

Steroidy v sepsi

Petr Dominik

Klinika dětské anestézie a resuscitace,
FN Brno

Steroidy v sepsi

- Steroidy dosáhly širokého použití v klinické medicíně, zvláště pro jejich silný antiinflamatorní účinek
- První publikace o jejich použití při sepsi jsou z roku 1940 (Perla and Marmorston), resp. 1951 (Hahn) u pacientů s pneumonií resp. bakteriemií s generalizovanou infekcí
- Indikace kortikoidů v klinické medicíně se vždy zdály opodstatněné, na základě studií EBM se jejich užití redukovalo
- Steroidy byly a jsou předmětem sporů a diskusí

Surviving sepsis guidelines 2008 – co nového v pediatrii

- Jsou indikovány u dětí s rezistencí na katecholaminy a podezřením nebo prokázanou adrenální insuficiencí
- Riziko adrenální insuficience (těžká sepse s purpurou, kortikoterapie pro chronické onemocnění, hypofyzární nebo adrenální abnormity)
- Adrenální insuficience (kortizol $< 18 \mu\text{g/dl}$ – nebo po 30 - 60 min ACTH $< 9 \mu\text{g/dl}$)
- Kontroverzní názory na kortikoterapii u dětí v septickém šoku
- V retrospektivních studiích bylo užití kortikoidů v těžké sepsi spjato se zvýšenou mortalitou
- Randomizované, kontrolované studie jsou nezbytností

Adrenal function in sepsis and septic shock

Cristiane Freitas Pizarro,¹ Eduardo Juan Troster²

- Nejednotná kritéria pro stanovení AI – různá incidence AI u kriticky nemocných pediatrických pacientů – 15-61% (tabulka)
- Rychlý ACTH stimulační test k dg. AI, dávky 1-250 µg, senzitivnější low dose - 1 µg ACTH
- A) RAI – neadekvátní odpověď na stres, vyšší baseline kortizol, bez odpovědi na ACTH stimulaci
- B) AAI – nízká baseline hladina kortizolu, bez odpovědí na ACTH test
- Příčiny AI – multifaktoriální - přímo nebo nepřímo, infekce, DIC, způsobena léky, insuficience celé osy, chronické užívání kortikoidů, pokles receptorů pro glukokortikoidy nebo snížení jejich afinity
- Klinická manifestace AI – hypotense refrakterní na resuscitaci, vasoaktivní léky, abdominální bolest, horečka s negativní hemokulturou, změny vědomí, poruchy homeostázy - hypo, hyperglykémie, hyponatrémie

Steroidy v sepsi – Pizarro review article I.

Table 1 - Incidence of adrenal insufficiency in critically ill patients according to various published definitions

Author (year)	Population	Cortisol level ($\mu\text{g}/\text{dL}$)	Incidence
Rothwell et al. ²¹ (1991)	Adults	Cortisol increment < 9 after ACTH stimulation test	40%
Soni et al. ¹⁹ (1995)	Adults	Cortisol < 18 after ACTH stimulation test	24%
Hatherill et al. ²⁰ (1999)	Pediatric	Cortisol increment < 7.5 after ACTH stimulation test	52%
Loisa et al. ²⁵ (2002)	Adults	Baseline cortisol < 25 and increment \leq 9 after ACTH stimulation test	15%
Bone et al. ³² (2002)	Pediatric	Baseline cortisol < 5 or cortisol < 18 after ACTH stimulation test	17%
Menon & Clarson ²⁴ (2002)	Pediatric	Baseline cortisol < 7 or cortisol < 18 after ACTH stimulation test	31%
Marik & Zaloga ³⁶ (2003)	Adults	Baseline cortisol < 25	61%
Pizarro et al. ⁸ (2005)	Pediatric	Cortisol increment \leq 9 after ACTH stimulation test	44%

Steroidy v sepsi – Pizarro II.

- Pizarro - 100 % pacientů s AAI, resp. 80% pacientů s RAI skončí v katecholamin rezistentním šoku
- Zvýšená mortalita ve skupině s neadekvátní adrenální odpovědí)
- Recentní studie ukazují dobré výsledky při používání nízkých dávek hydrocortisonu (200-300 mg/den) po několik dní
- Zvláště významně lepší výsledky se ukazují ve skupině pacientů s katecholamin rezistentním šokem
- Při adrenální insuficienci je vhodné doplnit HCT fludrocortisonem v dávce 0.05-2 mg
- Pizarro - 10 mg/kg bolus, pak 100 mg/m²/den po 6. hodinách od momentu vzniku katecholamin rezistentního šoku až do jeho odeznění

Steroidy v sepsi – Pizarro review article III.

Table 4 - Recent studies on corticosteroid therapy: type of corticosteroid to be used, dose and duration of treatment

Author (year)	Type of study	n	Drug	Dose (duration)
Bollaert et al. ⁵⁸ (1998)	Randomized Double-blind Controlled Multi-center	41	H	100 mg EV for 5 days, then reduce the dose in half every 3 days.
Briegel et al. ⁵⁹ (1999)	Randomized Double-blind Controlled	40	H	100 mg EV followed by 0.18 mg/kg/h until shock reversion, then reduce 0.08 mg/kg/h in 6 days until dose of 24 mg/day.
Chawla et al. ⁶¹ (1999)	Randomized Double-blind Controlled	44	H	100 mg EV 8/8 h for 3 days.
Annane et al. ⁵ (2002)	Randomized Double-blind Controlled Multi-center	299	H	50 mg EV every 6 h for 7 days associated with 9- α -fludrocortisone 50 μ g/day
Keh et al. ⁶⁰ (2003)	Randomized Double-blind Controlled	40	H	100 mg EV in 30 min followed by 10 mg/h for 3 days
Oppert et al. ⁶² (2005)	Randomized Double-blind Controlled	41	H	50 mg EV followed by 0.18 mg/kg/h until shock reversion, 0.06 mg/kg/h for 24 h, then reduce 0.02 mg/kg/h every day

EV = endovenous; H = hydrocortisone.

REVIEW

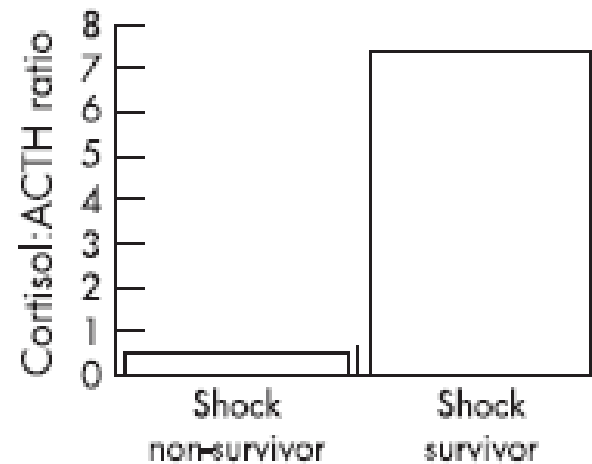
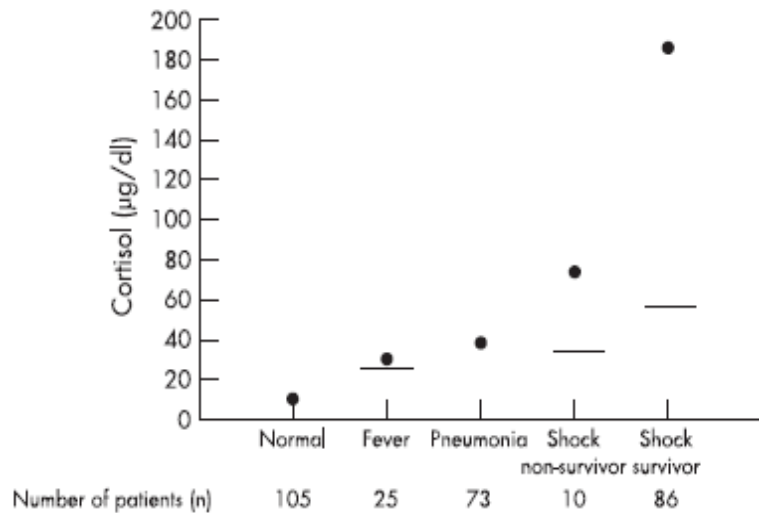
What is the rationale for hydrocortisone treatment in children with infection-related adrenal insufficiency and septic shock?

Rajesh Aneja, Joseph A Carcillo

Arch Dis Child 2007;92:165–169. doi: 10.1136/adc.2005.088450

- Hladiny kortisolu u různých forem stresu, tíže onemocnění
- Nízká hodnota - kortisol /ACTH ratio u nepřeživších u meningokokové sepse
- Značně zvýšena hladina kortisolu při meningokokové sepsi u přeživších pacientů
- Zlepšení hemodynamických parametrů již za 15 min po začátku podávání
- Obvyklé dávky, titrace do hemodynamické odpovědi pro AAI a onemocnění hypotalamo-hypofyzární osy, nejednoznačné doporučení pro RAI

Steroidy v sepsi – Carcillo review article I.



Steroidy v sepsi – Carcillo review article II.

Table 2 Recommendation summary

	Cortisol levels	Recommendation
Absolute adrenal insufficiency	Peak cortisol level $<18 \mu\text{g/dl}$ after ACTH stimulation	Hydrocortisone 2–50 mg/kg as bolus, followed by infusion or intermittent doses (2–50 mg/kg/24 h titrated to haemodynamic homeostasis)
Relative adrenal insufficiency	Basal cortisol level $>18 \mu\text{g/dl}$ and ACTH response $<9 \mu\text{g/dl}$	Needs to be studied further
Pituitary failure	Basal cortisol level $<5 \mu\text{g/dl}$ and peak $>18 \mu\text{g/dl}$ Diagnosed with metapyrone test	Hydrocortisone 2–50 mg/kg as bolus, followed by infusion of 2–50 mg/kg/24 h titrated to haemodynamic homeostasis

ACTH, adrenocorticotrophic hormone.

A history of adjunctive glucocorticoid treatment for pediatric sepsis: Moving beyond steroid pulp fiction toward evidence-based medicine

Jerry J. Zimmerman, MD, PhD, FCCM

- Pediatric Crit Care Med, 2007
- Bezpečné a účinné použití stresové dávky steroidů v septickém šoku u dětí není dosud etablováno
- Přeživší u meningokokové sepse - ↑ basální kortizol a ↑ rozdíl ACTH - basal kortizol (Δ kortizol)
- Δ kortizol $< 7.2 \mu\text{g/dl}$ – signifikantně vyšší PRISM, ↑ pravděpodobnost refrakterního septického šoku
- PROTI - zvyšují frekvenci NÚ - antianabolický efekt, imunosuprese, krvácení z ran, poruchy metabolismu kalcia, antiinsulinový efekt s hyperglykemií, alterace ve vývoji mozku, sekundární sepse
- PRO – zlepšení hemodynamiky, zkrácení refrakterního šoku

Steroidy v sepsi – Carcillo review article II.

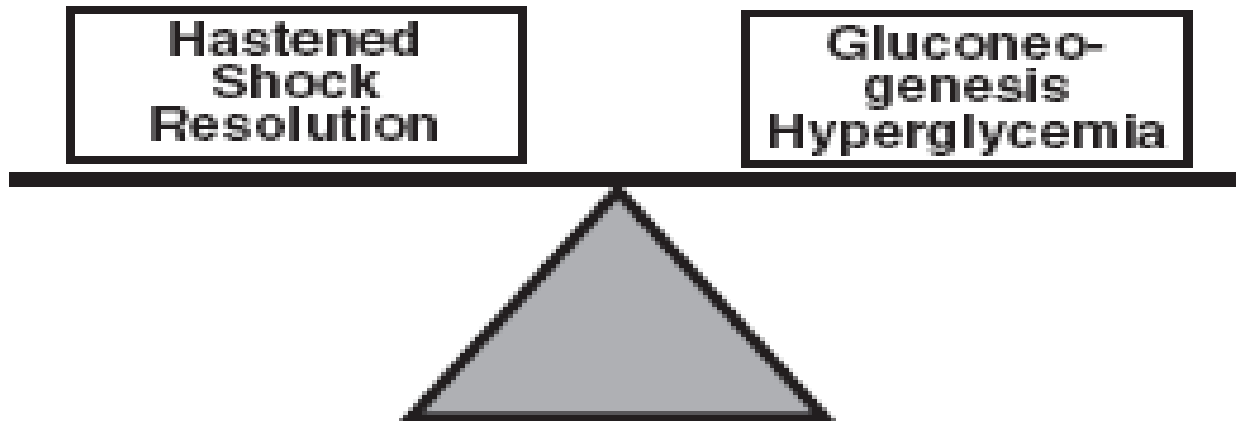


Figure 3. Adjunctive corticosteroids for severe sepsis: a question of balance.

Steroidy v sepsi – recentní práce

Incidence of adrenal insufficiency and impact of corticosteroid supplementation in critically ill children with SIRS and vasopressor - dependent shock – Hebbar KB, Crit. Care Med, 5/2011

- Protokol podání nízkodávkovaného ACTH pro vstupní test, terapeuticky protokol low - dose HCT a FLU
- Retrospektivní review 78 pacientů, 40 dětí septický šok, 44 (56%) mělo AAI, 69 (88%) AI.
- AI signifikantně častější u dětí starších 2 let
- Užití HCT a FLU - pokles dávky Dopaminu z 10 na 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ve 4. hodině po zahájení léčby steroidy (p 0,001), NA pokles z 0,175 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ na 0,05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (p 0,05)

Incidence of adrenal insufficiency and impact of corticosteroid supplementation in critically ill children with SIRS and vasopressor - dependent shock – Hebbar KB, Crit. Care Med, 5/2011

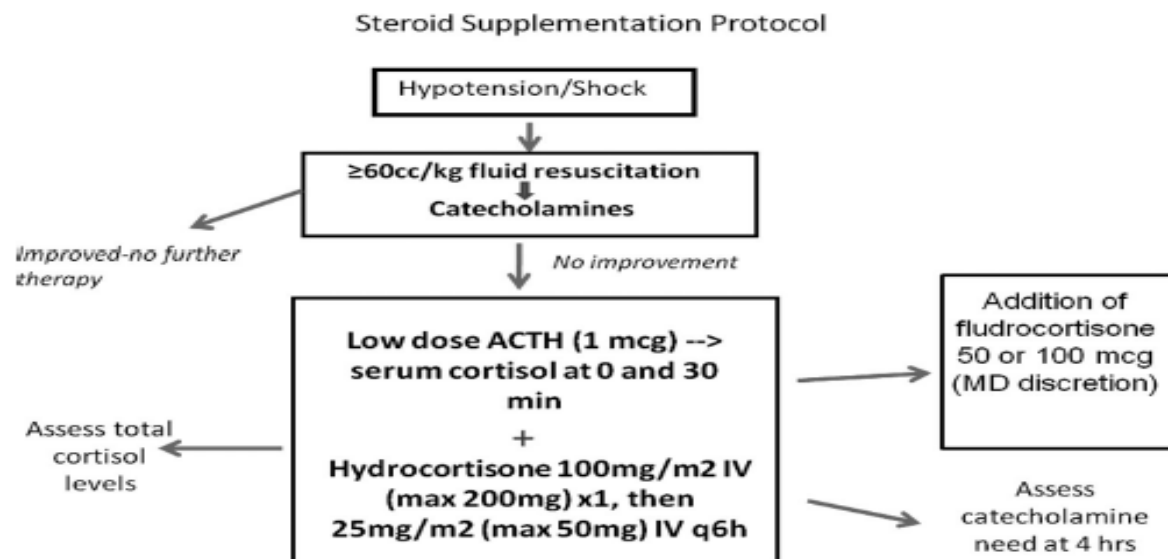
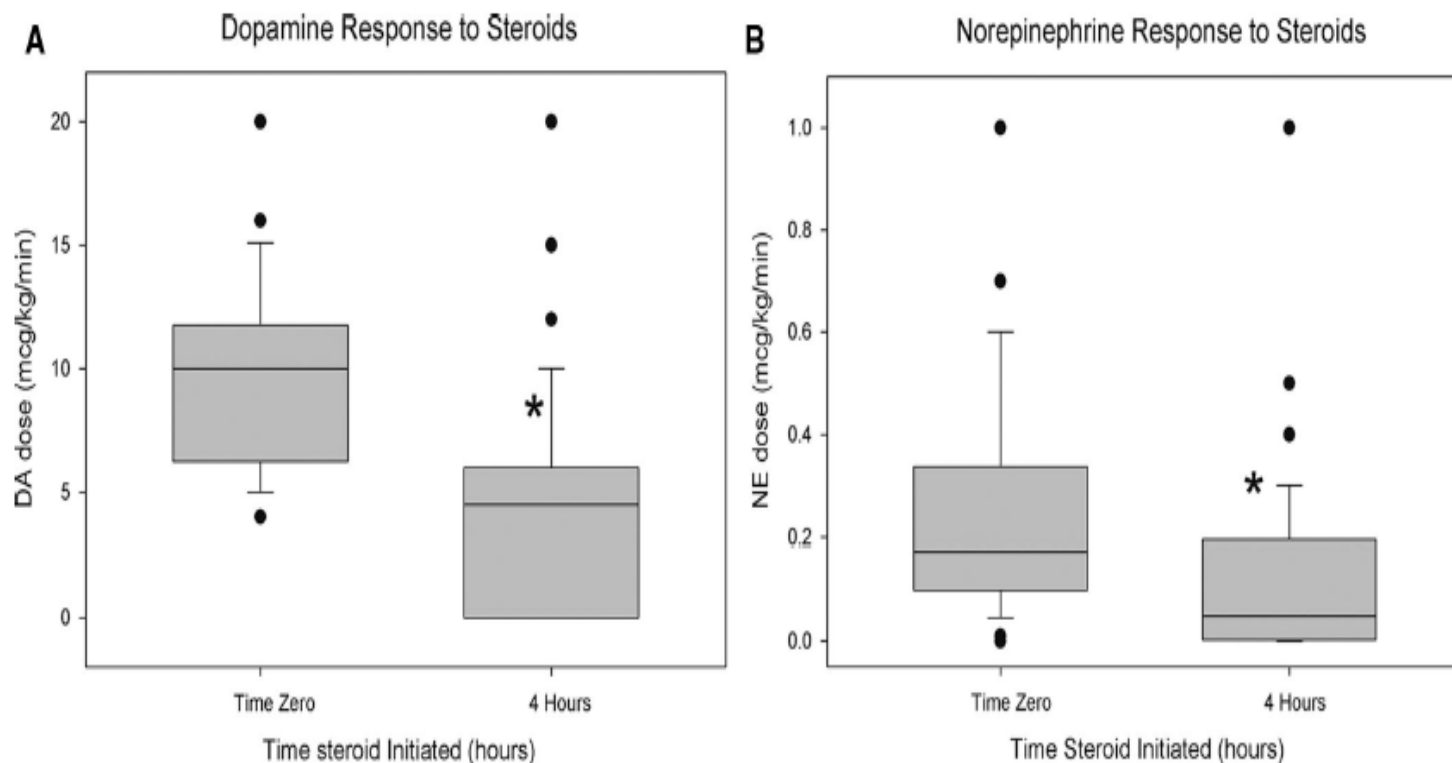


Figure 1. Children's Healthcare of Atlanta at Egleston algorithm for glucocorticoid and mineralocorticoid supplementation protocol for children with vasopressor-dependent shock. *ACTH*, adrenocorticotropic; *IV*, intravenous.

Incidence of adrenal insufficiency and impact of corticosteroid supplementation in critically ill children with SIRS and vasopresor - dependent shock – Hebbar KB, Crit. Care Med, 5/2011



Steroidy v sepsi – recentní práce

Hydrocortison administration for the treatment of refractory hypotension in critically ill newborns – Baker CF, L

Perinatology 6/2008

- Efektivita podání HCT při refrakterní hypotenzi nedonošených a donošených novorozenců
- Retrospektivní observační studie, 117 novorozenců, refr.hypotenze – MAP menší než GA i přes inotropní podporu DOP 20 µg/kg/min
- Nežádoucí účinky známé při HCT terapii (krvácení do komor, bakt.nebo fungální sepse, perforace střev) stejné jako v jiných studiích před zavedením HCT protokolu
- Vstupní hladina kortizolu bez významu na management léčby

Steroidy v sepsi – recentní práce

Neuroendocrine dysfunction in pediatric critical illness – Hebbar K, Pediatric Crit Care 1/2009

- Rozsah NED u kriticky nemocných není dostatečně zmapovaný a definovaný
- Zjistit prevalenci NED u kriticky nemocných dětí při SIRS a sepsi
- Prospektivní observační studie
- Kortisol, TSH, T3, thyroxin, vasopresin
- 73 pacientů, AAI byla přítomna ve 41% případů, prevalence vícečetné NED byla 62%,
- ↓T3, AAI, vasopresinová insuficience - nebyla rozdílná prevalence ve skupině septických a neseptických pacientů
- Vyšší prevalence vícečetné NED u septických pacientů (p 0.017)
- NED nekorelovala s PRISM, mortalitou , orgánovou dysfunkcí, délkou hospitalizace

Neuroendocrine dysfunction in pediatric critical illness – Hebbar K, Pediatric Crit Care 1/2009

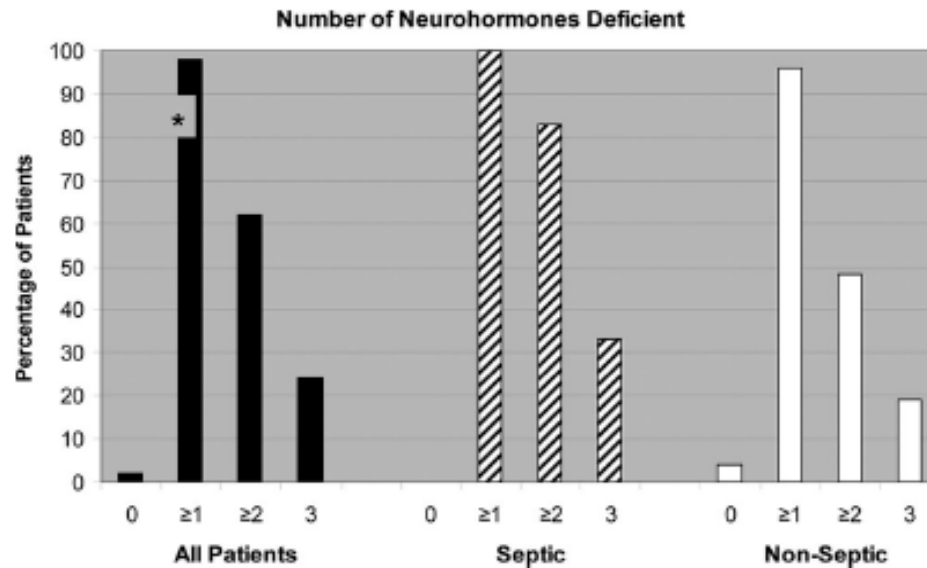


Figure 2. Prevalence of multiple neuroendocrine deficiency for all patients (*dark bars*) and by septic (*striped bars*) and nonseptic state (*light bars*). *Septic patients had a statistically significant greater prevalence of ≥ 2 neurohormonal deficiency than nonseptic children ($p = 0.017$).

Steroidy v sepsi – recentní práce

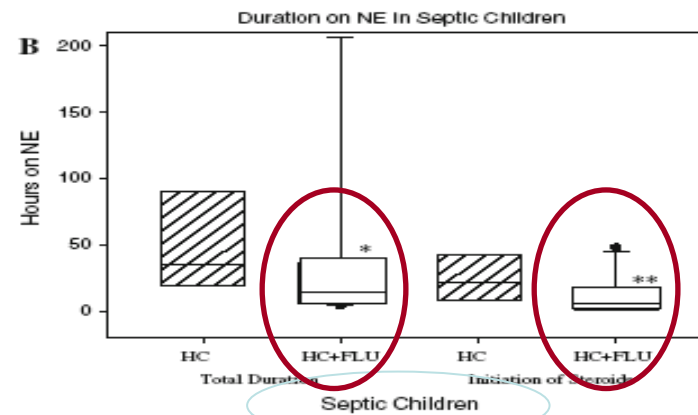
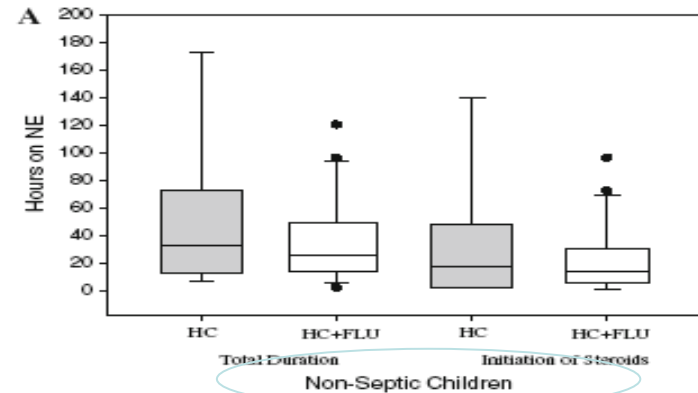
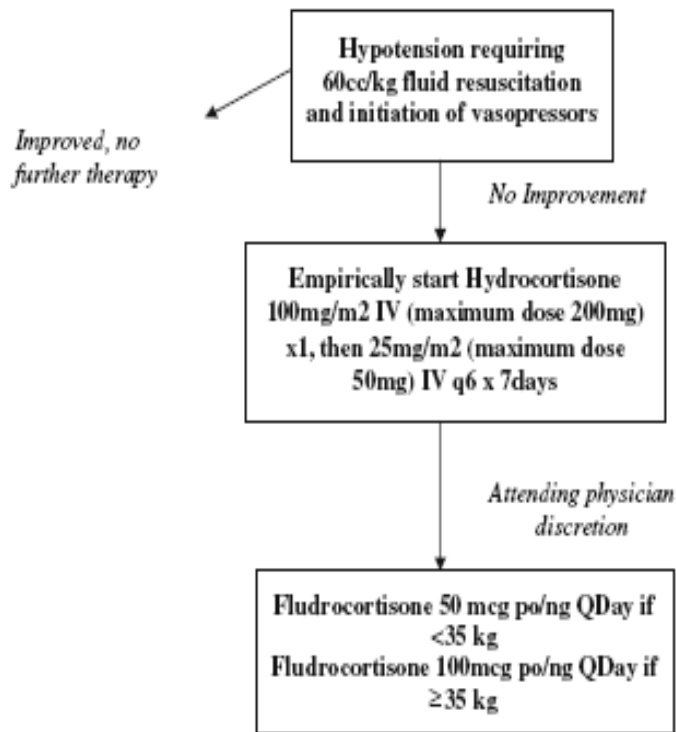
Clinical effects of adding fludrocortison to a hydrocortisone – based shock protocol in hypotensive critically ill children - Hebar KB, Intensive Care Med 3/2011

- Použití FLU u dětí není dostatečně známo a popsáno
- Retrospektivní review nízkodávkovaného HCT a FLU u ped. pacientů v SIRS a nebo refrakterním šoku, kontrolní skupina pouze HCT
- 97 pacientů, 62% léčeno komb. FLU a HCT, podpora dopaminem a NA
- Celková mortalita - 7%, 5/7 (71%) nepřeživších dostávalo HCT a FLU
- 52% mělo sepsi, septičtí pacient s léčbou HCT a FLU měli signifikantně kratší dobu podávání NA než skupina HCT (p 0.001)
- U pacientů v SIRS léčených HCT a FLU nebyla prokázána kratší vasopresorická podpora
- 32% pacientů HCT a FLU mělo nesymptomatickou hypoglykémii, statisticky významně vyšší než skupina HCT (p 0.05)
- Nutné další studie na podporu podávání FLU u pacientů v sepsi

Clinical effects of adding fludrocortison to a hydrocortisone – based shock protocol in hypotensive critically ill children -

Hebar KB, Intensive Care Med 3/2011

Steroid Shock Protocol



Steroidy v sepsi – závěr

- Adrenální insuficience je častá a běžně nediodnostikovaná u dětí v těžké sepsi, septickém šoku
- ACTH stimulující test má prognostickou hodnotu, odhaluje různé stupně AI
- Otázkou zůstává management a terapeutický protokol léčby AI v těžké sepsi a septickém šoku
- Potřeba nových multicenrických, randomizovaných studií potvrzujících předpoklad, že nízkodávkovaný HCT může přispět ke snížení mortality a morbidity bez zvýšení výskytu nežádoucích účinků kortikoidů
- Úkol pro pediatrické intenzivisty vytvořit specifický EBM koncept pro bezpečné užití steroidů v těžké sepsi u dětí