

Central venøs saturation som behandlingsmål hos patienter med svær sepsis bør undersøges nærmere

Louise Simonsen¹ & Frank Christian Pott²

Insufficient vævsoxygenering er en vigtig faktor for udvikling af multiorgansvigt, hvorfor monitorering heraf er af stor betydning i behandlingen af den kritisk syge patient. Vævsoxygeneringen kan vurderes vha. blandet venøs ilt saturation (SvO₂) eller central venøs ilt saturation (ScvO₂), hvormed man kan belyse en kompleks balance mellem kroppens ilttilbud og iltforbrug (Figur 1). Monitorering af SvO₂ og ScvO₂ er integreret i sepsisbehandlingsalgoritmen jf. de internationale konsensusretningslinjer, hvor der anbefales en SvO₂ ≥ 65% eller en ScvO₂ ≥ 70% som behandlingsmål for resuscitation inden for de første seks timer [1].

Behandlingsmålet ScvO₂ ≥ 70% bygger på Rivers *et al's* studie fra 2001, hvor man hos patienter med sepsis i løbet af resuscitationens første seks timer formåede at reducere mortaliteten fra 47% i kontrolgruppen til 31% i interventionsgruppen [2].

SvO₂ måles via et kateter med spidsen i arteria pulmonalis, hvor det venøse blod er blandet og derfor afspejler hele kroppens iltekstraktion. ScvO₂ måles via et central vene-kateter (CVK), der har spidsen beliggende i vena cava superior, vena cava inferior eller evt. højre atrie, hvor man ikke kan forvente opblanding mellem det venøse blod fra de nedre og øvre dele af kroppen [3]. Brugen af pulmonaliskatetre er aftagende pga. mulige alvorlige komplikationer og nytillkomne, mindre invasive metoder til bedømmelse af hjertets pumpefunktion [4]. Mange kritisk syge patienter udstyres med et CVK til medicingivning, væskebehandling og ernæring, hvilket gør ScvO₂ attraktiv til overvågning af terapeutiske interventioner.

Hos patienter med sepsis påvirkes ScvO₂ af flere patofysiologiske mekanismer med ofte modsatte effekter (Figur 1). Således vil et svært reduceret cirkulerende blodvolumen eller pumpevigt resultere i en lav ScvO₂, mens en påvirket evne til cellulær iltoptagelse vil medføre øget ScvO₂. Da disse tilstande kan forekomme samtidig, er tolkningen af enkeltstående ScvO₂-værdier vanskelig.

I denne statusartikel belyses baggrunden og evidensen for brugen af ScvO₂-måling til vurdering og behandling af patienter med sepsis. Vi har søgt at fremhæve kliniske studier, hvor ScvO₂ er den primære måleparameter, og som man har foretaget efter

Rivers *et al's* studie. I diskussionen inddrages kliniske studier hvor ScvO₂ anvendes til vejledning af væsketerapi.

CENTRAL VENØS ILTSATURATION VED SEPSIS

I protokollen i [2] væskeresusciteredes patienter i begge behandlingsarme først til centralt venøst tryk på 8-12 mmHg og et middelarterieblodtryk på 65-90 mmHg evt. støttet af vasopressor (noradrenalin eller dopamin) hhv. vasodilatator. I interventionsgruppen blev der derudover inkluderet et behandlingsmål for ScvO₂ ≥ 70% nået via blod (ved hæmatokritværdi < 30%) og evt. inotropika (dobutamin).

Vi fandt fem studier, der var publiceret siden 2001, hvor ScvO₂ var den primært undersøgte parameter hos kritisk syge/septiske patienter (Tabel 1).

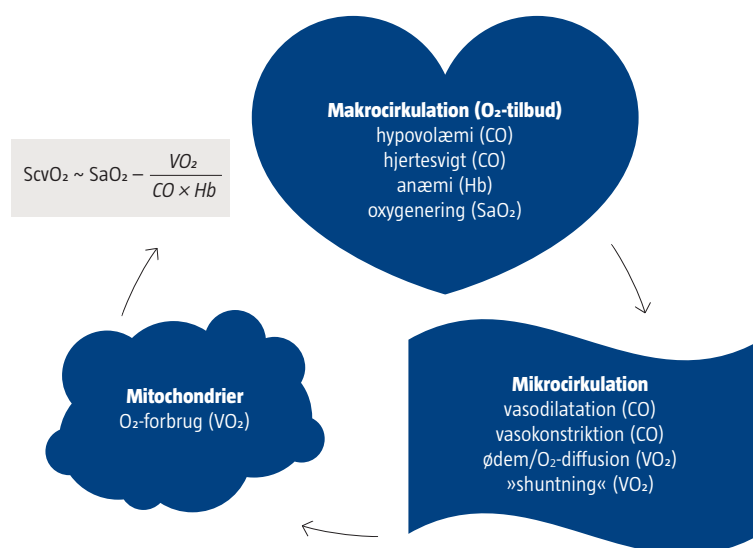
I to studier var en høj ScvO₂ (> 90%) forbundet med øget mortalitet [5, 6], mens en lav ScvO₂ (<

STATUSARTIKEL

1) Dansk Institut for Medicinsk Stimulation, Herlev Hospital
2) Anæstesiologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital

FIGUR 1

ScvO₂ afspejler ilttilbud og iltforbrug på flere niveauer (CO, Hb, SaO₂ og VO₂). ScvO₂ måles efter mulig defekt på alle niveauer, og man skelner dermed ikke imellem forskellige patologiske processer.



CO = hjertets minutvolumen; Hb = hæmoglobin; SaO₂ = arteriel iltmætning; ScvO₂ = central venøs iltmætning; VO₂ = iltoptagelse.

TABEL 1

Reference	Design	Patientinklusion	Formål	Resultat	Forfatterens konklusion
<i>Textoris et al</i> [5]	Retrospektivt	Patienter med septisk shock indlagt på intensivafdelinger n = 152	Korrelation mellem maksimal ScvO ₂ og mortalitet	Høj ScvO ₂ er associeret med øget hospitalmortalitet (85% hos ikkeoverlevende vs. 79% hos overlevende)	Behov for ny strategi til detektering af insufficient vævsperfusion hos patienter med sepsis og høj ScvO ₂
<i>Perner et al</i> [7]	Prospektivt (multicenter)	Patienter med septisk shock indlagt på intensivafdelinger n = 56	Diagnostisk værdi af ScvO ₂ til detektion af lavt CI	Skæringsværdi for ScvO ₂ 64% for CI > 2,5 l/min/m ²	ScvO ₂ brugbar til at screene for lav CO/CI-ratio
<i>Jones et al</i> [9]	Prospektivt (multicenter)	Kritisk syge patienter på skadestuen n = 300 (150 randomiseret til hhv. laktat-clearance og ScvO ₂)	Test af noninferioritet af laktat-clearance ≥ 10% vs. ScvO ₂ ≥ 70% som behandlingsmål for sepsisresuscitation	Hospitalmortalitet 6% lavere i laktat-clearance-gruppen (ikke signifikant)	Noninferioritet mellem ScvO ₂ og laktat-clearance som behandlingsmål i sepsisbehandling
<i>Pope et al</i> [6]	Prospektivt (multicenter)	Kritisk syge patienter på skadestuen n = 619	Korrelation mellem initial- og maksimal-ScvO ₂ og mortalitet	Abnormt høj (> 90%) og lav ScvO ₂ (< 70%) er associeret med øget mortalitet	Behov for metoder til normalisering af abnormt højt ScvO ₂ ved dysoksi på cellulært niveau
<i>van Beest et al</i> [8]	Prospektivt (multicenter)	Kritisk syge patienter på intensivafdelinger n = 340	Bestemmelse af initial-ScvO ₂ hos kritisk syge patienter	Lav incidens af initialt lavt ScvO ₂ hos sepsiske patienter Middel-ScvO ₂ ved indlæggelse var normal Kun 6% < 60%	Problematisk at benytte absolutte ScvO ₂ -værdier til guidning af resuscitation

CI = cardiac index; CO = hjertets minutvolumen; ScvO₂ = central venøs iltmætning

TABEL 2

Hæmodynamiske behandlingsmål jf. *Surviving sepsis campaign guidelines*.

Centralt venøst tryk: 8-12 mmHg
Middelarterietryk: 65 mmHg
Urinproduktion: 0,5 ml/kg/time
Central venøs eller blandet venøs oxygensaturation: 70% hhv. 65%

64%) var en prædiktiv markør for lavt *cardiac index* (< 2,5 l/min/m²) [7]. De fleste patienter med sepsis havde ved indlæggelsen på intensivafdelingen normal ScvO₂ [8]. Ved undersøgelsen af de initiale behandlingsmål laktat-clearance og ScvO₂ ≥ 70% fandtes en 6% lavere hospitalmortalitet i den gruppe patienter, som blev resusciteret til et fald i laktatkoncentrationen ≥ 10% af udgangsværdien, i forhold til patienter i gruppen, hvor behandlingsmålet var ScvO₂ ≥ 70% [9].

DISKUSSION

Efter introduktion af evidensbaserede behandlingsretningslinjer er dødeligheden ved svær sepsis stadig uacceptabelt høj (> 30%). Den initiale resuscitation stiler mod behandlingsmål, som er baseret på svag evidens, hvorfor en kritisk gennemgang er påkrævet.

I *Surviving sepsis campaign guidelines* anbefales

på baggrund af et enkelt studie behandlingsmål for den initiale resuscitation for ScvO₂, arterietryk, centralt venøst tryk og urinproduktion (Tabel 2). Hvis disse mål ikke kan opnås med væsketerapi alene, anbefales brug af vasopressor, blod og evt. inotropika.

I *Rivers et al's* undersøgelse havde patienterne meget lave ScvO₂-værdier (49%), hvilket står i kontrast til de fleste større sepsisstudier, hvor de initiale ScvO₂-værdier er ~ 70% [8, 10]. Således blev der i Holland kun fundet en initial ScvO₂-værdi på < 50% hos 1% af patienterne med sepsis. I overensstemmelse hermed fandt man i et nyligt publiceret skandinavisk studie, at patienter med svær sepsis på inklusionsstidspunktet havde en ScvO₂ på 74% (spændvidde: 65-87%; n = 327) [11]. Forskellen skyldes formentlig, at patienterne i *Rivers et al's* studie blev rekrutteret fra skadestuen, var i meget dårlig almentilstand og svært hypovolæme, mens man i de andre studier også inkluderede patienter, hos hvem der udvikledes sepsis under indlæggelsen [12]. Derudover måler man i Danmark sjældent ScvO₂ på skadestuen, men derimod først efter indlæggelse på intensivafdelingen, dvs. typisk efter at der er påbegyndt væskeresuscitation.

Sepsis kan præsentere sig med en høj ScvO₂, især hos svært syge patienter [13]. Høj ScvO₂ er netop associeret med høj mortalitet og afspejler formentlig både mitokondriel dysfunktion, dvs. cellernes påvirkede evne til at metabolisere ilt, og shunting af oxygenet til venesystemet pga. påvirket mikro-

cirkulation [5, 6]. ScvO₂-måling muliggør ikke adskillelsen af disse fundamentalt forskellige patofysiologiske tilstande. En patient med sepsis og et initialt ScvO₂-niveau > 70% er ikke nødvendigvis væskeresusciteret, men på baggrund af de ovennævnte kliniske retningslinjer initeres der ofte behandling med vasopressorstoffer, som kan kompromittere en i forvejen påvirket mikrocirkulation.

Mens en høj ScvO₂ er vanskelig at tolke, er en lav ScvO₂ en markør for et påvirket ilttilbud, som kan være pulmonalt betinget, men som oftest afspejler et for lavt minutvolumen hos patienter med sepsis. Måling af ScvO₂ anbefales som screening for lavt minutvolumen forud for mere invasiv kardiell monitorering [7]. Et lavt minutvolumen kan skyldes påvirket pumpefunktion og hypovolæmi. Septisk pumpevigt kan behandles med inotropika, såsom dobutamin, efter at hypovolæmi som årsag til et lavt minutvolumen er udelukket.

INDIVIDUALISERET VÆSKETERAPI

Individualiseret væsketerapi, den såkaldt *goal-directed therapy* (GDT), benyttes perioperativt for at optimere ilttilbud til vævene [14]. Ilttilbuddet optimeres ved at tilbyde hjertet det *preload*, der sikrer et maksimalt slagvolumen jf. Starlings hjertelov. Denne individualiserede maksimering af flowrelaterede parametre, såsom hjertets minutvolumen, står i kontrast til en behandlingsstrategi, der bygger på opnåelsen af absolutte prædefinerede værdier. Perioperativ væskeindgift guidet af øsofageale Doppler-målinger mhp. maksimering af slagvolumen har – sammenlignet med konventionel væsketerapi – vist positiv effekt på morbiditet og længde af hospitalsophold [15, 16]. Studierne havde ikke styrke til, at man kunne påvise en effekt på mortaliteten, som er lav i denne patientgruppe.

ScvO₂-guidet væsketerapi i det perioperative forløb har vist inkonklusiv eller ingen effekt på indlæggelsestid og postoperativ komplikationsrate [17, 18]. Der kunne kun findes ét studie, ligeledes om perioperative patienter, hvor ScvO₂-guidet væsketerapi havde gavnlige effekt på morbiditet og indlæggelsestid



Indsamling af central venøs blodprøve til analyse.

[19]. I ingen af studierne benytter man dog ScvO₂-maksimering, men derimod absolutte behandlingsmål for ScvO₂.

CENTRAL VENØS ILTSATURATION TIL INDIVIDUALISERET VÆSKETERAPI

Den lette tilgængelighed gør ScvO₂ til en attraktiv parameter til styring af væsketerapi hos patienter med sepsis. I modsætning til monitorering af hjertets minutvolumen påvirkes ScvO₂ ikke af hæmodilution, før hæmoglobinniveauet er reduceret med 50% [20]. Analog til GDT-algoritmen kan ScvO₂-maksimering anvendes til definition af patienternes *fluid responsiveness* [21]. Inden en såkaldt *fluid challenge* måles ScvO₂, derefter indgives der en intravenøs væskebolus (200 ml) inden for få minutter, hvorefter der bliver foretaget endnu en ScvO₂-måling. Denne sekvens gentages, indtil ScvO₂-niveauet ikke stiger yderligere, dvs. til toppen af Starlingkurven er nået. Det skal pointeres, at faktorer med potentiel indflydelse på ScvO₂, såsom vasopressordosis, respiratorindstillinger, lejrning mv., holdes konstant mellem målingerne.

Der findes ingen kontrollerede undersøgelser, hvor individualiseret væsketerapi, der stiler mod maksimering af flowrelaterede parametre, anvendes hos septiske patienter.

KONKLUSION

Surviving sepsis campaign guidelines-resuscitationsalgoritmen bygger på simplificerede fysiologiske rationaler, som kun er efterprøvet i et forsøg med metodologiske begrænsninger. En normal eller forhøjet ScvO₂ ses ofte hos svært septiske patienter, og en ScvO₂ ≥ 70% udelukker ikke intravaskulær væskemangel. Det foreslås, at gentagne målinger af ScvO₂ integreres i en algoritme, hvor væskeresuscitationen stiler mod maksimering af ScvO₂, som udtryk for optimering af hjertets *preload*, og at denne algoritme testes over for den praksis, der anvendes for tiden.



FAKTABOKS

I de kliniske retningslinjer for sepsisbehandling anbefaler man en central venøs saturation (ScvO₂) ≥ 70% som behandlingsmål.

ScvO₂-behandlingsmålet er baseret på én undersøgelse med et ikke-repræsentativt patientgrundlag.

Mange patienter, der har sepsis og bliver indlagt på en intensivafdeling, har normal eller høj ScvO₂.

KORRESPONDANCE: Louise Simonsen, Folkevej 30 A, 2820 Gentofte.

E-mail: louise@doktor.dk

ANTAGET: 28. august 2012

FØRST PÅ NETTET: 3. december 2012

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
- Marx G, Reinhart K. Venous oximetry. *Curr Opin Crit Care* 2006;12:263-8.
- Harvey S, Harrison DA, Singer M et al. Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:472-7.
- Textoris J, Fouché L, Wiramus S et al. High central venous oxygen saturation in the latter stages of septic shock is associated with increased mortality. *Crit Care* 2011;15:R176.
- Pope JV, Jones AE, Gaieski DF et al. Multicenter study of central venous oxygen saturation (ScvO2) as a predictor of mortality in patients with sepsis. *Ann Emerg Med* 2010;55:40-46.e1.
- Perner A, Haase N, Wiis J et al. Central venous oxygen saturation for the diagnosis of low cardiac output in septic shock patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:98-102.
- van Beest PA, Hofstra JJ, Schultz MJ et al. The incidence of low venous oxygen saturation on admission to the intensive care unit: a multi-center observational study in The Netherlands. *Crit Care* 2008;12:R33.
- Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2010;303:739-46.
- Shapiro NI, Howell MD, Talmor D et al. Implementation and outcomes of the multiple urgent sepsis therapies (MUST) protocol. *Crit Care Med* 2006;34:1025-32.
- Perner A, Haase N, Guttormsen AB et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012;367:124-34.
- Perel A. Bench-to-bedside review: the initial hemodynamic resuscitation of the septic patient according to Surviving Sepsis Campaign guidelines – does one size fit all? *Crit Care* 2008;12:223.
- Ahrens T. Hemodynamics in sepsis. *AACN Adv Crit Care* 2006;17:435-45.
- Della Rocca G, Pompei L. Goal-directed therapy in anesthesia: any clinical impact or just a fashion? *Minerva Anesthesiol* 2011;77:545-53.
- Singer M. Oesophageal Doppler. *Curr Opin Crit Care* 2009;15:244-8.
- Abbas SM, Hill AG. Systematic review of the literature for the use of oesophageal Doppler monitor for fluid replacement in major abdominal surgery. *Anaesthesia* 2008;63:44-51.
- Kapoor PM, Kakani M, Chowdhury U et al. Early goal-directed therapy in moderate to high-risk cardiac surgery patients. *Ann Card Anaesth* 2008;11:27-34.
- Jammer I, Ulvik A, Erichsen C et al. Does central venous oxygen saturation-directed fluid therapy affect postoperative morbidity after colorectal surgery? *Anesthesiology* 2010;113:1072-80.
- Donati A, Loggi S, Preiser J-C et al. Goal-directed intraoperative therapy reduces morbidity and length of hospital stay in high-risk surgical patients. *Chest* 2007;132:1817-24.
- Krantz T, Warberg J, Secher NH. Venous oxygen saturation during normovolaemic haemodilution in the pig. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:1149-56.
- Giraud R, Siegenthaler N, Gayet-Ageron A et al. ScvO2 as a marker to define fluid responsiveness. *J Trauma* 2011;70:802-7.

AKADEMISKE AFHANDLINGER



Karen Kjær Larsen:

Depression following myocardial infarction – an overseen complication with prognostic importance

Ph.d.-afhandling

E-MAIL: kkl@alm.au.dk

UDGÅR FRA: Sektion for Almen Medicin, Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet.

FORSVARET FINDER STED: den 25. april 2013, kl. 13.30, Samfundsmedicinsk Auditorium (lokale 101), bygning 1262, Aarhus Universitet.

BEDØMMERE: Andre Tylee, London, og Mogens Lytken Larsen.

VEJLEDERE: Bo Christensen, Jens Søndergaard og Mogens Vestergaard.



Andreas Lundh:

Conflicts of interest in biomedical publishing

Ph.d.-afhandling

E-MAIL: al@cochrane.dk

UDGÅR FRA: Det Nordiske Cochrane Center, Rigshospitalet.

FORSVARET FINDER STED: den 25. april, kl. 13.30, Hannover Auditoriet, Panum Institutttet, Blegdamsvej 3b, København.

BEDØMMERE: Peter Sandøe, Lotte Gluud og Richard Smith.

VEJLEDER: Peter C. Gøtzsche.