

# Sepsis hos den kritisk syge patient

Kursusreservelæge Vibeke Brix Christensen,  
ph.d.-studerende Jeppe Sylvest Nielsen &  
professor Else K. Tønnesen

Rigshospitalet, Pædiatrisk klinik, Juliane Marie Center, og  
Århus Universitetshospital, Anæstesiologisk-intensiv Afdeling

Sepsis er betegnelsen for et komplekst syndrom, der involverer infektion og objektive tegn på systemisk inflammation. I et europæisk multicenterstudie med voksne intensivpatienter fandt man en sepsisincidens på 35%. Mortaliteten for sepsis var 27% stigende til 32% og 54% hos patienter med hhv. svær sepsis og septisk shock [1]. Sepsis er en af de ti hyppigste dødsårsager og er formentligt kraftigt underrapporteret, idet septiske patienter ofte registreres under andre diagnoser som f.eks. pneumoni.

## Definitioner af systemisk inflammation, sepsis, svær sepsis og septisk shock

Det septiske kontinuum dækker over en række veldefinerede syndromer: det systemisk inflammatoriske responsyndrom (SIRS), sepsis, svær sepsis og septisk shock [2]. I denne statusartikel vil der blive redegjort for definitionerne og nye terapeutiske muligheder. Kort vil forskelle imellem voksne og pædiatriske patienter blive fremhævet.

SIRS betegner en tilstand, hvor mindst to af nedenstående kriterier er opfyldt:

1. Temperatur  $>38^{\circ}\text{C}$  eller  $<36^{\circ}\text{C}$
2. Hjerterefrekvens  $>90/\text{min}$
3. Respirationsfrekvens  $>20/\text{min}$  eller  $\text{PaCO}_2 <4,3 \text{ kPa}$
4. Leukocytal  $>12 \times 10^9/\text{l}$  eller  $<4 \times 10^9/\text{l}$  eller  $>10\%$  umodne former

Patienter, som gennemgår større operationer, er postoperativt ofte karakteriseret ved SIRS, idet det kirurgiske traume kan udløse feber, takykardi og leukocytose.

Sepsis defineres som SIRS med dokumenteret infektion eller mistanke om infektion.

Svær sepsis er hos både børn og voksne defineret som sepsis associeret med organ dysfunktion, hypoperfusion eller hypotension. Organ dysfunktion kan omfatte flere organsystemer, men manifesterer sig ofte som kardiovaskulær dysfunktion, renal dysfunktion eller lungedysfunktion.

Septisk shock er en tilstand med akut cirkulatorisk kollaps og vedvarende hypotension, der ikke responderer på »adækvat« væskerresuscitation. Hypotension defineres som systolisk blodtryk  $<90 \text{ mmHg}$  hos voksne, middelblodtryk

$<60 \text{ mmHg}$  eller fald  $>40 \text{ mmHg}$  fra udgangspunktet. Det skal fremhæves, at pga. kompensatoriske mekanismer kan shock hos børn indfinde sig længe inden blodtrykket ændrer sig, og hypotension hos børn skal betragtes som et alvorligt, sent tegn på shock.

Derudover skal det understreges, at sepsisdiagnosen er udformet mhp. at opnå høj sensitivitet. De diagnostiske kriterier er ment som et klinisk redskab, der skal sikre tidlig diagnostik og behandling af alle septiske patienter.

## Det kliniske billede og patogenesen

Klinisk og biokemisk kan det være svært at skelne mellem patienter med sepsis og patienter med SIRS, og udvikling af svær sepsis og septisk shock følger samme stereotype mønster uanset udløsende årsag. Den septiske patient udviser således et uspecifikt klinisk billede, der begynder med feber, takypnø og takykardi, som ubehandlet kan progrediere til hypotension, hypoksi, laktacidose, oliguri, multiorgandysfunktion og multiorgansvigt. Patienten er ofte varm og blussende i kontrast til den kølige, klamme og blege patient med kardiogent eller hypovolæmisk shock. Det kliniske billede af patienten med svær sepsis står ofte i et misforhold til sygdommens sværhedsgrad vurderet ved abnorme gastal (metabolisk acidose og hypokapni) plasmalaktat, nyreparametre og urinproduktion. Patogenetisk ses der tæt interaktion mellem immun-, koagulations- og komplementsystemet. Den primære skade sker på endotelniveau med leukocytmigration gennem karvæggen og dannelse af intravasale mikrotromber. Karrene er utætte, hvilket resulterer i kapillærlækage, intravaskulær hypovolæmi og blodtryksfald. Derudover ses der perifer vasodilatation med lav perifer modstand, som accentuerer hypotensionen. Øget sympatikusaktivitet med høj sekretion af katabole hormoner forstærker den feber- og hypovolæmi-inducerede takykardi.

## Det inflammatoriske respons

Sepsis er resultat af en kompleks interaktion imellem patogenet og den humane vært. Mens den kliniske præsentation

### Faktaboks

Timing spiller en afgørende rolle for effekten af sepsisbehandlingen. Ligesom man taler om *the golden hours* for traumepatienter, bør den septiske patient behandles aggressivt og uden forsinkelse. Vigtigst for behandlingen er tidlig diagnostik, hæmodynamisk optimering, fokussanering og tidlig administration af adækvat antibiotisk terapi.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

af sepsis er stereotyp, er den molekylære og cellulære proces afhængig af, om det drejer sig om en infektion med gram-positive eller gramnegative bakterier, svampe eller virus. Det innate immunforsvar responderer hurtigt, men forskelligt på infektion. Både grampositive og gramnegative infektioners antigener genkendes bl.a. af monocytternes *toll-like receptors* (TLRs), hvor grampositive infektioner via TLR-2 og gramnegative infektioner via TLR-4 aktiverer monocytten til produktion af proinflammatoriske cytokiner som tumornekrosefaktor (TNF)- $\alpha$ , interleukin (IL)-1 og IL-6. Under SIRS og sepsis efterfølges dette senere af øget produktion af antiinflammatoriske cytokiner som IL-10, sTNF- $\alpha$  og IL-1ra. Denne produktion betegnes det kompensatorisk antiinflammatoriske responssyndrom (CARS). Der kan være forskelle imellem de enkelte cytokiners koncentrationer og virkning hos pædiatriske patienter i forhold til hos voksne.

Plasmakoncentrationen af cytokiner hos svært septiske patienter overstiger langt de koncentrationer, der kan påvises i dagene efter større kirurgiske indgreb. Cytokinspejlet hos svært septiske patienter er ofte karakteriseret ved en overvægt af enten pro- eller antiinflammatoriske cytokiner. Resultaterne af enkelte kliniske undersøgelser tyder på, at prognosen kan relateres til balancen mellem pro- og antiinflammatoriske cytokiner, men alle kliniske forsøg med hæmning af de proinflammatoriske mediatorer har ikke kunnet vise bedret overlevelse for de septiske patienter.

### Terapeutiske muligheder

Timing spiller en afgørende rolle for effekten af behandlingen. Ligesom man taler om *the golden hours* for traumepatienter, bør den septiske patient behandles aggressivt og uden forsinkelse.

Siden 2001 har en række nye evidensbaserede behandlinger vundet indpas i klinikken. De nye behandlinger har dokumenteret gunstig effekt på overlevelsen hos de sværest syge patienter, nemlig patienter med alvorlig sepsis og septisk shock. Vigtigst er dog stadig tidlig diagnostik, fokussanering og tidlig administration af adækvat antibiotisk terapi. De nyeste tiltag og evidensbaserede undersøgelser omtales kort nedenfor.

### Lav tidalvolumen ved respiratorbehandling af patienter med akut lungesvigt

Ventilation med højt tidalvolumen (10-15 ml/kg) til respiratorbehandlede patienter med akut lungesvigt (ARDS) har været associeret med lungeskader. En mere skånsom ventilation med tidalvolumen på 6 ml/kg sænkede mortaliteten med 22% hos disse patienter og nedsatte antallet af dage med behov for respirator [3].

### Tidlig målrettet behandling ved svær sepsis og septisk shock

*Early goal directed terapi* (EGDT) er en behandlingsalgoritme,

hvor den akutte behandling justeres med henblik på optimering af hjertets *preload*, *afterload* og kontraktilitet. Ved EGDT har man påvist signifikant nedsat hospitalmortalitet fra 46,5% til kontrolgruppens 30,5% [4].

Hos patienterne i dette studie blev den målrettede behandling iværksat umiddelbart efter deres ankomst til hospitalet - dvs. i modtagelsen eller på skadestuen. De septiske patienter blev bevidst inkluderet i patientkategorien, hvor begrebet *the golden hours* gælder (som traumepatienter, patienter med akut myokardieinfarkt og patienter med cerebrale blodpropper til trombolyse). Med tidlig og målrettet behandling undgås således senere resursekrævende komplikationer, og tidlig adækvat behandling lægges til grund for bedringen i overlevelsen.

Børn har normalt lavere blodtryk end voksne og kan gennem længere tid forebygge blodtryksfald ved vasokonstriktion og øget hjerterefrekvens.

### Steroidbehandling ved sepsis

Hos voksne patienter med svær sepsis/septisk shock er behandling med højdosisglukokortikoid forbundet med øget mortalitet [5]. Derimod har behandling med fysiologiske doser hydrocortison (300 mg/døgn) en gunstig effekt hos de patienter, som har binyrebarkinsufficiens vurderet ud fra en synachtentest [6]. Steroidbehandling er i dag etableret praksis til patienter med septisk shock.

Til børn er der ikke konsensus for steroidbehandling ved septisk shock [7].

### Rekombinant human aktiveret protein C

Protein C er en del af koagulationssystemet hos mennesker, og man har hos patienter med svær sepsis observeret lave koncentrationer af protein-C. Aktiveret protein C (APC) har ud over antikoagulerende også antiinflammatoriske, antiapoptotiske og profibrinolytiske effekter. I et enkelt studie er det påvist, at behandling med rekombinant human APC (rhAPC) af voksne med svær sepsis eller septisk shock reducerer 28-dages-mortaliteten [8]. I opfølgende studier har man imidlertid ikke kunnet bekræfte den gunstige effekt på mortaliteten - hverken hos voksne eller børn. En alvorlig bivirkning ved behandling med rhAPC er øget blødningsrisiko, hvilket bevirker, at behandlingen er begrænset til selekterede patientpopulationer. Til børn har rhAPC været brugt ved meningokoksepsis, men indikationen er ikke afklaret.

### Blodsukkerkontrol og insulinbehandling

I 2001 påviste *van den Berghe et al* [9], at stram blodsukkerkontrol ved hjælp af insulinbehandling reducerede morbiditet og mortalitet. I studiet indgik der thoraxkirurgiske patienter med behov for intensiv behandling i mere end fem dage. I et efterfølgende studie publiceret i 2006 blev der påvist samme gunstige effekt hos kritisk syge medicinske patienter [10]. Resultaterne har efterfølgende været genstand for megen

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

diskussion og talrige opfølgende kliniske og eksperimentelle studier. Det er stadig uafklaret, om den gunstige effekt kan tilskrives insulins anabole og antiinflammatoriske effekter, eller den kan tilskrives effekten af normoglykæmi/fravær af hyperglykæmi.

De opsigtsvækkende resultater fra *van den Berghe's* studier har ændret klinisk praksis omkring blodsukkerkontrol hos intensivpatienter. Hvor højt blodsukker tidligere blev betragtet som et fysiologisk gavnligt stressrespons, er holdningen i dag, at hyperglykæmi er skadeligt, og blodsukkeret skal reguleres ned til et niveau lige over fasteværdierne.

For kritisk syge børn foreligger der endnu ikke tilsvarende undersøgelser vedr. intensiv glukosekontrol. Generelt skal det nævnes, at børn er i højere risiko for at få hypoglykæmi, når de er afhængige af intravenøse væsker.

### Sammenfattende

Patogenesen og patofysiologien bag SIRS, sepsis, svær sepsis og septisk shock er, uanset udløsende årsag, præget af et stereotypt inflammatorisk respons, som i udtalt form har vidtrækkende konsekvenser på vitale organer som hjertet, lungerne, leveren, centralnervesystemet og nyrerne. Siden 2001 er der introduceret nye immunmodulerende behandlinger og behandlingsstrategier med dokumenteret gunstig effekt på overlevelsen hos de mest syge patienter. Målrettet behandling i form af tidlig diagnostik, hæmodynamisk optimering, fokus-

sanering og tidlig adækvat antibiotikabehandling må stadig anses for at være af den største betydning.

Korrespondance: *Jeppe Sylvest Nielsen*, Anæstesiologisk-intensiv Afdeling, Århus Universitetshospital, DK-8000 Århus C. E-mail: sylvest@ki.au.dk

Antaget: 6. november 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

### Litteratur

1. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34:344-53.
2. Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101:1644-55.
3. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000; 342:1301-8.
4. 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.
5. Sprung CL, Caralis PV, Marcial EH et al. The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock. *N Engl J Med* 1984;311:1137-43.
6. Annane D, Sebille V, Charpentier C et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock 1. *JAMA* 2002;288:862-71.
7. Hildebrandt T, Mansour M, Al SR. The use of steroids in children with septicemia: review of the literature and assessment of current practice in PICUs in the UK. *Paediatr Anaesth* 2005;15:358-65.
8. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
9. Van den BG, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
10. Van den BG, Wilmer A, Hermans G et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-61.

## Måling af intraabdominalt tryk og abdominalt kompartmentsyndrom på kirurgiske og intensiv terapi-afdelinger

Reservelæge Morten Egede Sonne,  
afdelingslæge Jens G. Hillingsø, afdelingslæge Søren Hestad,  
overlæge Lars Bo Svendsen & overlæge Kristian Antonsen

Nordsjællands Hospital, Hillerød, Anæstesiologisk Enhed, og  
Rigshospitalet, Abdominalcentret, Kirurgisk Afdeling C

### Resume

**Introduktion:** Der har i de senere år været tiltagende fokus på de patofysiologiske fænomener intraabdominal hypertension (IAH) og abdominalt kompartmentsyndrom (ACS). I udenlandske undersøgelser har man påvist betydelige nationale forskelle i tolkningen af de to fænomener. Med denne spørgeskemaundersøgelse ønsker vi at kortlægge, hvilke patientgrupper der undersøges for IAH og ACS, og hvordan disse tilstande undersøges og behandles på kirurgiske afdelinger (KA) og intensiv terapi-afdelinger (ITA) i Danmark.

**Materiale og metoder:** Et spørgeskema blev sendt til samtlige relevante KA og ITA i Danmark.

**Resultater:** 81% af de adspurgte afdelinger besvarede spørgeskemaet. På 74% af ITA og 31% af KA målte man IAP. 100% brugte blæretryksmåling som målemetode. De internationale retningslinjer blev fulgt af 11% af KA og 18% af ITA, mht. hvor ofte intraabdominalt tryk (IAP) blev målt og 44%/32% mht. ved hvilket IAP-niveau kirurgisk intervention skal overvejes. På 78% af de KA og 79% af de ITA, hvor man målte IAP, havde man eksplorativ laparotomi som behandlingsmulighed. Der var både blandt KA og ITA store forskelle med hensyn til, hvilke patientgrupper der fik målt IAP.

**Konklusion:** Med baggrund i undersøgelsens resultater forekommer det hensigtsmæssigt, hvis tværfaglige nationale retningslinjer kunne udarbejdes. Disse retningslinjer kunne bidrage til en mere ensartet vurdering og behandling af patienter med formodet eller bekræftet IAH eller ACS.