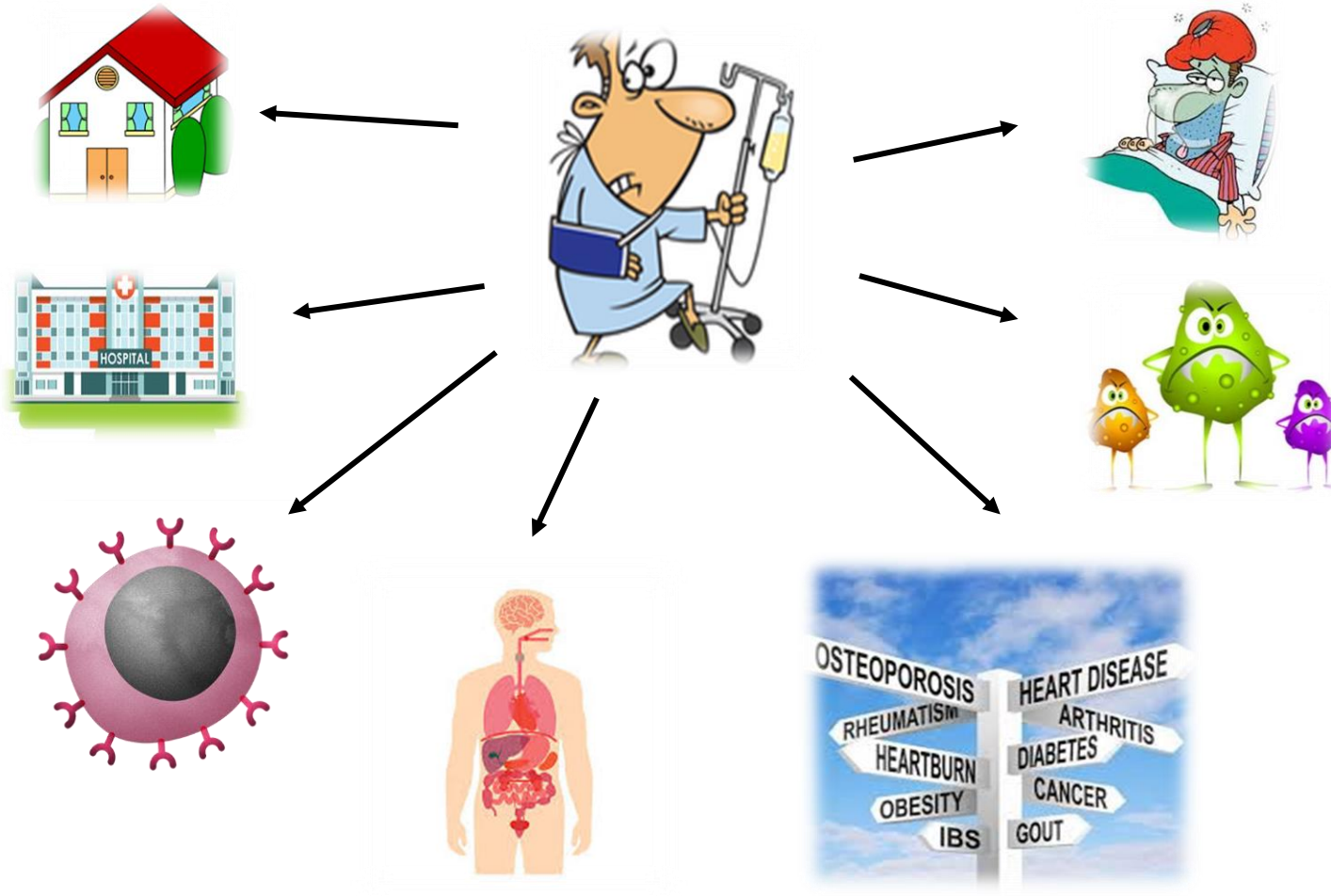
- prodiranje na mesto okužbe
- baktericidno delovanje
- maksimalni možni odmerki v začetni fazi bolezni
- intravenska aplikacija
- akutna ledvična odpoved – prilagoditi odmerek po 48h!
- časovni okvir?



Antibiotics: it is all about timing, isn't it?



Izbira protimikrobnega zdravljenja



Vir okužbe	Antibiotik	Odmerjanje
pljuča	amoksicilin s klavulansko kislino ali cefotaksim ali ceftriakson (PSI 4-5, EIT) + azitromicin ali moksifloksacin ali levofloksacin	1,2 g/ 6 ur iv 2 g/ 6 ur iv 2 g/ 12 ur iv 1000 mg iv 1.dan, nato 500 mg/24 ur iv 400 mg/ 24 ur iv 500 mg/ 12 ur iv
osrednje živčevje	ceftriakson ali cefotaksim +/- ampicilin*	2 g/ 12 ur iv 2 g/ 4 ure iv 2 g/ 4 ure iv
sečila	gentamicin ali cefuroksim +/- ampicilin**	5 - 7 mg/ kg idealne telesne teže na 24 ur iv 1,5 g/6h iv 2 g/ 6 ur iv
trebuh	amoksicilin s klavulansko kislino ali ampicilin/sulbaktam ali gentamicin + metronidazol ali piperacilin/tazobaktam***	1,2 g/ 6 ur iv 3 g/ 8 ur iv 5 - 7 mg/ kg idealne telesne teže na 24 ur iv 500 mg/ 8 ur iv 4,5 g/ 6 ur iv

Vir okužbe	Antibiotik	Odmerjanje
koža in podkožje celulitis	flukloksacilin	2 g/ 6 ur iv
nekrotizirajoči fasciitis (tip 1, Fourniejeva gangrena)	ampicilin/sulbaktam + gentamicin + klindamicin	3 g/ 6 ur iv 5 - 7 mg/ kg idealne telesne teže na 24 ur iv 900 mg/ 8 ur iv
nekrotizirajoči fascitis (tip 2)	cefotaksim ali ceftriakson + klindamicin	2 g / 6 ur iv 2 g / 12 ur iv 900 mg / 8 ur iv
neznan	amoksicilin s klavulansko kislino ali ampicilin/sulbaktam + gentamicin	1,2 g/ 6 ur iv 3 g/ 8 ur iv 5 - 7 mg/ kg idealne telesne teže iv

* ob sumu na okužbo z *Listerio monocytogenes* (starost > 50 let, nosečnice, oslABLJENA imunost)

** ob možni okužbi z enterokoki (prisotnost urinskega katetra, predhodno zdravljenje s cefalosporini, predhodna hospitalizacija, posegi)

*** predhodna hospitalizacija, antibiotično zdravljenje v zadnjih treh mesecih, imunska oslabelost

Ne pozabimo na "source control"



Podporno zdravljenje



Target a MAP of 65 mm Hg.

kristaloidi +/- noradrenalin

*If central access is not
yet available*



Consider initiating vasopressors
peripherally.*

Corticosteroids

Recommendation

58. For adults with septic shock and an ongoing requirement for vasopressor therapy we **suggest** using IV corticosteroids
Weak recommendation; moderate quality of evidence

Remark

The typical corticosteroid used in adults with septic shock is IV hydrocortisone at a dose of 200 mg/day given as 50 mg intravenously every 6 h or as a continuous infusion. It is suggested that this is commenced at a dose of norepinephrine or epinephrine ≥ 0.25 mcg/kg/min at least 4 h after initiation

Bakterijski meningitis

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Nisseria meningitidis*
- *Listeria monocytogenes*
- *Haemophilus influenzae*

VROČINA
GLAVOBOL
BRUHANJE
FOTOFOBIJA
MOTNJA ZAVESTI

CT glave???

- GCS <8
- žariščni
nevrološki
izpadi

Vrsta preiskave	Normalen likvor	Gnojni meningitis
videz	bister	moten
levkociti ($\times 10^6/l$)	0-5	100-60.000
beljakovine (g/l)	< 0.45	1,0-5,0
glukoza	60-75% krvne glukoze	< 40% krvne glukoze

meningokok – pazi motnje koagulacije!!!

Terapija?

Herpesvirusni encefalitis

- HSV 1, 2
- vročina, halucinacije, nenavadno obnašanje
- žariščni nevrološki izpadi
- epileptični napad
- likvor – PCR za dokaz HSV 1,2 – v prvih 72h lahko neg.

Vrsta preiskave	Normalen likvor	Herpesvirusni encefalitis
videz	bister	bister ali krvavkast
levkociti ($\times 10^6/l$)	0-5	0-1000
beljakovine (g/l)	< 0.45	0.5-1.5
glukoza	60-75% krvne glukoze	60-75% krvne glukoze ali blago ↓

Terapija: aciklovir 12,5 mg/kg q8h iv

Zaključek

- potek bolezni + ocena imunske oslabelosti + epidemiologija
- ocena ogroženosti
- mikrobiološka diagnostika (hemokulture +/- druge ustrezne kužnine
- protimikrobna terapija:
 - urgentna – septični šok, zelo verjetna sepsa
 - hitra – možna sepsa/manj ogrožen bolnik
 - baktericidna, visoki odmerki, prodira na mesto okužbe
- "source control"
- ustrezna navodila, če klinična slika ni prepričljiva!