

Svær sepsis og septisk shock

Else Tønnesen & Kim Larsen

Det septiske kontinuum dækker over syndromerne: sepsis, svær sepsis og septisk shock. Siden 1992 har der været international konsensus om definitionerne, som senest er modificeret i 2003 og 2012 [1-3]. Det definitoriske apparat giver mulighed for fortolkning, og der findes en række tilpassede definitioner både nationalt og internationalt. Inddeling af patienter med sepsis i de tre kategorier er ikke alene vigtigt i det kliniske arbejde, men er også et meget vigtigt redskab i forskning inden for intensiv terapi.

DIAGNOSTIK

Sepsis defineres som tilstedeværelse (sandsynlig eller dokumenteret) af en infektion med påvirket almentilstand i form af feber, takykardi og takypnø. En række biokemiske variable som leukocytaltallet indgår også i de diagnostiske kriterier [3] (Tabel 1). Personer med almindelige infektionssygdomme som influenza opfylder let kriterierne for sepsis.

Sepsis kan progredierte til svær sepsis, som er defineret ved sepsis plus hypoperfusion eller dysfunktion af mindst et organsystem. Kriterierne er baseret på en række biokemiske parametre, som repræsenterer forskellige organsystemer såsom nyrer, lunger og lever (Tabel 2).

Septisk shock defineres som sepsisinduceret hypotension, som ikke retter sig ved »adækvat« væskeindgift [3]. Sepsisinduceret hypotension er defineret ved akut cirkulatorisk svigt med systolisk blodtryk < 90 mmHg, middel arterielt tryk < 70 mmHg eller vedvarende reduktion i systolisk blodtryk > 40 mmHg fra *baseline*. I praksis kunne »adækvat« væskeindgift være 30 ml/kg krystalloider givet inden for to timer. Behov for vasopressor/inotropi efter væskeindgift vil også udløse diagnosen septisk shock.

I praksis behandles de fleste patienter med septisk shock på intensivafdelinger under invasiv monitoring og organunderstøttende terapi.

PRÆVALENS OG MORTALITET

Der er vanskeligt at angive en nøjagtig prævalens. Den afhænger af, om man taler om sepsis, svær sepsis eller septisk shock. Dertil kommer, at patientpopulationen er heterogen og omfatter både medicinske og kirurgiske patienter samt traumepatienter. Mortaliteten af septiske tilstande afhænger foruden grundsygdommen af en række faktorer såsom alder, komorbi-

ditet, sværhedsgraden af organdysfunktion, agens og infektionsfokus. I et europæisk observationelt multicenterkohortestudie fandt man hos voksne intensivpatienter en sepsisprævalens på over 35%. Mortaliteten af sepsis var på intensivafdeling 27% stigende til 32% og 54% hos patienter med henholdsvis svær sepsis og septisk shock [4].

PATOFYSIOLOGISKE MEKANISMER

Sepsis, svær sepsis og septisk shock er uanset de udløsende mikroorganismer (bakterier, svampe eller virus) karakteriseret ved et systemisk inflammatorisk respons, som i udtalt form har vidtrækkende konsekvenser på vitale organer som hjerte, hjerne, lunger, lever og nyrer. Aktivering af karrenes endotelceller medfører kapillærlækage (»utætte kar«), som i svære tilfælde medfører hypovolæmi og shock [5].

EVIDENSBASEREDE BEHANDLINGER

Behandlingen af svær sepsis og septisk shock er kun i beskeden grad evidensbaseret. Et væsentligt problem er, at patientpopulationen er så heterogen, selv om den opfylder kriterierne for sepsis, svær sepsis eller septisk shock. Patienterne har ofte betydelig komorbiditet, som sammen med forudgående medicinsk og kirurgisk behandling og stor aldersspredning medvirker til, at det er svært at dokumentere evidens for gunstig effekt af givne behandlinger.

Mange års sepsisforskning har ikke indfriet forventningerne til de mange lægemidler og andre interventioner, der er afprøvet i en lang række randomiserede studier, hvor primære endepunkter har været overlevelse [6]. Resultater fra prækliniske studier,



STATUSARTIKEL

Anæstesiologisk
Afdeling, Aarhus
Universitetshospital

Ugeskr Læger
2014;176:V03130200



FAKTABOKS

Svær sepsis og septisk shock er syndromer, som er forbundet med høj mortalitet.

Diagnosen svær sepsis og septisk shock stilles ud fra det kliniske billede sammenholdt med resultaterne fra enkelte laboratorieprøver.

Timing spiller en afgørende rolle for behandlingen.

Behandlingen er baseret på internationalt etablerede kliniske retningslinjer.

Vigtigst for behandlingen er tidlig diagnostik, tidlig administration af adækvat antibiotikum, revertering af det cirkulatoriske shock og fokussanering.

TABEL 1

Diagnostiske kriterier for sepsis ifølge Surviving Sepsis Campaign Guidelines. Infektion, dokumenteret eller mistænkt og to eller flere variable i tabellen.

Generelle variable

Feber ($> 38,3$ °C) eller hypotermi (< 36 °C)
Hjertefrekvens > 90 /min
Takyknø
Ændret mental status
Signifikante ødemer eller positiv væskebalance (> 20 ml/kg/24 t.)
Hyperglykæmi (blodsukkerkoncentration $> 7,7$ mmol/l hos ikkediabetikere)

Inflammatoriske variable

Leukocytose (leukocytkoncentration $> 12 \times 10^9$ /l)
Leukopeni (leukocytkoncentration $< 4 \times 10^9$ /l)
Normal leukocytkoncentration med $> 10\%$ umodne celler
Plasma-CRP-koncentration > 2 SD over normalværdi
Plasma-procalcitoninkoncentration > 2 SD over normalværdi

Hæmodynamiske variable

Sepsisinduceret hypotension (SBT < 90 mmHg, MAP < 70 mmHg eller reduktion i SBT > 40 mmHg fra *baseline*)

Organdysfunktionsvariable

Arteriel hypoksæmi ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mmHg)
Akut oliguri (diurese $< 0,5$ ml/kg/t. i ≥ 2 t. trods adækvat væskeindgift)
Kreatininkoncentrationstigning $> 44,2$ $\mu\text{mol/l}$
Koagulationsforstyrrelser (INR $> 1,5$ eller aPTT > 60 s)
Ileus (manglende tarmlyde)
Trombocytopeni (trombocytkoncentration $< 100 \times 10^9$ /l)
Hyperbilirubinæmi (plasmatalbilirubinkoncentration > 70 $\mu\text{mol/l}$)

Vævsperfusionsvariabel

Laktatkoncentration > 1 mmol/l

aPPT = aktiveret partiel tromboplastintid; CRP = C-reaktivt protein; FiO_2 = *fractional inspired oxygen concentration*; INR = *international normalized ratio*; MAP = middelblodtryk; PaO_2 = arteriel iltension; SBT = systolisk blodtryk; SD = standardafvigelse.

specielt med anvendelse af store dyr som modeller, hvilket er sidste trin før klinisk afprøvning, har også været skuffende [7]. Hundredvis af biologiske interventioner af svær sepsis og septisk shock har vist sig at være effektive i smådyrmodeller (gnavere), men man har ikke kunnet reproducere effekterne i stordyrmodeller eller hos patienter. Tværtimod har en række interventioner haft skadelige effekter, når de blev testet hos store dyr. Den eksperimentelle forskning har således vist, at en intervention altid skal testes i stordyrmodeller før klinisk afprøvning.

I et systematisk review, der er fra 2008 [6] og omfattede klinisk kontrollerede multicenterstudier med mortalitet som primær endepunkt, og hvor man inkluderede studier med > 50 intensivpatienter, blev der identificeret 72 studier. Af disse kunne der i ti på-

TABEL 2

Diagnostiske kriterier for svær^a sepsis ifølge Surviving Sepsis Campaign Guidelines.

Sepsisinduceret hypotension

Laktatkoncentration $>$ normalområdet

Diureser $< 0,5$ ml/kg/t. i > 2 t. trods adækvat væskeindgift

Akut lungeskade med $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ mmHg uden pneumoni som infektionsfokus

Akut lungeskade med $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mmHg med pneumoni som infektionsfokus

Kreatininkoncentration $> 176,8$ $\mu\text{mol/l}$

Bilirubinkoncentration > 34 $\mu\text{mol/l}$

Trombocytkoncentration $< 100 \times 10^9$ /l

Koagulopati (INR $> 1,5$)

FiO_2 = *fractional inspired oxygen concentration*; INR = *international normalized ratio*; MAP = middelblodtryk; PaO_2 = arteriel iltension. a) Sepsisinduceret vævs hypoperfusion eller organdysfunktion (tabelens ændringer er infektionsudløste).

TABEL 3

Resumé af behandling af patienter med svær sepsis/septisk shock baseret på Surviving Sepsis Campaign Guidelines [3].

Hvis patienten har sepsisinduceret hypotension eller har laktatkoncentration > 4 mmol/l, påbegyndes straks væskeresuscitation med krystalloider

Syntetiske kolloider baseret på stivelse må ikke anvendes

Ved behov for store mængder væske kan supplement med humant albumin overvejes

Bloddyrkning forud antibiotikabehandling

Administration af bredspektrede antibiotika inden for 1 t. efter diagnosen er stillet

Noradrenalin er førstevalg som vasopressor, evt. suppleret med adrenalin ved behov

Undgå brug af kortikosteroider såfremt kredsløbet kan genoprettes med væske og vasopressorer

Hæmoglobinkoncentration $> 4,5$ mmol/l

Lungeprotektiv ventilation ved respiratorbehandling

Minimalt brug af periodisk bolussedation eller kontinuerlig infusion af sedativer

Undgå neuromuskulære blokerende stoffer

Oprethold blodsukkerkoncentration < 10 mmol/l

Dyb venetrombose-profylakse

Stressulcusprofylakse til patienter med risikofaktorer for blødning^a

Oral eller hvis nødvendigt enteral ernæring efter 2 døgn med i.v.-glukose

a) I de første guidelines anbefalede man ulcusprofylakse til samtlige septiske patienter. Evidensen bag rekkommandationen var tvivlsom/svag, og i dag rekkommanderer man kun stressulcusprofylakse til patienter med risiko for blødning.

vises en gunstig effekt på overlevelsen, mens interventionen øgede mortaliteten i syv studier. I de resterende 55 var der ingen effekt.

Af de afprøvede interventioner i de ti studier, hvor man fandt gunstig effekt, er det kun ganske få, der er blevet implementeret i klinisk praksis, fordi man i efterfølgende studier ikke har kunnet bekræfte de positive resultater. Dette gælder f.eks. behandling med aktiveret protein-C til patienter med svær sepsis eller septisk shock [8]. Den gunstige effekt på overlevelsen af lavdosisglukokortikoider til samme type patienter kunne heller ikke reproducere [9]. Stram blodsukkerkontrol (intensiv insulinterapi) reducerede mortaliteten i to store monocenterstudier fra 2001 [10] og 2006 [11], men resultaterne kunne ikke reproducere i efterfølgende multicenterstudier. I stedet har studierne vist øget forekomst af svær hypoglykæmi [12].

Interventioner med skadelige effekter i form af øget mortalitet hos patienter med svær sepsis og septisk shock omfatter brug af en række antiinflammatoriske stoffer som højdosis glukokortikoider, højdosis væksthormon, nitrogenoxidsyntese inhibitorer, antitumornekrosefaktor- α og ventilation med høje tidalvolumina [6].

Forskning i kritisk sygdom har således af mange forskellige grunde haft svære vilkår. Alligevel er der grund til optimisme, da der inden for de seneste år er gennemført store lægeinitierede studier, hvor en ændret tilgang til allerede etablerede behandlingsprincipper i intensiv terapi er blevet afprøvet, og resultaterne af studierne har ændret praksis. Her har danske forskere gjort en stor indsats. Man har undersøgt værdien af procalcitonin som infektionsmarkør [13], ikkesedation af intensivpatienter [14] og væskebehandling med syntetiske kolloider versus krystalloider [15].

BEHANDLING AF SVÆR SEPSIS OG SEPTISK SHOCK

Selv om intensiv terapi generelt er baseret på sparsom evidens, findes der internationalt veletablerede kliniske retningslinjer for behandling af kritisk syge septiske patienter. Arbejdet med at udforme disse retningslinjer blev initieret som led i en international Surviving Sepsis Campaign [3], som initialt, men ikke længere er industrisponsoreret.

Surviving Sepsis Campaign er et globalt, tværfagligt initiativ, hvis formål er at øge fokus på patienter med sepsis og udforme kliniske retningslinjer og redskaber til at implementere disse. Det overordnede mål var at reducere mortaliteten af svær sepsis og septisk shock med 25% i kampagneperioden 2004-2009. Mortaliteten er gennem årene faldet for både sepsis, svær sepsis og septisk shock [3]. Dette fald kan dog ikke med sikkerhed henføres til sepsiskampagnen, da der mangler regelrette kontrolgrupper. Man har i stedet brugt historiske kontrolgrupper.



Behandling af en patient med septisk shock foregår på en intensivafdeling og er på alle måder resursekrævende.

Behandlingen af svær sepsis og septisk shock er således i dag baseret på disse internationale kliniske retningslinjer, som senest blev opdateret i 2012 [3]. De er udarbejdet af en international konsensuskomite bestående af 68 eksperter fra 30 internationale organisationer/videnskabelige selskaber. Anbefalingerne, som er udarbejdet på basis af den foreliggende litteratur, grad af evidens og konsensus blandt eksperterne, repræsenterer bedste praksis og ikke blot standardbehandling. Rekommandationerne er graderet på basis af kvaliteten af den foreliggende evidens (A, B, C og D) hvor A er højest og D lavest. Styrken af rekommandationer angives endvidere som stærk [1] eller svag [2]. Generelt er intensivterapi karakteriseret ved lav grad af evidens, dette gælder også for behandling af patienter med sepsis. Surviving Sepsis Campaign Guidelines (**Tabel 3**) er kun i beskeden grad evidensbaseret, men kampagnen har bidraget til, at der er kommet øget opmærksomhed på patienter med sepsis. Tidlig opsporing af sepsis og tidlig indsættende behandling er afgørende for prognosen.

Foruden de diagnostiske kriterier og behandlingsanvisninger beskrives der i Surviving Sepsis Campaign Guidelines en »behandlingspakke« med en række procesindikatorer. I den opdaterede version består denne pakke (Surviving Sepsis Campaign Care Bundles) af syv elementer, som skal være opfyldt inden for henholdsvis tre og seks timer. Denne pakke ses i **Tabel 4**. I december 2012 introducerede Patientsikkert Sygehus i regi af Dansk Selskab for Patientsikkerhed en ny »sepsispakke« som supplement til de eksisterende kliniske retningslinjer. I den nye pakke er der særlig fokus på tidlig opsporing af sepsis på sengeafdelinger for dermed at sikre effektiv



TABEL 4

Surviving Sepsis Campaign Care Bundles (2012).

Skal være gennemført inden for 3 t.

Laktatkoncentrationsmåling
 Bloddyrkning forud for antibiotikabehandling
 Administration af bredspektrede antibiotika
 Administration af krystalloider 30/ml/kg hvis laktatkoncentration \geq 4 mmol/l eller sepsisinduceret hypotension^a

Skal være gennemført inden for 6 t.

Ved persisterende hypotension trods væskeresuscitation anvend vasopressor til at opnå MAP \geq 65 mmHg
 Ved persisterende hypotension trods væskeresuscitation eller første laktatværdi $>$ 4 mmol/l:
 Mål CVP^b
 Mål ScvO₂^b
 Følg laktatkoncentration hvis første måling viste forhøjet værdi

CVP = centralt venøst tryk; MAP = middelblodtryk; SBT = systolisk blodtryk; ScvO₂ = central venøs ilt saturation.

- a) Sepsisinduceret hypotension: SBT $<$ 90 mmHg eller reduktion i SBT $>$ 40 mmHg fra udgangspunkt uden anden årsag til hypotension
 b) Mål for resuscitationen er CVP \geq 8 mmHg, ScvO₂ \geq 70% og normalisering af laktatkoncentration.

behandling af patienter, som er i risiko for at få livstruende infektioner [16]. Ligesom ved en række andre akutte tilstande som akut myokardieinfarkt, apopleksi og multitraumer spiller timing en afgørende rolle for effekten af behandlingen. Septiske patienterne har ofte et hurtigt sygdomsforløb, der resulterer i organ dysfunktion og i værste fald septisk shock. Patienter med sepsis bør derfor behandles aggressivt og uden forsinkelse. Det er vigtigt, at den modtagende læge er opmærksom på kriterierne for sepsis, svær sepsis og septisk shock. Det er lige så vigtigt, at man uden for intensivafdelingen har et højt beredskab til diagnosticering af svær sepsis og septisk shock. Behandlingen skal påbegyndes så hurtigt som muligt, uanset om patienten er i akutmodtagelsen eller på en sengeafdeling. Første tiltag er ilttilskud, væske i form af krystalloider og – efter dyrkning fra blod og andre relevante medier som spinalvæske, urin og pleuravæske – antibiotikabehandling.

DANSK INTENSIV DATABASE

Dansk Intensiv database (DID) blev etableret i 2007, og med den er det blevet muligt at monitorere forekomsten og resultaterne af intensiv terapi [17]. Den 1. april 2013 påbegynder man registrering i DID af diagnosen septisk shock hos intensivpatienter. Denne registrering vil kunne bidrage med information om forekomst og prognose af septisk shock hos denne patientgruppe. Med tiden vil registreringen også give værdifuld information om, hvorvidt behandlingen af

disse patienter lever op til de internationale anbefalinger, og dermed information om behandlingens kvalitet.

KONKLUSION

Behandling af patienter med svær sepsis og septisk shock følger protokollerede internationale kliniske retningslinjer. Timing spiller en afgørende rolle. Diagnostik og behandling skal iværksættes akut, og målet er at opretholde og understøtte svigtende organfunktioner, samtidig med at man lokaliserer, identificerer og eliminerer det infektiøse fokus.

KORRESPONDANCE: Else Tønnesen, Anæstesiologisk Afdeling, Aarhus Universitets-hospital, Nørrebrogade 44, 8000 Aarhus C. E-mail: elsetoen@rm.dk

ANTAGET: 30. maj 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 12. august 2013

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

LITTERATUR

- Bone RC, Balk RA, Cera 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.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-6.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41:580-637.
- 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.
- Toft P, Tønnesen E. Immune-modulating interventions in critically ill patients: pharmacological options. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2011;4:489-99.
- Ospina-Tascon GA, Büchele GL, Vincent JL. Multicenter, randomized, controlled trial evaluating mortality in intensive care: doomed to fail? *Crit Care Med* 2008;36:1311-22.
- Dyson A, Singer M. Animal models of sepsis: why does preclinical efficacy fail to translate to the clinical setting? *Crit Care Med* 2009;37:S30-S37.
- Ranieri MV, Thomson BT, Barie PS et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med* 2012;366:2055-64.
- Sprung CL, Annane D, Keh D et al. CORTICUS study group: hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:111-24.
- van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;349:1359-67.
- van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-61.
- The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97.
- Jensen JU, Hein L, Lundgren B et al. Procalcitonin-guided intervention against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. *Crit Care Med* 2011;39:2048-58.
- Strøm T, Martinussen T, Toft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation. *Lancet* 2010;375:475-80.
- 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.
- www.patientsikkertsgygehus/pakker/alle-pakker/sepsis/sepsispakken.aspx (3. juli 2013).
- Christiansen CF, Rønholm E. Dansk Intensiv Database. *Ugeskr Læger* 2012;174:2544.