

# **Hemodynamiek bij sepsis**

## ***Aangrijpingspunten voor de behandeling***

Hemodynamiek bij volwassenen en kinderen  
Fysiologie, monitoring en klinische toepassingen

15 oktober 2010



# VROEGER

Infectie



Dood

Infectie



Cytokines



Dood

Infectie



Cytokines



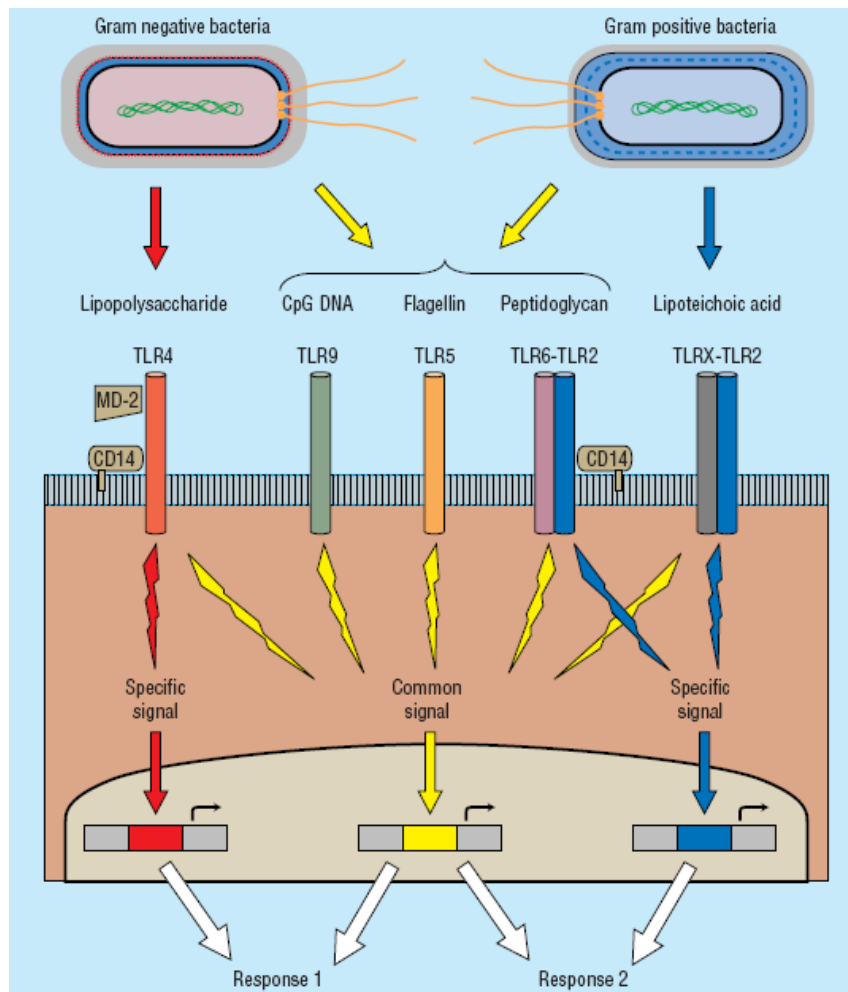
iNOS activatie



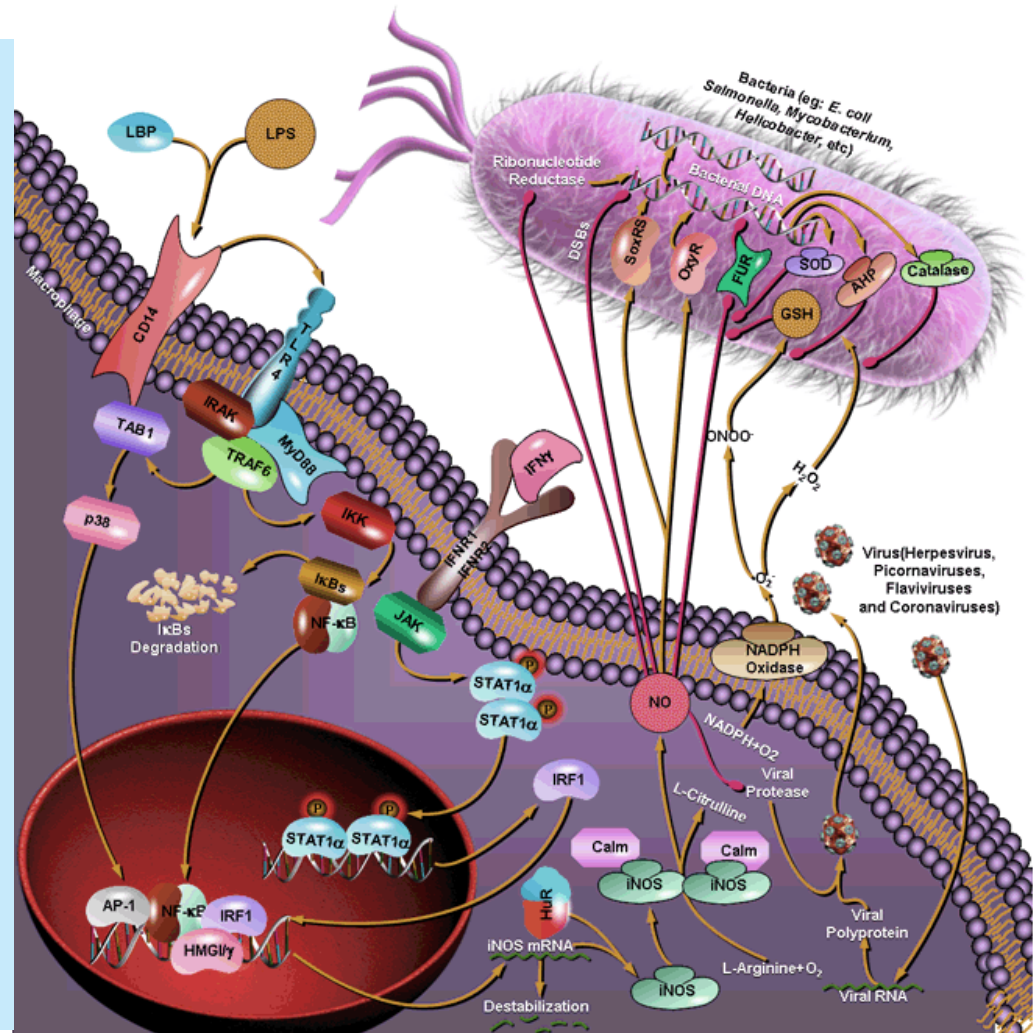
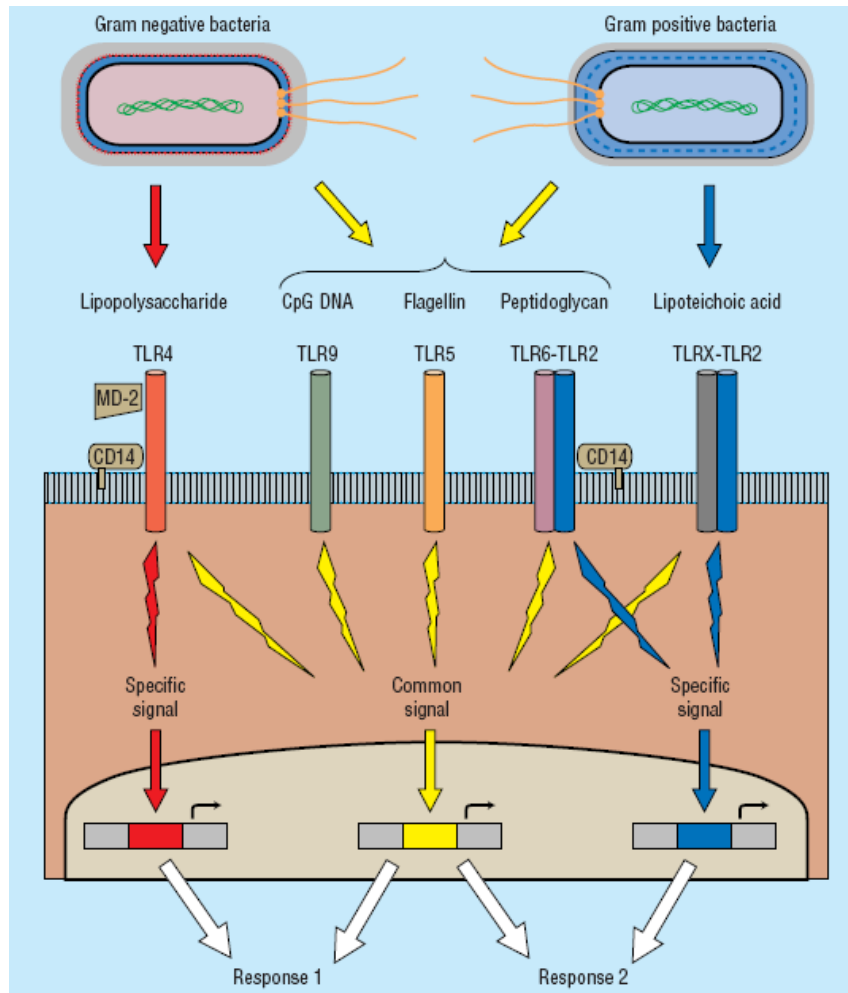
Dood



# Toen...

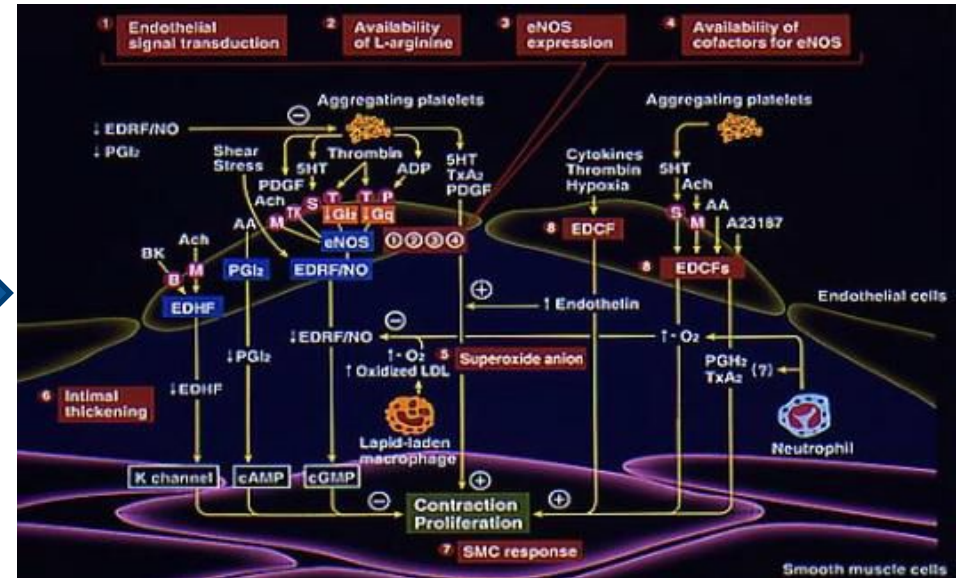
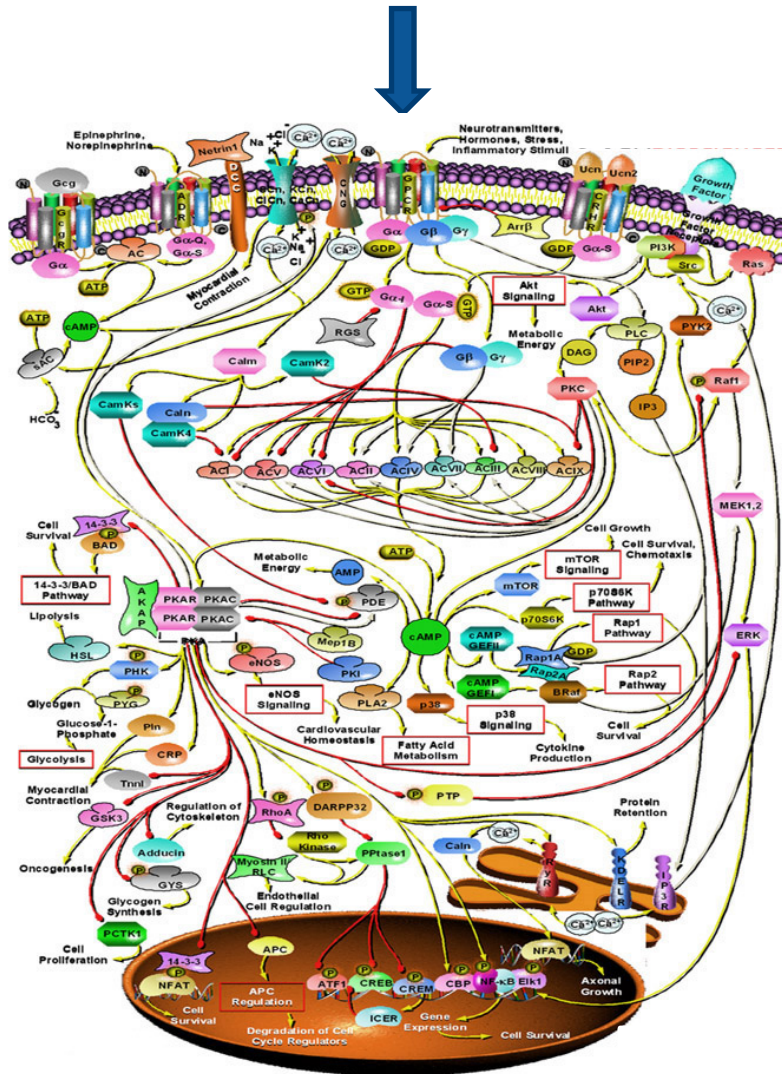


# Toen...



NU:

Infectie

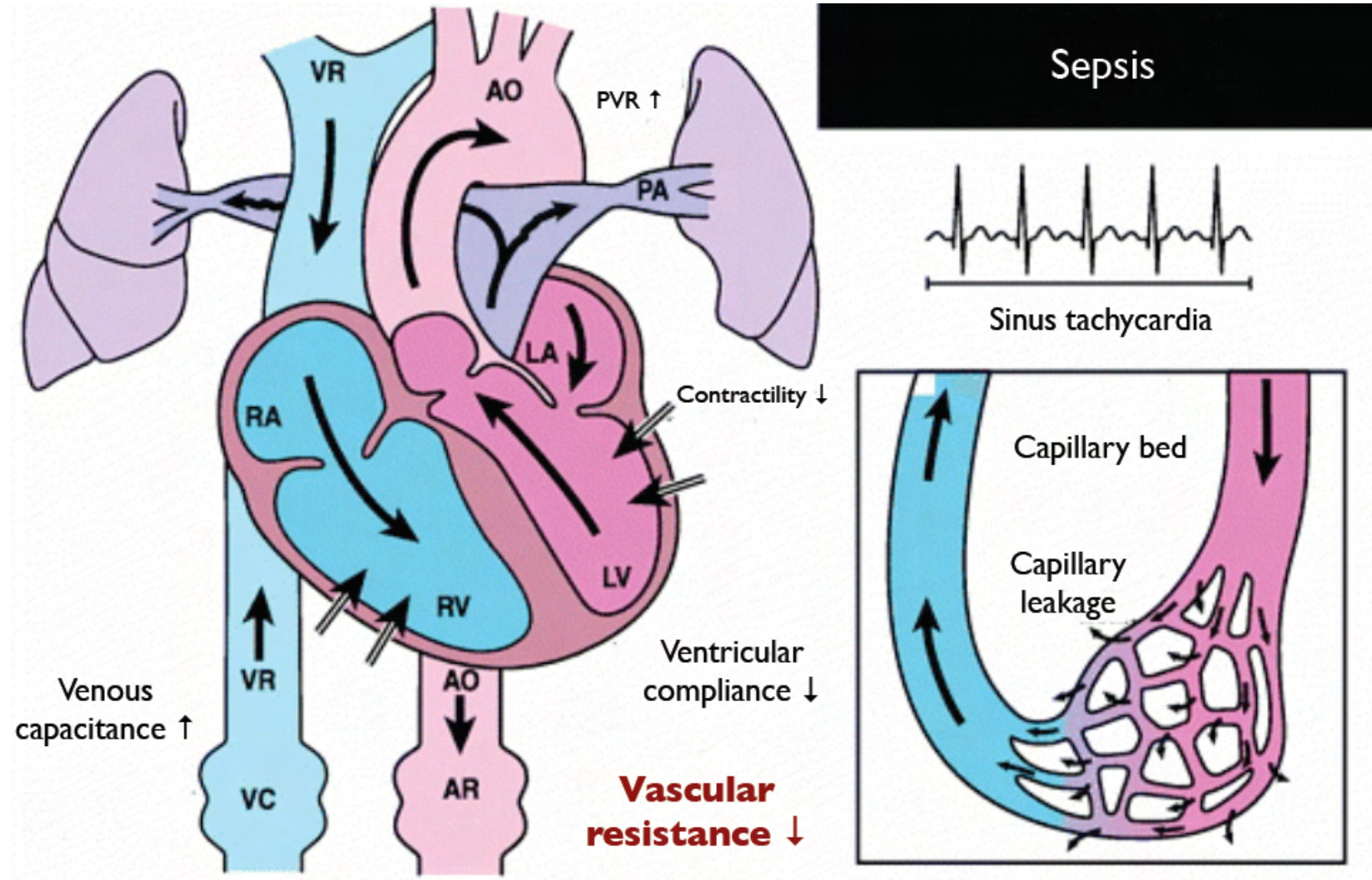


Dood



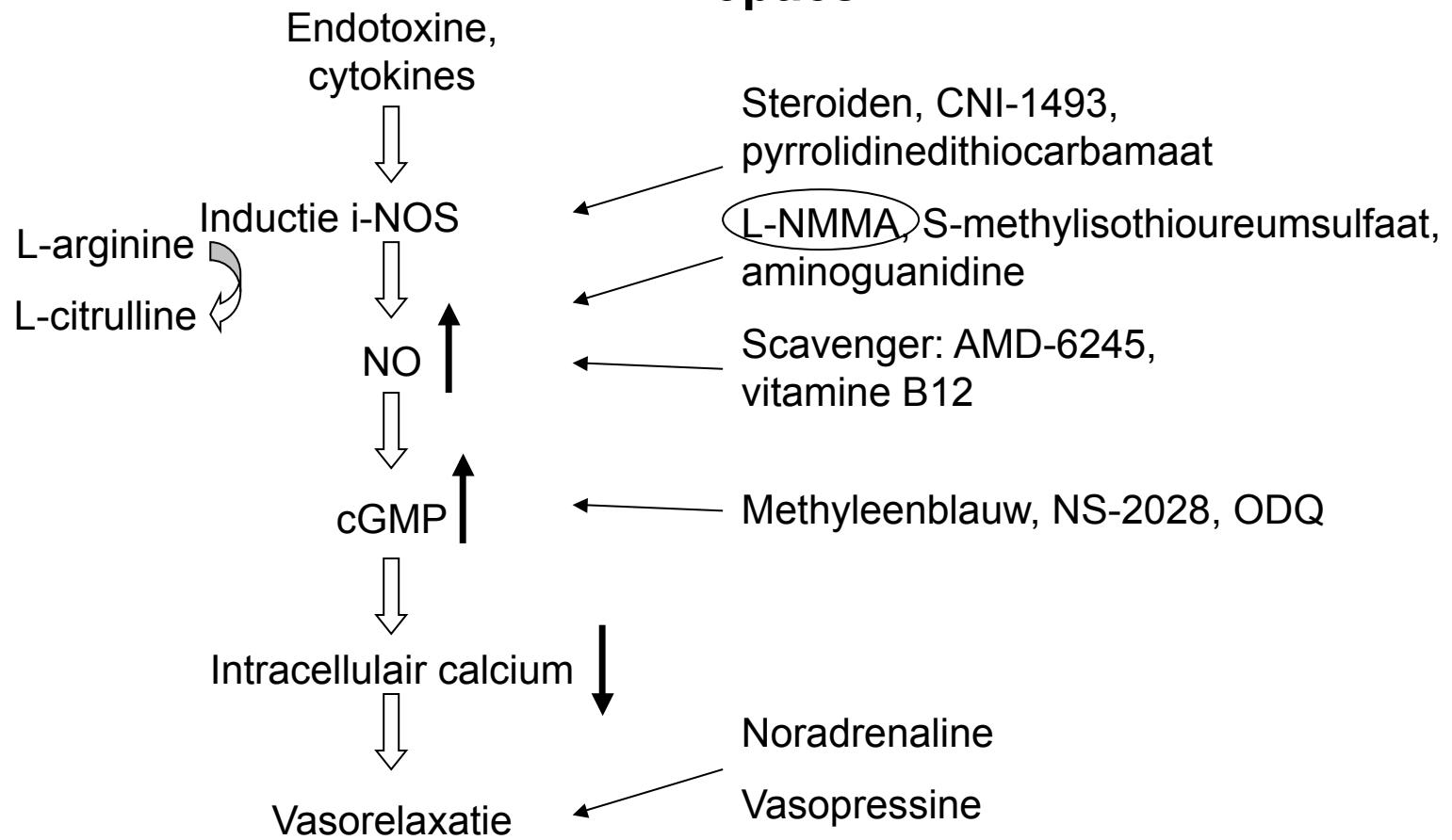


# Waarom is de septische patiënt in shock?

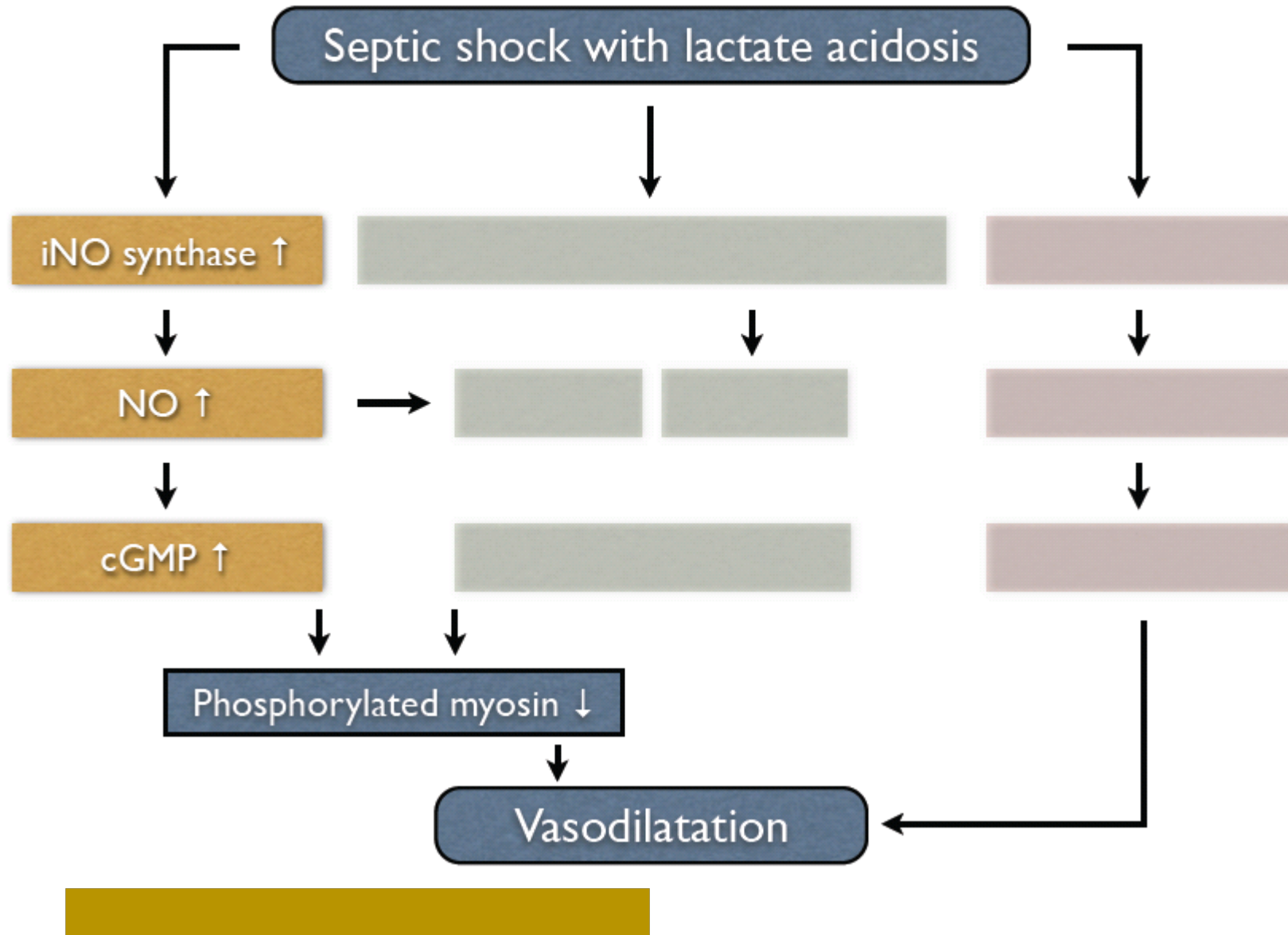


### Mechanisme

### Therapeutische opties



# Sepsis en vasodilatatie





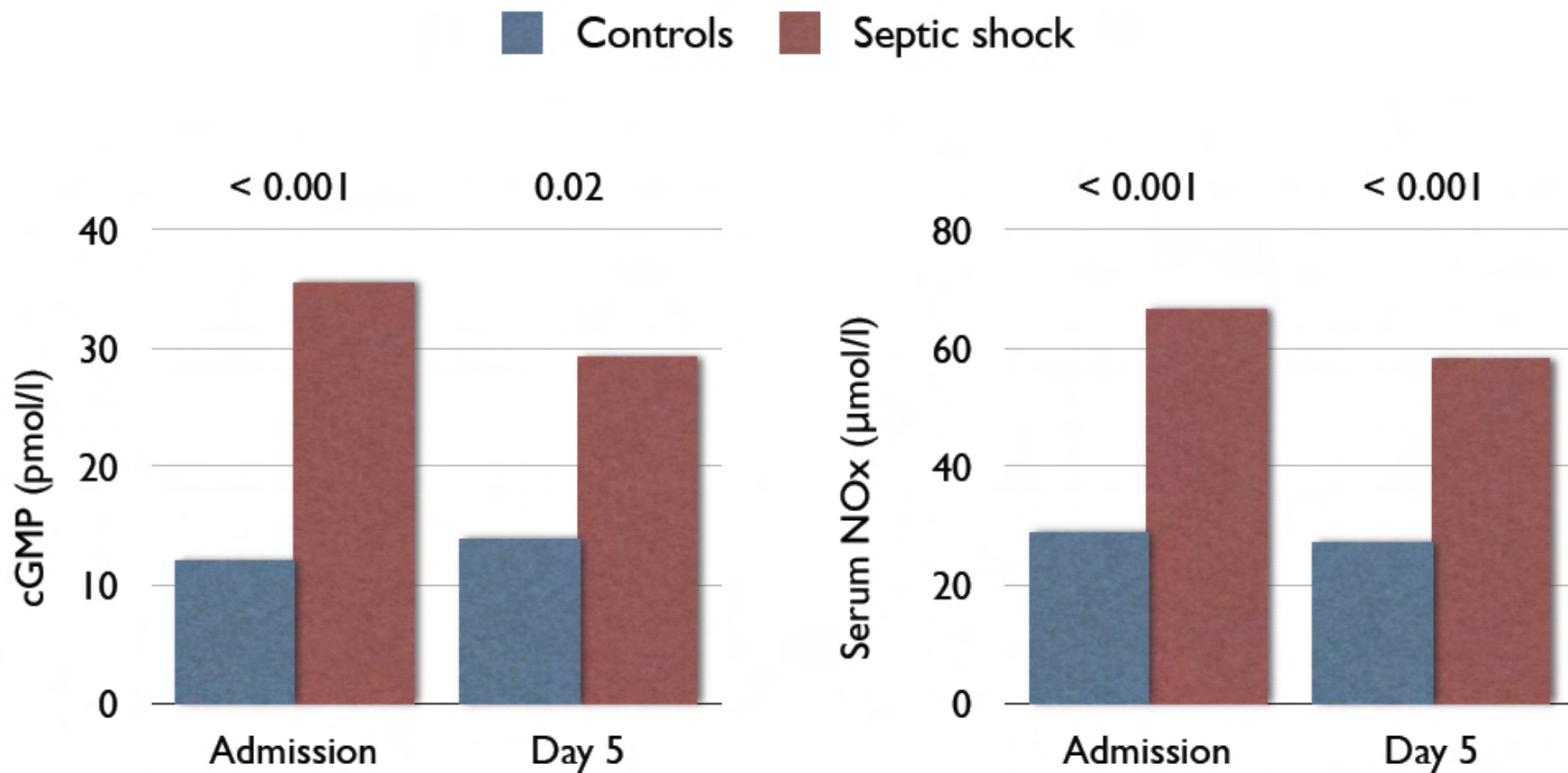
# Nitric Oxide

- Circa 500 miljoen jaar oud
- Halfwaardetijd 7 seconden
- 1980: Furchgott en Zawadski: Endotheelafhankelijke vaatverwijding.
- 1987: Mediator: Nitric Oxide
- 1998: Nobelprijs

# Nitric Oxide

<i>Synthase</i>	<i>Synoniemen</i>	<i>Expressie</i>	<i>Organen</i>	<i>Mechanisme</i>
'Constitutive' NO-synthase	cNOS, eNOS, ecNOS, type III NOS	Continu	Endotheel en endocard	$[Ca^{2+}]_i$ - afhankelijk
'Inducible' NO-synthase	iNOS, type II NOS	Bij inflammatie	Vrijwel alle organen	$[Ca^{2+}]_i$ - onafhankelijk

# Serum Nox en cGMP bij septische patienten

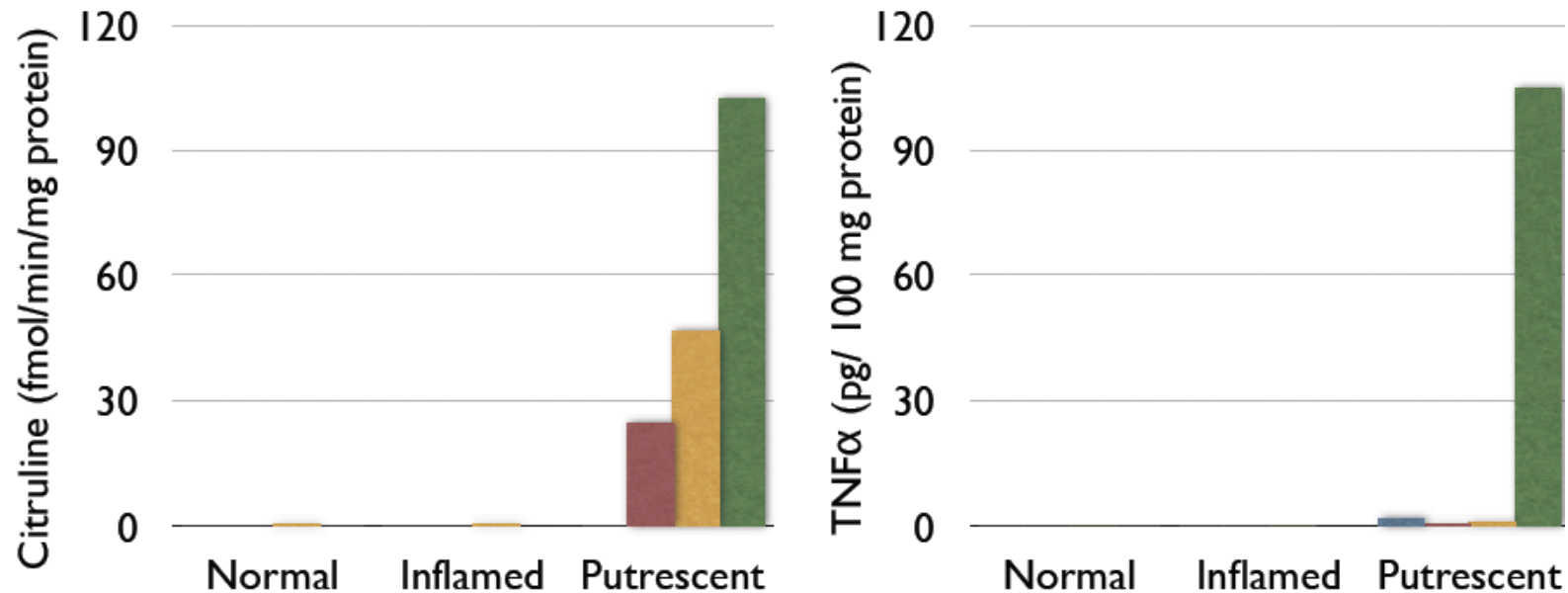


*Mackenzie IM. Anaesthesia 2001;56:326-330*

# iNOS-activiteit is geocompartmentaliseerd

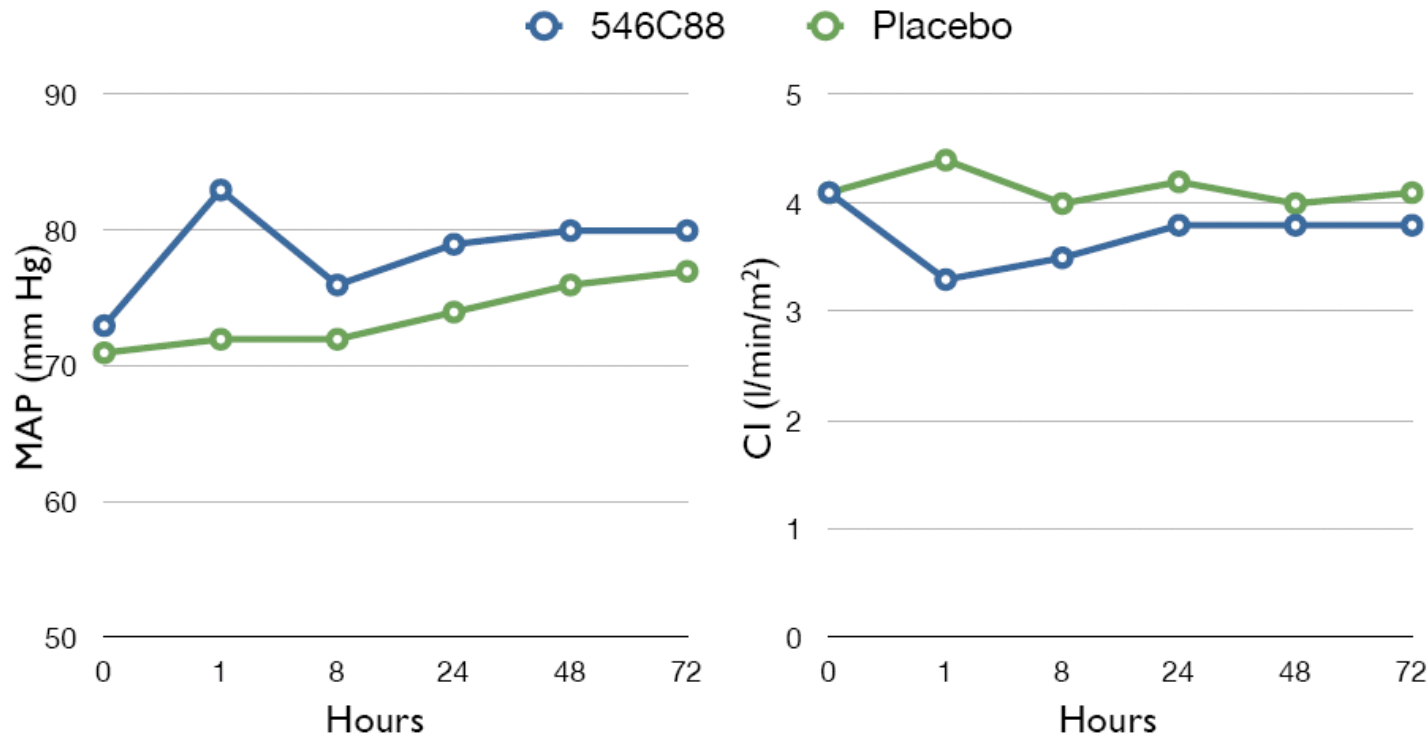
■ Skin ■ Muscle ■ Fat ■ Artery

N = 13, gas gangrene





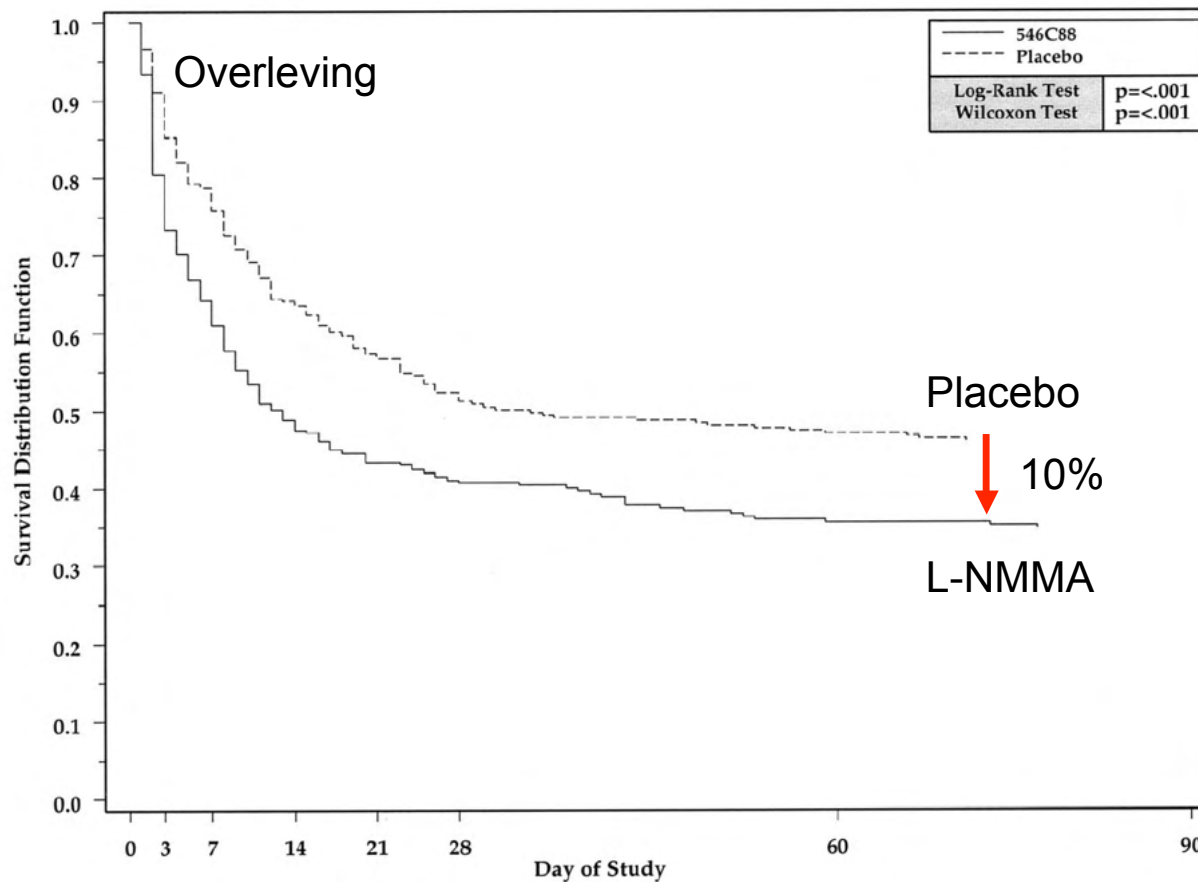
# Niet-selectieve NO-synthase remming verhoogd de MAP



N = 312, septic shock

# Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: Effect on survival in patients with septic shock\*

Angel López; Jose Angel Lorente; Jay Steingrub; Jan Bakker; Angela McLuckie; Sheila Willatts; Michael Brockway; Antonio Anzueto; Laurent Holzapel; Desmond Breen; Michael S. Silverman; Jukka Takala; Jill Donaldson; Carl Arneson; Geraldine Grove; Steven Grossman; Robert Grover



N=800 patiënten

Number needed to harm: 10

CCM 2004; 32: 21-30

# NO-remming

*“down the drain”*



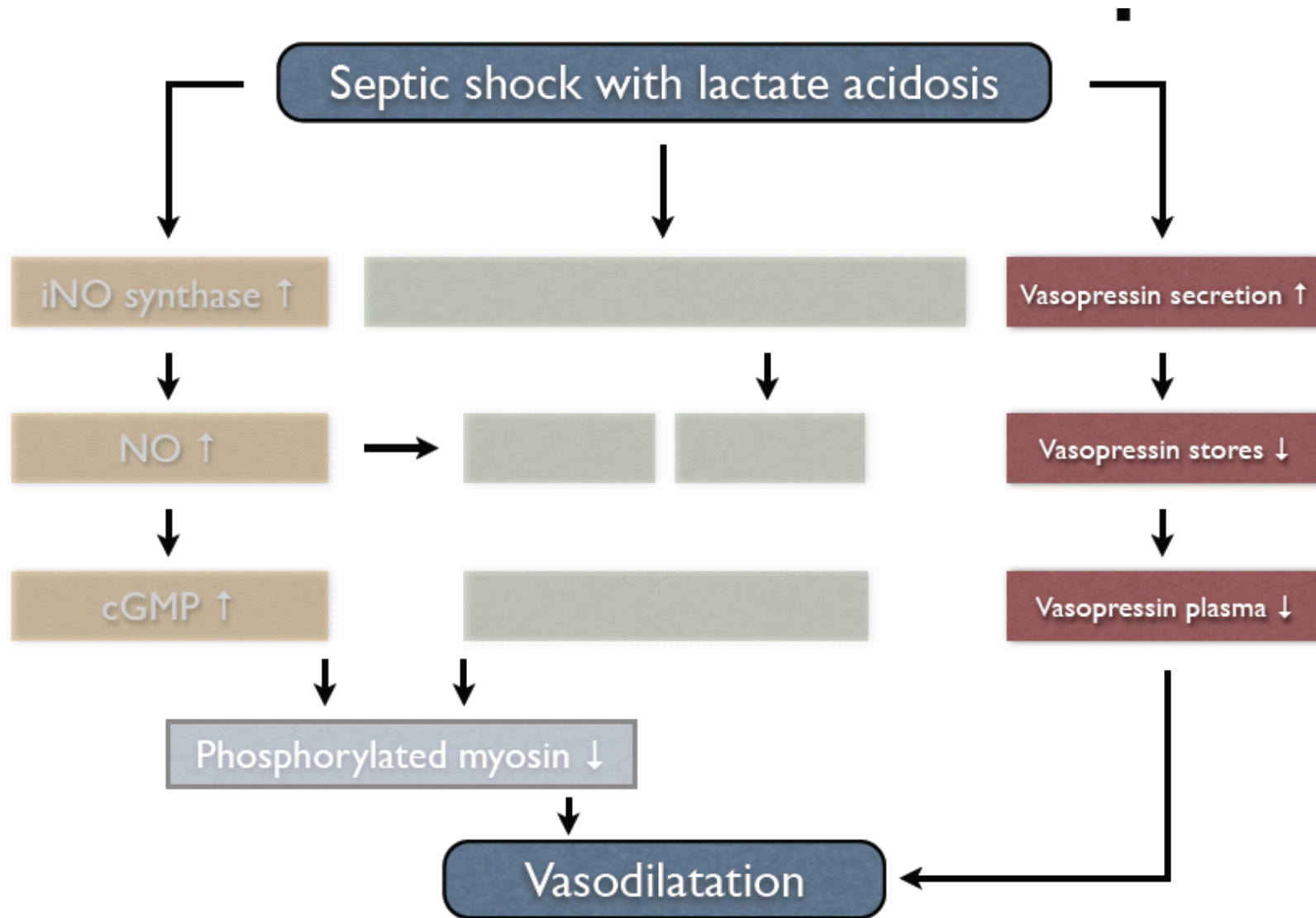
# Is er nog hoop voor Nitric Oxide remming?



- Selectieve iNOS remmers in aantocht.
- Dierexperimenteel:
  - vasopressor-effect vergelijkbaar met noradrenaline.
  - verbetering eindorgaanfunctie en mortaliteit ten opzichte van niet-selectieve NO-remmers.



# Sepsis en vasodilatatie



# Vasopressine

- Ongeveer 700 miljoen jaar oud  
*(Adv Exp Med Biol 1995; 395: 615-627)*
- 1895: Vasopressor effect van hypofyse-extract  
*(J Physiol (Lond) 1895; 18: 277-279)*
- 2000: Rol voor vasopressine tijdens vasodilatoire shock?



Osmoloriteit  
 Volumestatus  
 Angiotensine II

Hypothalamus

Hypofyse

Vasopressine

Nieren  
 1-7 pmol/l

V<sub>2</sub> receptoren

Waterretentie

Vasculair  
 10-200 pmol/l

Oxytocinereceptoren

Nitric oxide

Vasodilatatie

Cardiaal, pulmonaal,  
 renaal, cerebraal

V<sub>1</sub> receptoren

K<sub>atp</sub> kanalen

Vasoconstrictie

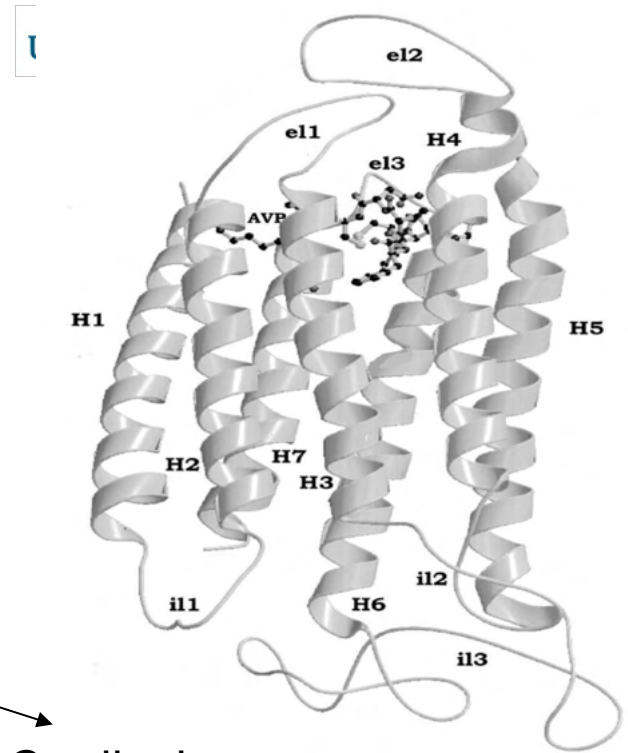
Splanchnicus

Cardiaal

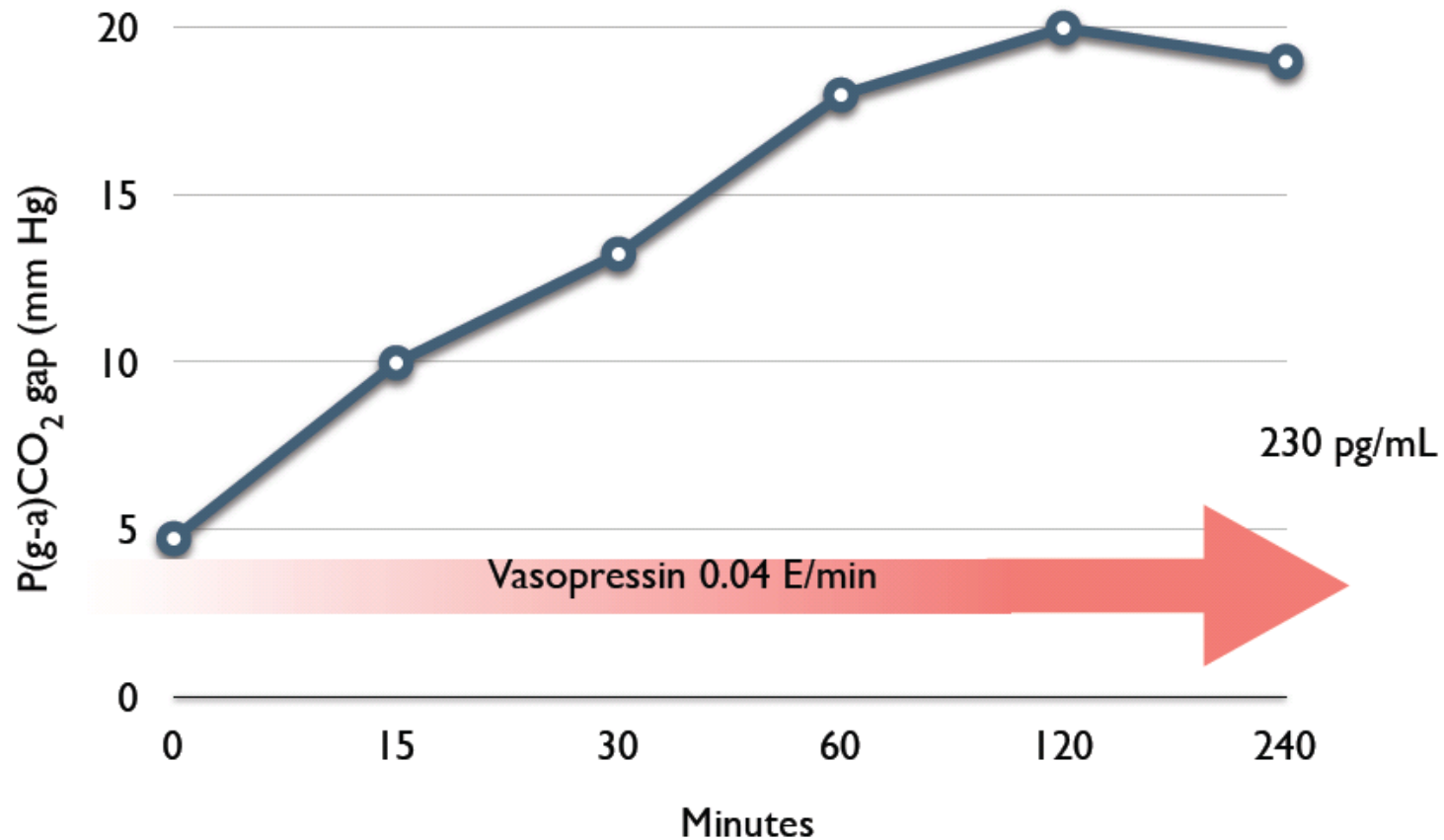
V<sub>1</sub>- en oxytocine receptoren

Positief → negatief inotroop

'Positief inotroop'



# Vasopressine en de darm

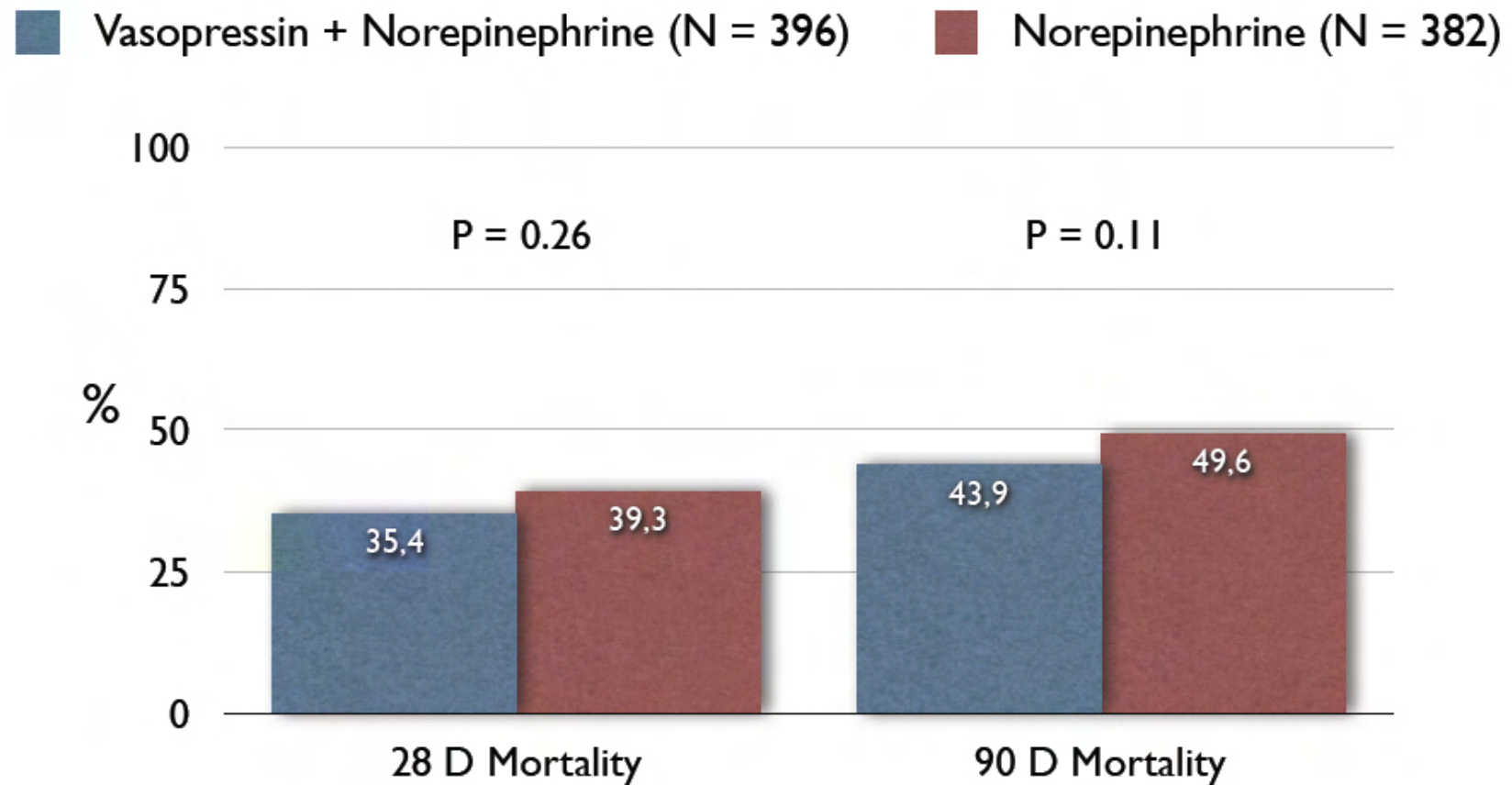




# VASST trial

- Multicenter (27), RC, DB, trial
- Patiënten > 16 jaar met septische shock
- Vasopressine + noradrenaline versus noradrenaline
- Vasopressine dosering: 0.01-0.03 U/min
- Prospectief: milde shock vs ernstige shock  
(nor > 15  $\mu\text{g}/\text{min}$   $\approx$  0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )
- Target MAP: 65-75 mmHg

# VASST trial

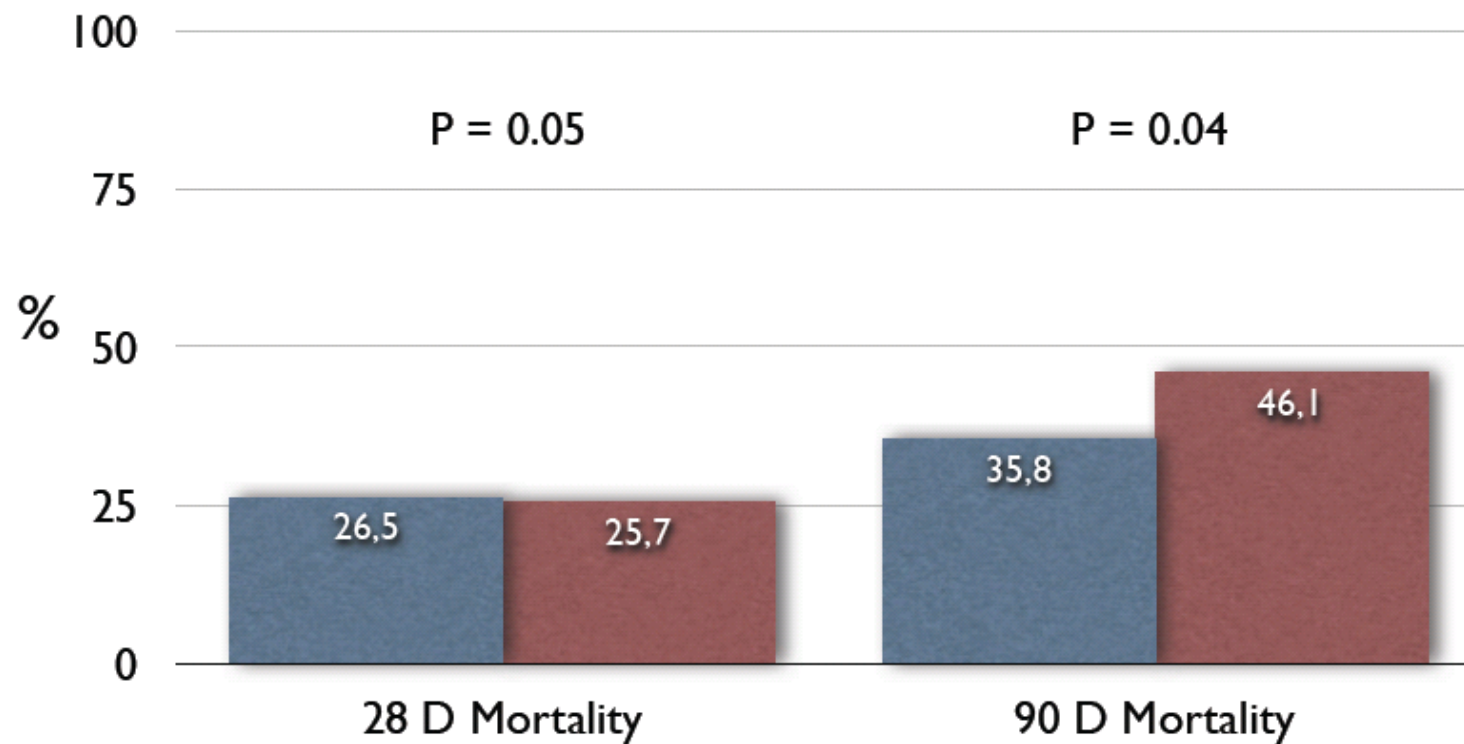


# VASST trial

- Geen verschil in orgaandysfunctie
- Geen verschil in bijwerkingen
- Onverwacht: klein (significant) overlevings voordeel bij patiënten met milde shock

# VASST trial

■ Vasopressin + Norepinephrine (N = 196)    ■ Norepinephrine (N = 182)



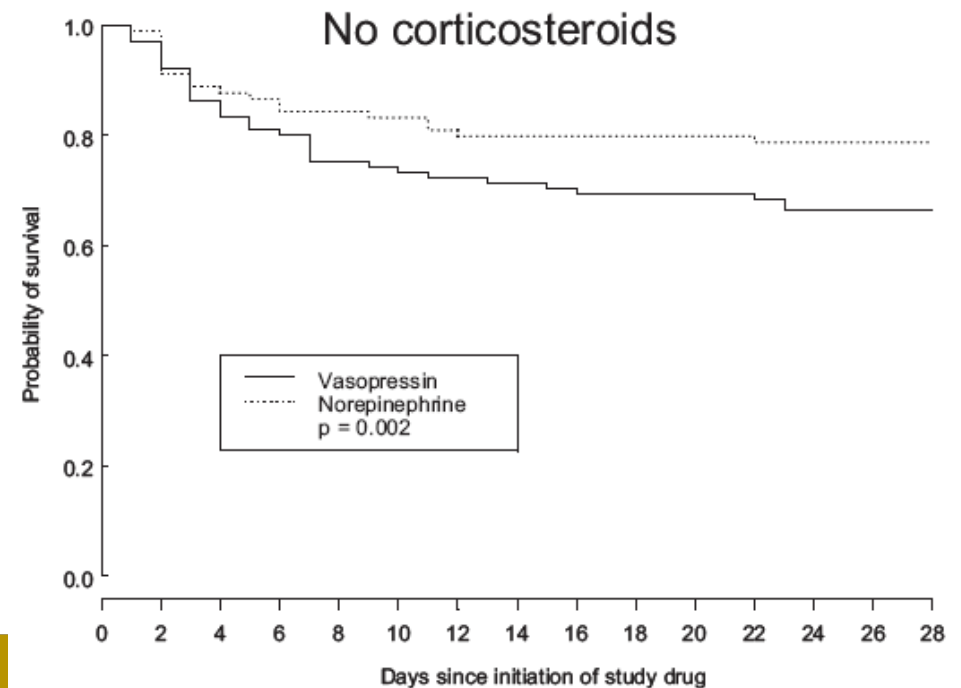
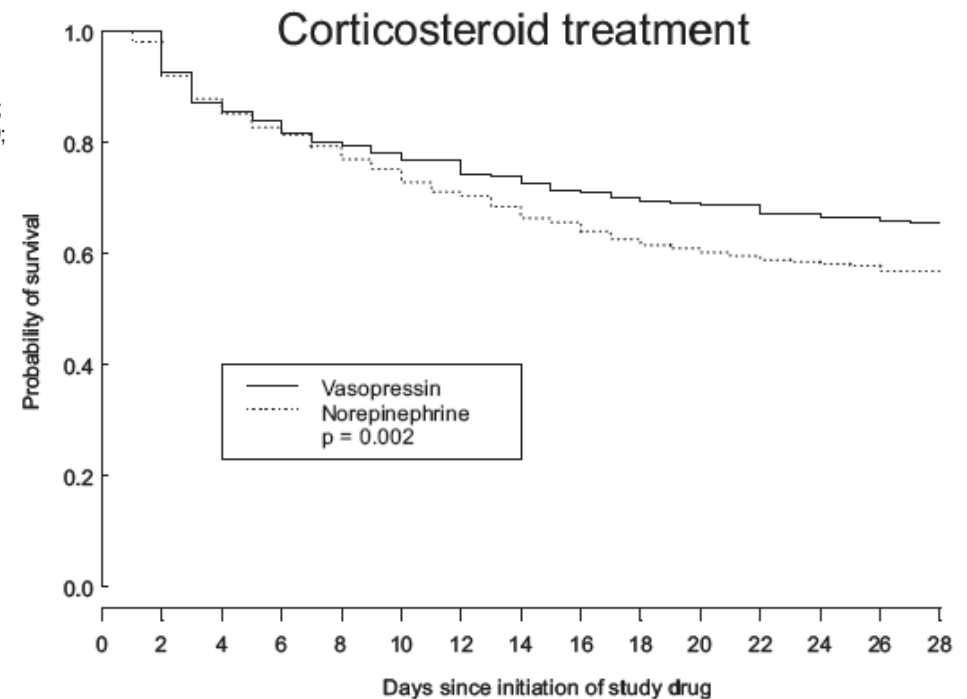
## Interaction of vasopressin infusion, corticosteroid treatment, and mortality of septic shock\*

James A. Russell, MD; Keith R. Walley, MD; Anthony C. Gordon, MB, BS, MD; D. James Cooper, BM, BS, MD; Paul C. Hébert, MD; Joel Singer, PhD, MD; Cheryl L. Holmes, MD; Sangeeta Mehta, MD; John T. Granton, MD; Michelle M. Storms, BScN; Deborah J. Cook, MD; Jeffrey J. Presneill, MB BS, PhD; Dieter Ayers for the Vasopressin and Septic Shock Trial (VASST) Investigators

# Het wordt nog ingewikkelder...

## CONCLUSIONS

In conclusion, the combination of low-dose vasopressin and corticosteroids—compared with norepinephrine plus corticosteroids—was associated with a lower mortality in patients who had septic shock.

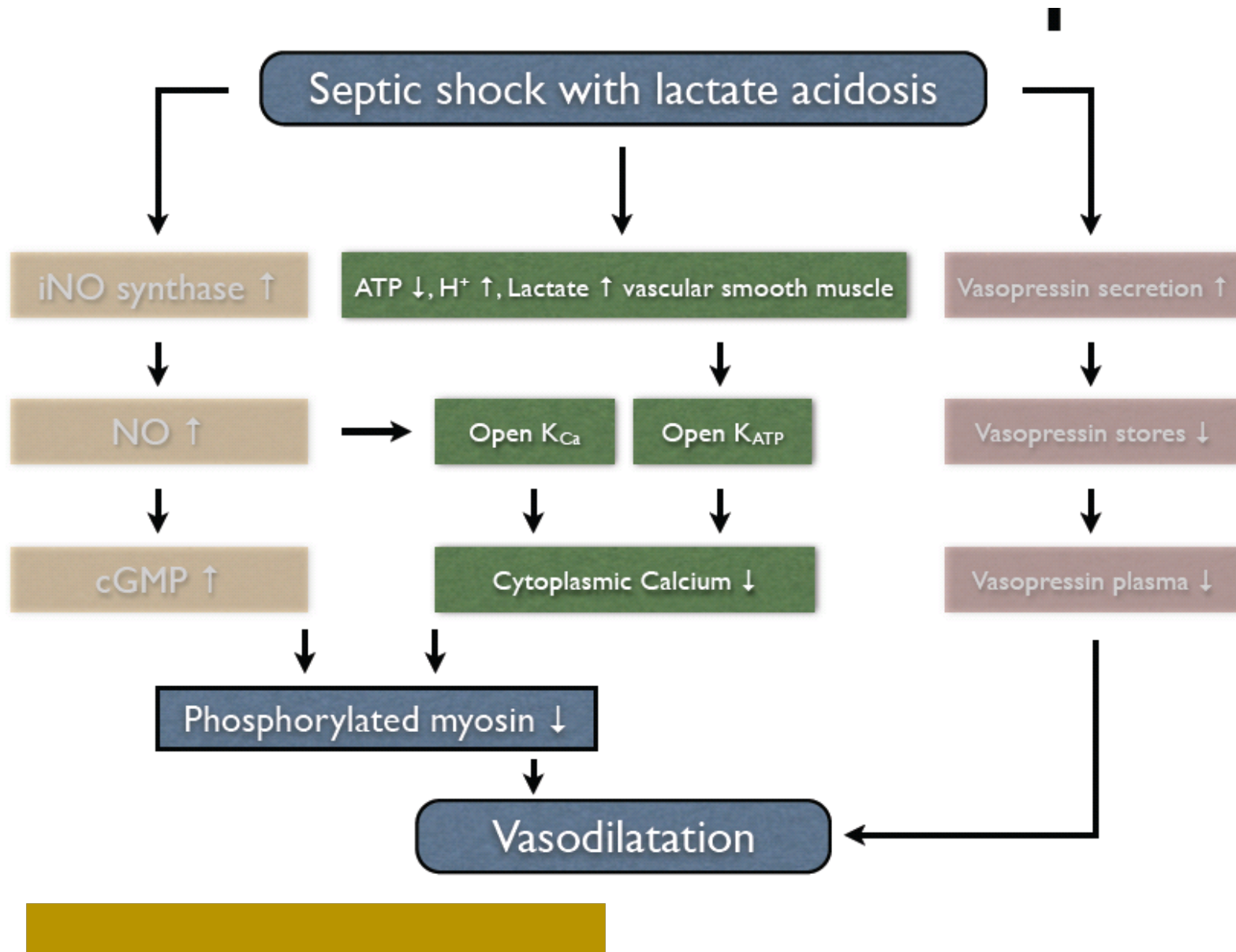


# Vasopressine

*“down the drain?”*



# Sepsis en vasodilatatie

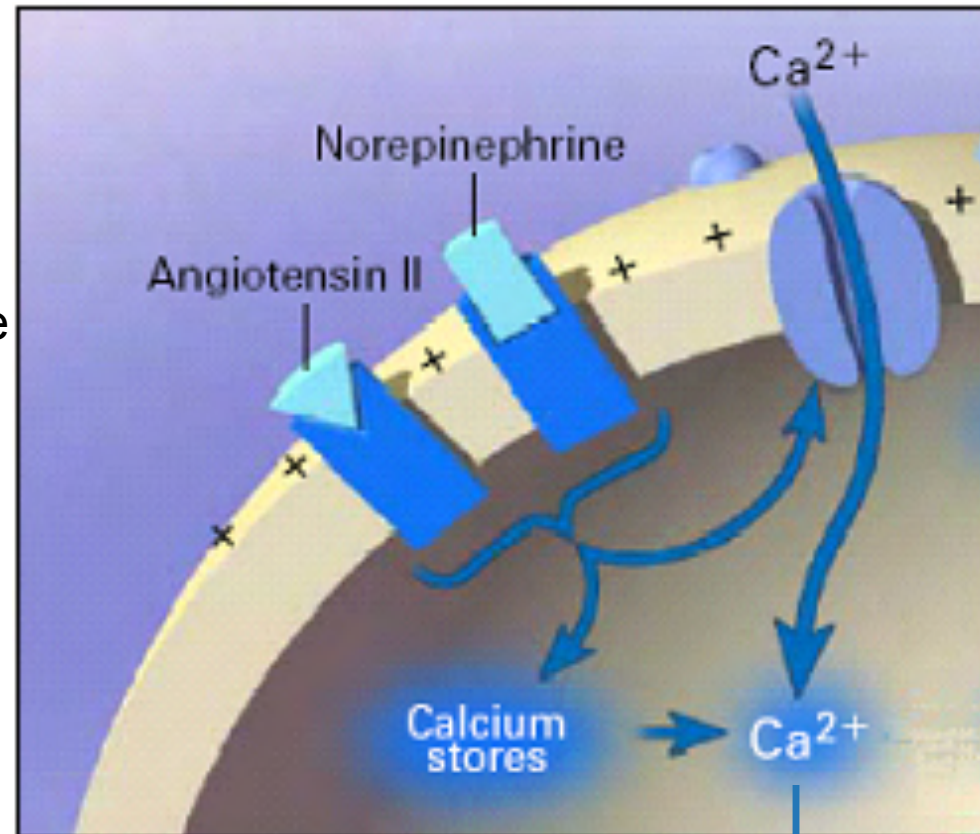




## Gladde spiercel in de vaatwand

Noradrenaline werking:

$[Ca^{2+}]_i$  stijging geeft vasoconstrictie



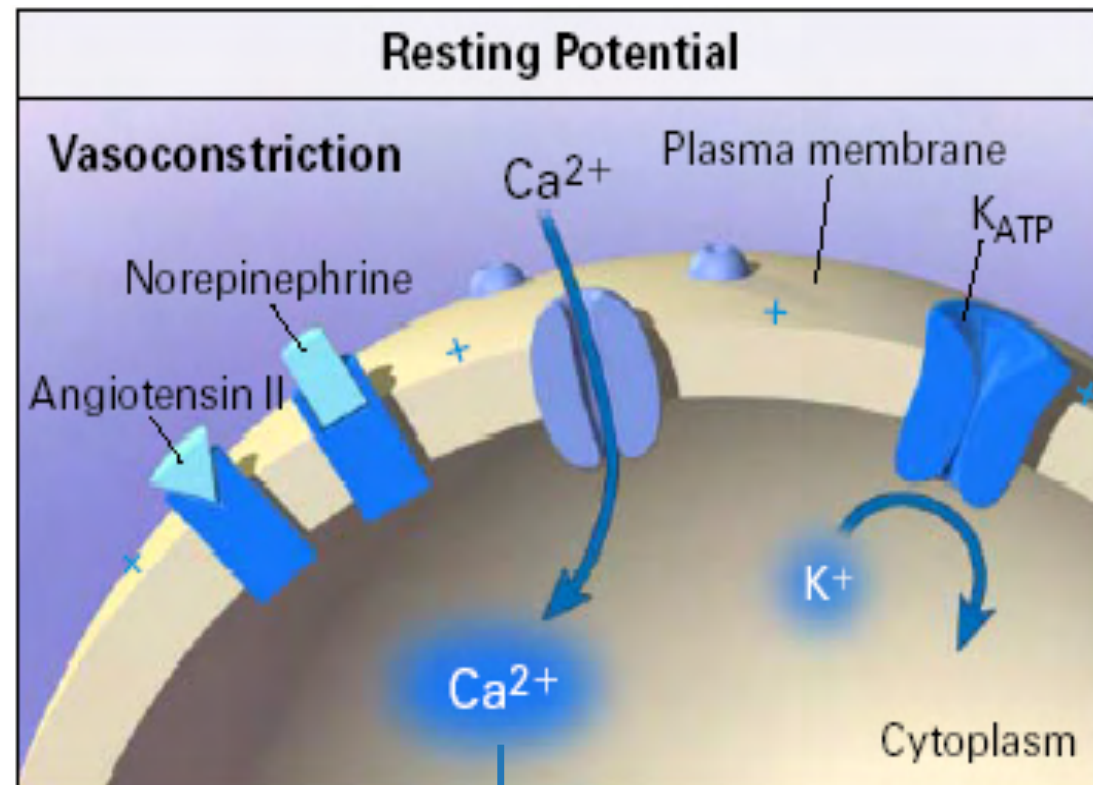
**Vasoconstrictie**

**Normale Situatie:**

K<sup>+</sup> kanalen gesloten

Ca<sup>2+</sup> kanaal open

Noradrenaline gevoelig



**Vasoconstrictie**



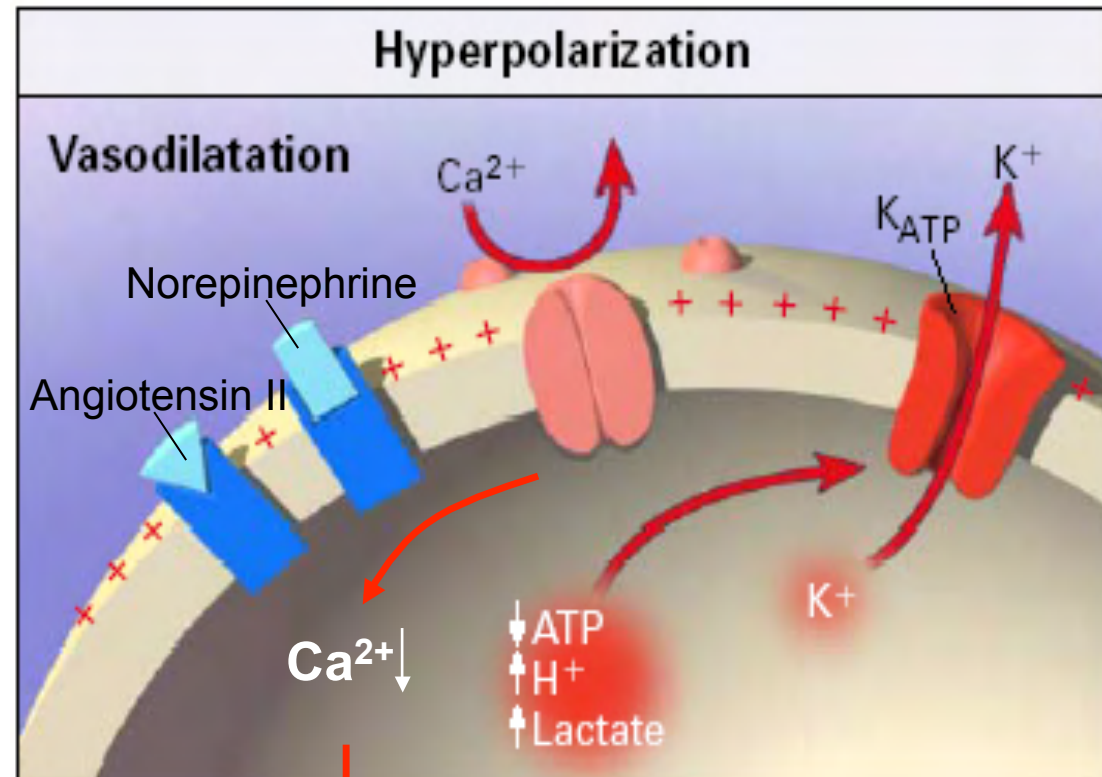
Tijdens sepsis:

K<sup>+</sup> kanalen geopend

↓  
Hyperpolarisatie

↓  
Ca<sup>2+</sup> kanaal dicht

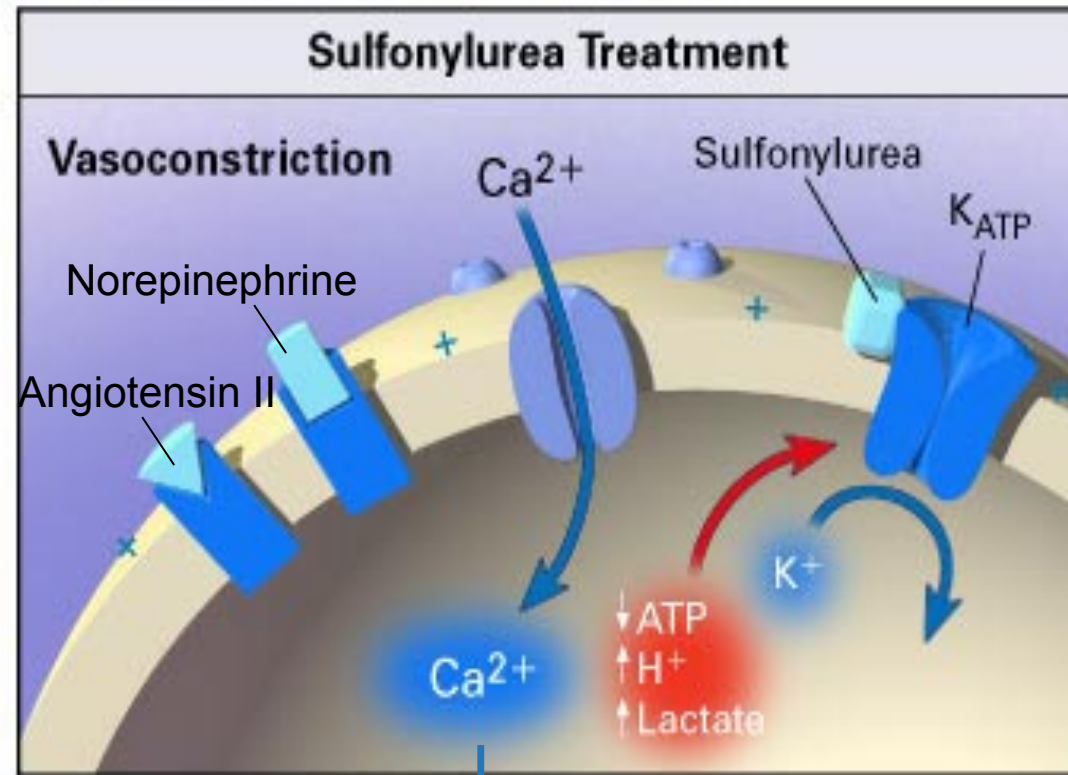
↓  
Noradrenaline ongevoelig



↓  
**Vasodilatatie**

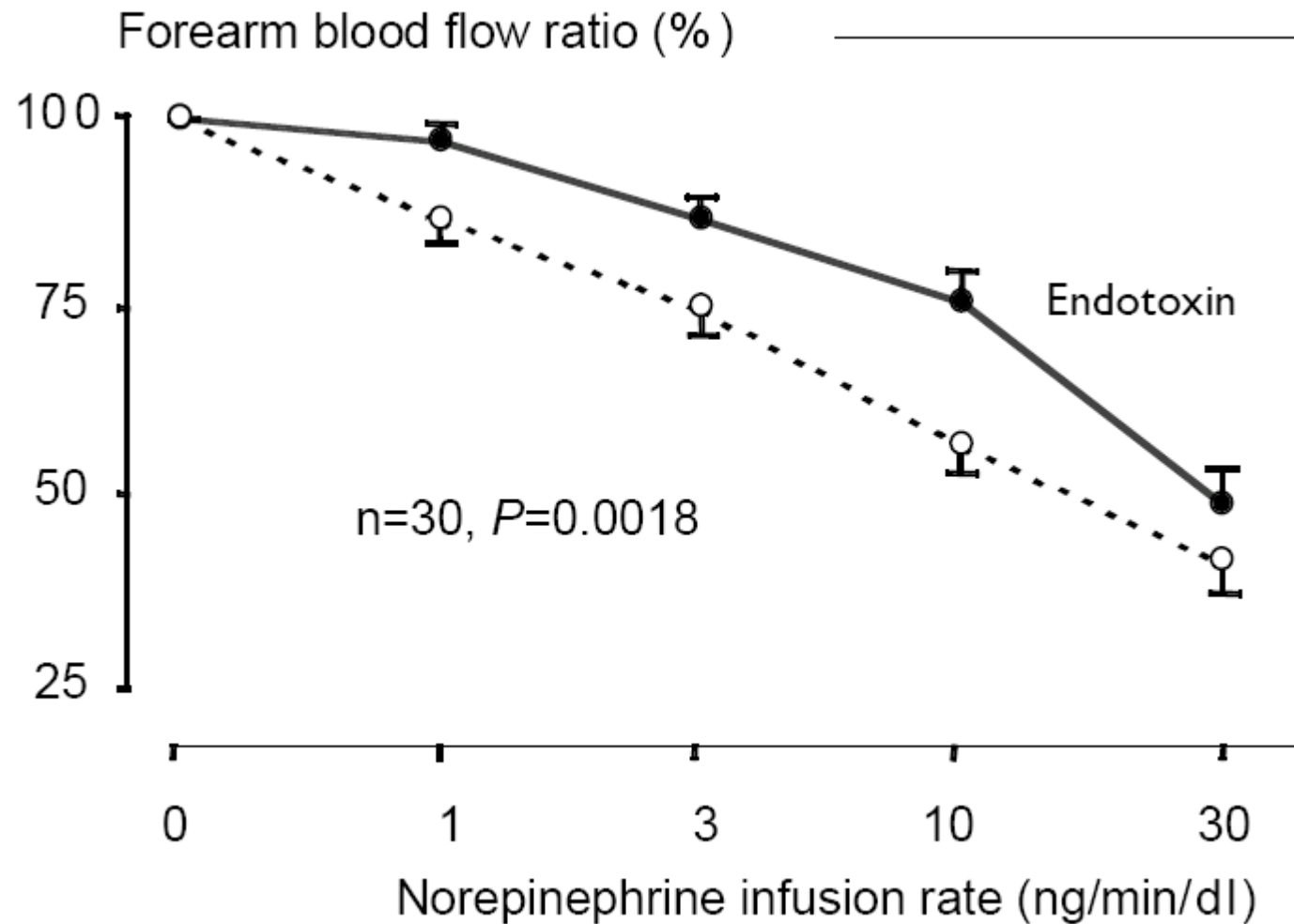


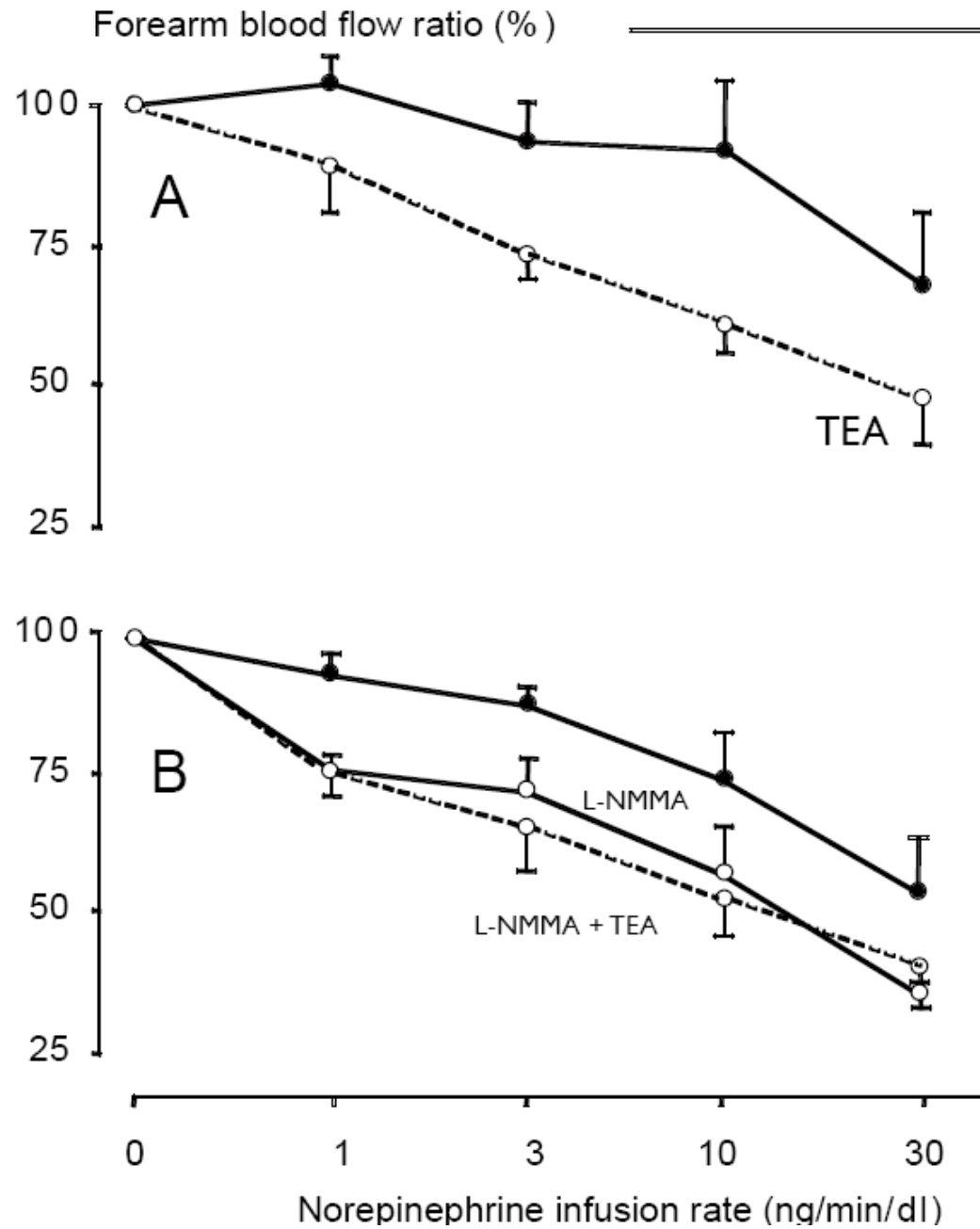
Sepsis met kaliumkanaalblokkade



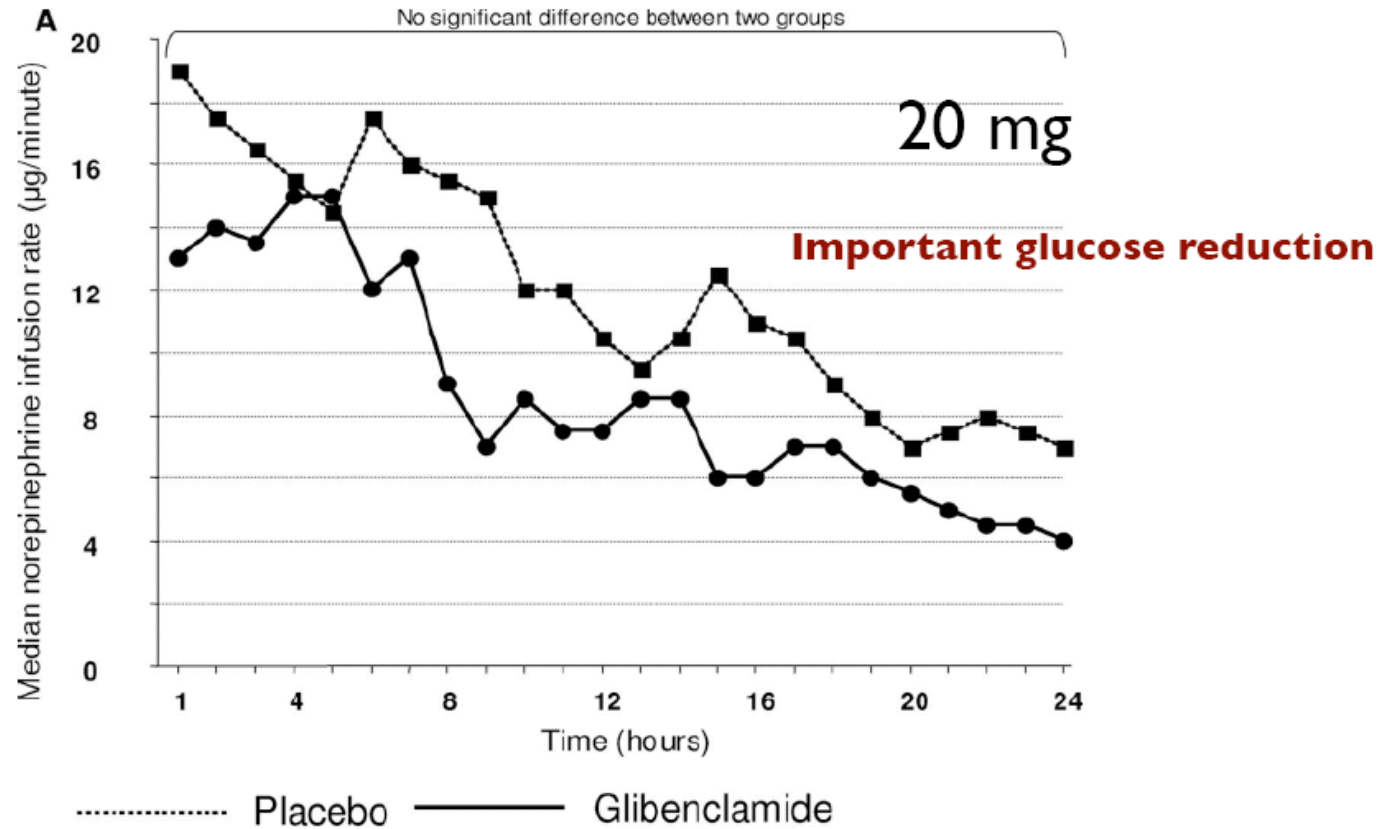
Toch Vasoconstrictie!







# Glibenclamide bij de septische patiënt

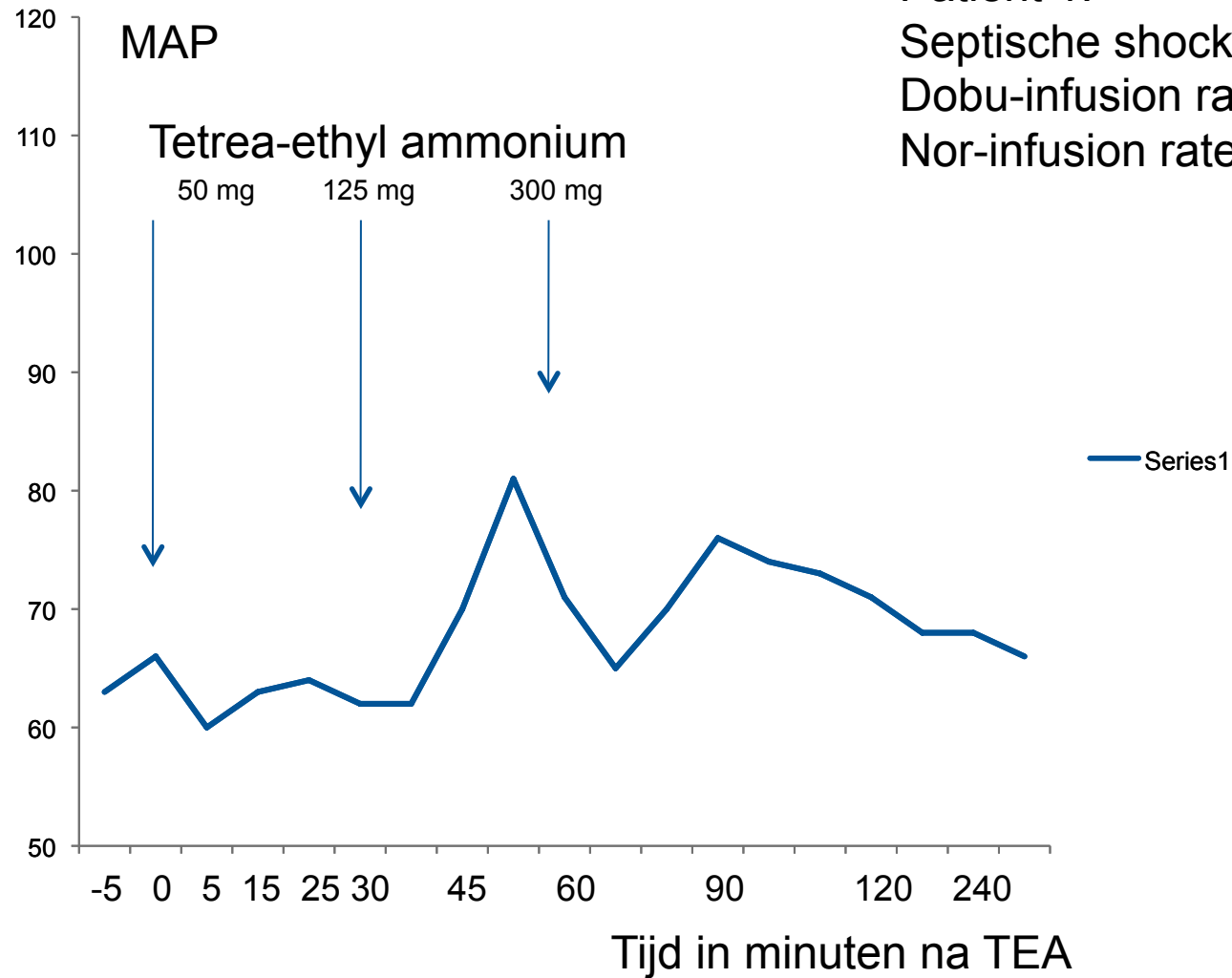


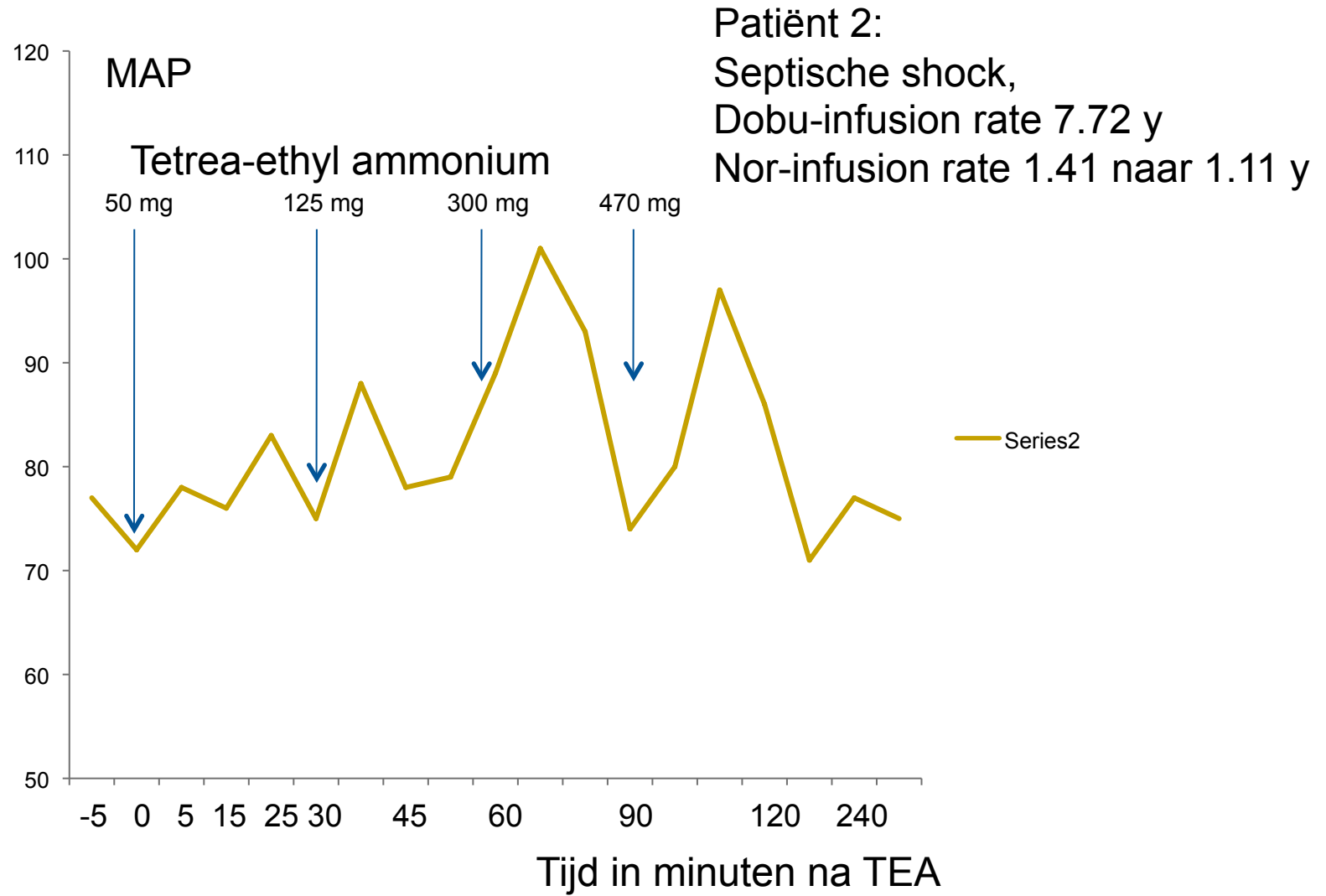
Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study in 10 patients with septic shock

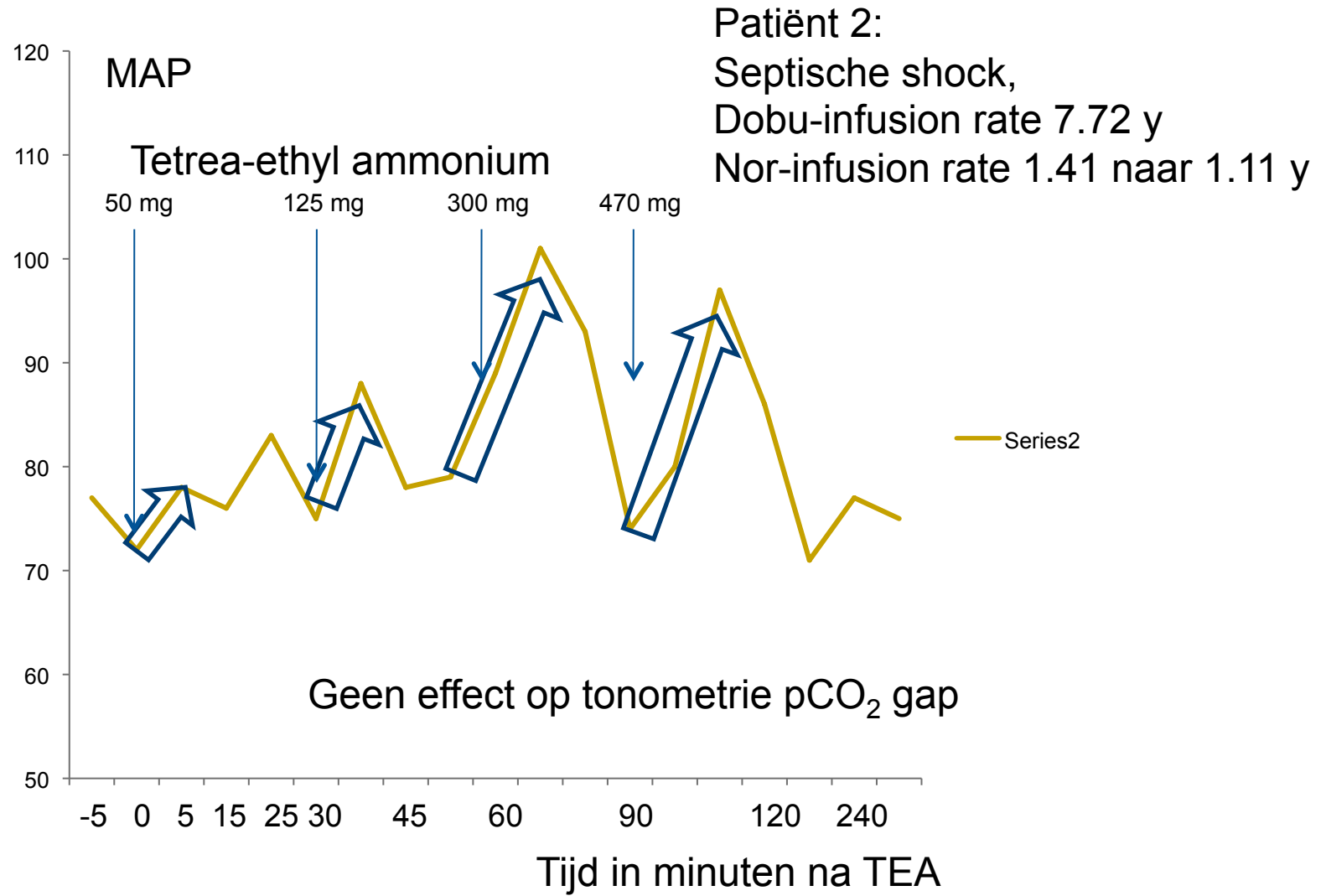


# TEA bij de septische patiënt

Patiënt 1:  
 Septische shock,  
 Dobu-infusion rate 0 y  
 Nor-infusion rate 0.58 y







# Effect van sluiten kaliumkanaal?

## Of vullings-effect?



# Kaliumkanaalblokkade

*“down the drain?”*



## Conclusies

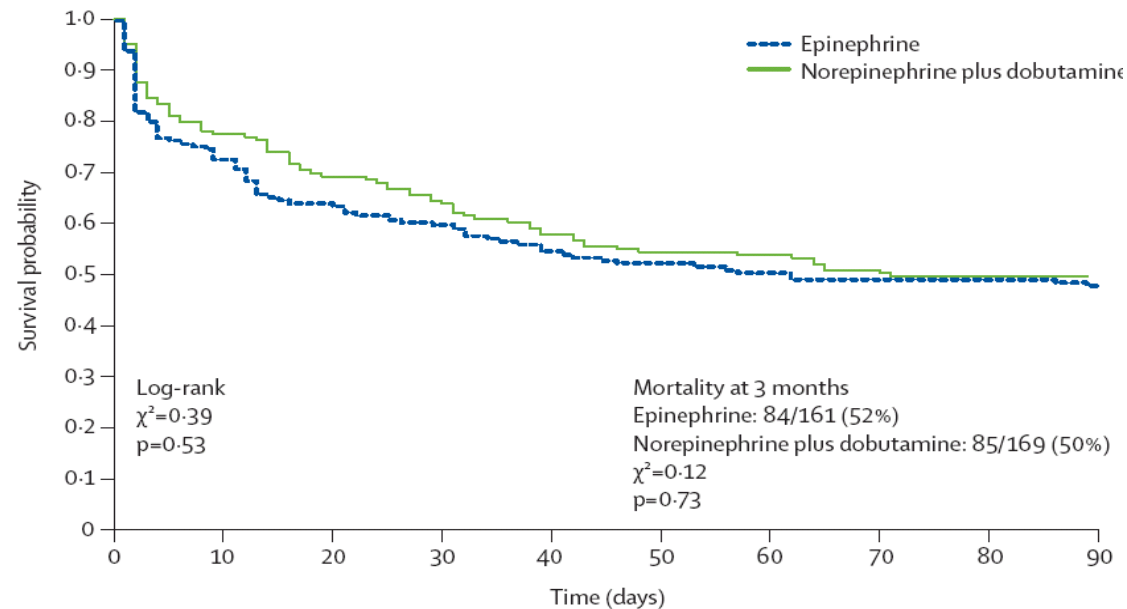
- Sepsis is
  - Cardiogene shock
  - Hypovolemische shock
  - Vasodilatatoire shock
- Belangrijkste mechanismen van vasodilatatie
  - iNOS activatie en NO-productie
  - Tekort aan vasopressine
  - K-kanaalactivatie

# En de oude bekenden adrenaline en dopamine dan?

*Lancet 2007; 370: 676-84*

## Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial

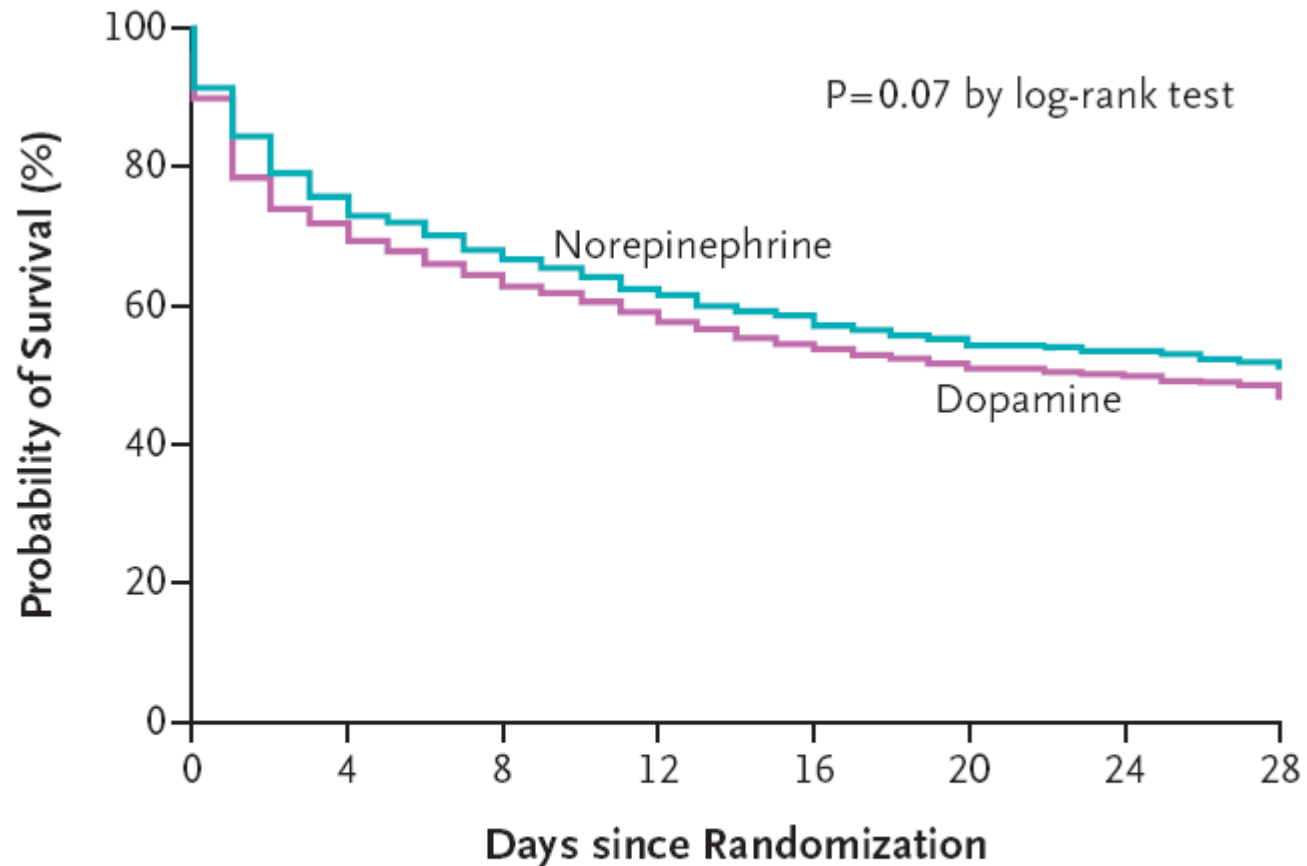
*Djillali Annane, Philippe Vignon, Alain Renault, Pierre-Edouard Bollaert, Claire Charpentier, Claude Martin, Gilles Troché, Jean-Damien Ricard, Gérard Nitenberg, Laurent Papazian, Elie Azoulay, Eric Bellissant, for the CATS Study Group\**



Number at risk		0	10	20	30	40	50	60	70	80	90
Epinephrine	161	117	102	96	88	84	81	79	79	74	
Norepinephrine plus dobutamine	169	131	117	108	98	92	91	85	84	84	

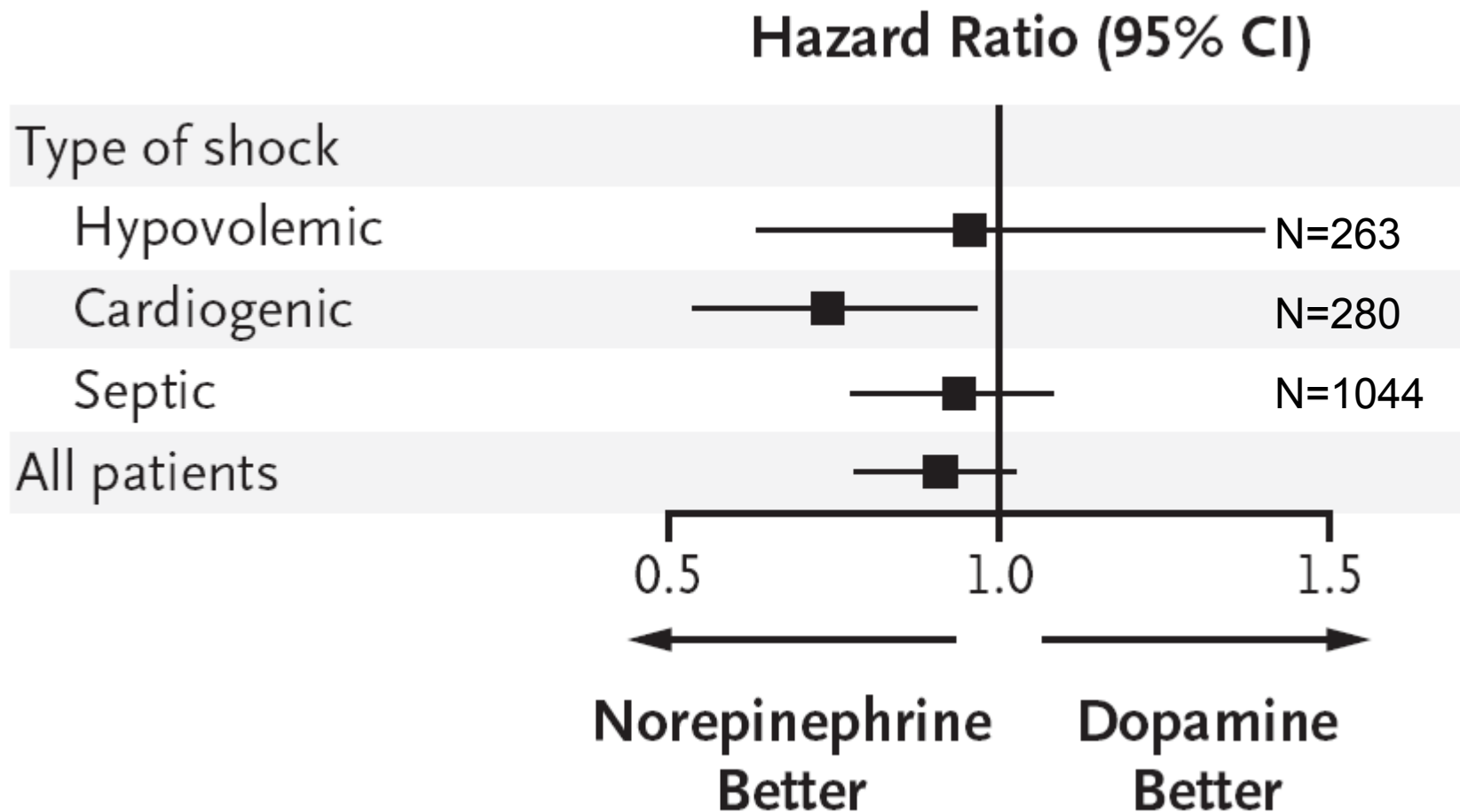


Comparison of Dopamine and Norepinephrine  
in the Treatment of Shock



**No. at Risk**

Norepinephrine	821	617	553	504	467	432	412	394
Dopamine	858	611	546	494	452	426	407	386



## Conclusies, behandeling

- Noradrenaline nog eerste keus bij vasodilatoire shock
- Adrenaline zou goede tweede keus zijn (?)
- Dopamine: wel nadelen, geen voordelen
- Rol van vasopressine? Interactie met steroïden?
- Selectieve iNOS remming of K-kanaal blokkade mogelijk een toekomstige optie

Dank voor uw aandacht

