



UPPSALA
UNIVERSITET



AKADEMISKA
SJUKHUSET

Sepsis

-

Fall och diskussion



Infektionsläkarföreningens fortbildningsmöte
Mariefred 26-27 april 2010
Mia Furebring

Fall 2

68-årig kvinna som tidigare op höftprotes hö och har hypertoni men som i övrigt är väs frisk. Rökare.

Söker initialt på VC den 22/6 pga några dagars smärtor i vä höft. LPK 14,9 och insättes på Diklofenak.

25/6 till akutmottagningen pga fortsatta smärtor.

Status ua frånsatt smärta vid rotation och palpömheter ner mot trochanterområdet + proximalt över låret.

Diagnos: trochanterit

Är den 26/6 på akutmottagningen men vänder hem pga för långa köer.

Fall 2

Till akutmottagningen den 28/6 pga fortsatta smärtor och nu även feber.

Status kl 11.10:

Gott och opåverkad.

Vä lår påtagligt större än hö, ökad kärlteckning. Värmeökning lateralt, hård i konsistensen. Kraftig smärta vid rotation, ua vid flektion.

Remitteras över till medicin under frågeställning bäckentrombos.

Annan bedömning?

Fall 2

Prover tagna 13.42:

CRP 451

Hb 112

LPK 9,1

TPK 413

PK 1,1

D-dimerer 6,2

Kreatinin 179

Stödjer bäckentrombosmisstanken?

Fall 2

Övertas från ortopeden till medicin: "är något hypoton"

KI 15.45

BT 101/41, puls 97

Saturation 91% på luft

Temp 36,5

KI 16.15

BT 89/41

KI 18

Börjar tala sluddrigt. Behandlande läkare vidtalas.

1000 ml Ringer-Acetat ordineras.

Fall 2

KI 18.50.

Blir blåmarmorerad. AF 36. Sat 78%, puls 110.

Klagar över buksmärtor.

Ges 10 l syrgas på mask.

Försök till artärgas x flera.

Bladderscan >400 ml urin. KAD sätts.

KI 19

Kap Hb=138

Kirurg anländer. Tarmischemi?

Fall 2

Åtgärd ?

Fall 2

KI 19.15 till rtg för CT buk och thorax.

KI 20.30

Första litern Ringer-Acetat har gått in – ny sätts.

AF 40.

Pga andningspåverkan larmas CIVA.

Fall 2

KI 20.45 till CIVA.

Ej mätbart BT, puls 110 och AF 35, sat 94% med 60 % mask.
Temp 34,7.

Artärgas:

pH 6,84, pCO₂ 6,8, BE -22, laktat 19, HCO₃ 7, pO₂ 9,6

Val av antibiotika?

Fall 2

Genomodlas och insättes på Tienam.

Diagnos? CT ger ingen förklaring. Sepsis utgången ifrån buken?

Till op.

Fall 2

KI 21.22

Hb 99 (120)

LPK 10,4 (9,1)

TPK 294 (413)

PK 1,5 (1,1)

APT-tid 73, fibrinogen 6,1, AT III 0,44

D-dimerer 13,8 (6,2)

kreatinin 254 (179)

Bil 25, ALP 2,8, ALAT 3,85, LD 18,6

På väg till op kraftig progress av svullnad vä skinka och lår.
På CT i området ses en mjukdelssvullnad – hematom?

Fall 2

På op: oment är grådaskigt och missfärgat, illaluktande buk-
vätska. Cekum gangränös men ingen perforation.
Hö-sidig hemikolektomi.

Ortopedbakjour och rtg-jour kontaktas angående svullnaden
lår och skinka.
Hematom? (Hb 70). Embolisering till muskelkompartiment?

Fall 2

Tas åter till CIVA för stabilisering.

Fortsätter med dobutamin och lägger till noradrenalin.

KI 04.23

Myoglobin 200 000

CK 141

KI 05.28

Ssk-ant: vä höft är stenhård och det har svullnat på sig ned mot knät och upp mot armhålan. Blåsor har bildats i huden.

Åtgärd?

Fall 2

Dag 2 Kl 8.00

Plastikkirurg tillkallas.

Pat är då cirkulatoriskt och respiratoriskt instabil. Höga doser noradrenalin och dobutamin. 60% syrgas. Anurisk.

Status vä ben:

Blåsbildning, hemorragier, petekier och blåmissfärgad hud.

Ödematöst och indurerat ben.

Blåspiration: pos snabbtest för grupp A streptokocker.

Åtgärder nu?





Fall 2

Pat får på väg in till operation 35 g Gammagard och på operation ytterligare 35 g.

Ny operation:

Excision av hud, subcutant fett och fascia på bålen framtill och i båda flankerna (motsvarande 20% av kroppsytan).

Glutealpartiet vä helt nekrotiskt utan tecken till levande muskulatur. Görs vä-sidig höftledsartikulation.

IVIG vid sepsis?

Cochrane 2002

Signifikant reducerad mortalitet vid IVIG-behandling av sepsispatienter.

Här är hälften av patienterna i neonatalstudier och de flesta övriga postoperativ sepsis. Ingen studie mer än 30 pat och blandat polyklonal IVIG, IgM-berikade preparationer och HA-IA-studien!

IVIG vid sepsis?

Turgeon et al Ann Intern Med 2007 (Metaanalys)

n=20 studier, 2 621 pat med sepsis, svår sepsis el septisk chock
Polyklonalt IVIG

IVIG \Rightarrow ökad överlevnad RR 0,74 (95% CI 0,62-0,89)
bäst effekt om svår sepsis eller septisk chock, dos \geq 1 g/kg
och behandling >2 dagar

Kreymann et al Crit Care Med 2007 (Metaanalys)

n=27, 2 202 pat varav 1 492 vuxna med sepsis eller septisk
chock. RR 0,79 (95% CI 0,69-0,90).

Bäst effekt om IgGAM.

Neonatal: RR 0,56 (95% CI 0,42-0,74)

IVIG vid sepsis?

Werdan et al Crit Care Med 2007 (SBITS study)

Randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multicenter

n=624 med svår sepsis/septisk chock

Sepsisscore 12-27 + APACHE II-score 20-35

IVIG 600 mg/kg dag 0 och 300 mg/kg dag 1

28-dagars mortalitet 39% vs 37% (NS).

Ej heller skillnad i 7-dagars mortalitet, lungfunktion dag 4 eller IL-6 och TNF-R nivå.

IgM-berikade preparationer?

Pentaglobulin IgG 38 g/l, IgM 6 g/l, IgA 6 g/l
(jfr konventionella > 96% IgG)

Mer fysiologiska? Jfr human plasma

Varför IgM?

- huvudkomponent i primära ak-svaret
- högre toxinneutraliserande förmåga än IgG
- högre bakterieagglutinerande förmåga än IgG

IgM-berikade har visats ha en mer effektiv SpeA-neutraliserande förmåga än rent IgM och IgA (Norrby-Teglund 2000).

Inget preparat tillgängligt i Sverige – nya studier krävs.

IVIG vid GAS-infektion

Kaul et al Clin Infect Dis 1999

Observationsstudie med polyklonalt IVIG reducerade mortalitet jämfört med historiska kontroller.

Darenberg Clin Infect Dis 2003

Multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad
Planerat inklusion av 120 pat (1:1) men bröts i förtid 2001
pga för långsam patientrekrytering.

IVIG n=10 och placebo n=11.

Mortalitet 3,6 ggr högre i placebo men inte signifikant skillnad.
Signifikant lägre SOFA-score (Sequential Organ Failure Assessment) dag 2 och 3 samt signifikant ökning av plasma-neutraliserande förmåga mot superantigener i behandlingsgruppen

IVIIG vid nekrotiserande fasciit utan toxic shock?

Nej!

Djurförsök har visat effekt vid toxic shock men i samma modell ingen effekt om endast nekrotiserande fasciit.

Klindamycin

- minskad toxinfrisättning
- effekt på bakterier i vilofas

Djurstudier har visat förbättrat outcome vid kombinationsbehandling med Bensylpc jämfört med singelbehandling med Bensylpc.

Gäller nekrotiserande fasciit och toxic shock men ej vid erysipelas.

Fall 2

Dag 3

Har inte skett någon ytterligare progress i hud eller mjukdelar.

Second look i buken ua. Buken sluts.

Växt av β -hemolyserande streptokocker grupp A i blod, sår och bukvätska.

Byte av antibiotika?

Fall 2

Dag 4

Hud och mjukdelar stabilt. Täcks med donorhud.

Dag 7

Stabil i cirk utan inotropa läkemedel. CVVHD.

CRP 79.

Dalacin sätts ut.

Dag 8

Extuberas.

Fall 2

Dag 9-10

Stigande CRP.

VAC-behandling på buksår.

Dag 15

Septisk med volymsbehov och noradrenalin. Påverkade koagulationsprover.

Vad gör man nu?

Fall 2

Pat får Vancocin och Diflucan samt en dos Gensumycin.
Steroider återinsätts i form av Solu-Cortef 50 mg x 4.

Dag 17

Nyttillkommet lunginfiltrat. Alltmer respiratorisk påverkan och trots byte från CPAP till BiPAP retinerar patienten CO₂ och intuberas på em.

Åtgärd?

Fall 2

Pat får tillägg av Ciproxin iv. Bronkoskoperas.

Dag 20

Sårodlingar visar KNS och candida albicans. Växt av candida i trachealsekret och urin. Ingen växt i blododlingar. Legionella antigen neg, PCR neg.

Mer stabil. Delhudstransplantation. CRP ligger kvar mellan 100-150.

Behandling med Tienam, Ciproxin, Vancocin och Diflucan.

Kan man sätta ut något?

Candidapneumoni – finns det?

1587 IVA-pat i prospektiv studie

301 dog

232 obducerades varav 135 hade pneumoni

77 hade luftvägsodlingar med candida inom 2 v före döden
och 58 hade neg odlingar

Histologiskt inga tecken till svamp-infektion i lungan hos
någon patient

Meersseman et al Int Care Med 2009

Procalcitonin för att korta behandlingstid

Nobre et al Am J Resp Crit Care Med 2008

Randomiserad kontrollerad öppen singel center

Pat med misstänkt svår sepsis eller septisk chock

PCT styrde behandlingstid i interventionsgruppen och i kontrollgruppen fick behandling styrd av kliniker enligt empiriska regler.

PCT: antibiotikabehandling avslutades när PCT sjunkit med 90% från ursprungsvärdet (men inte före dag 3 om $PCT < 1 \mu\text{g/l}$ eller dag 5 om $PCT \geq 1 \mu\text{g/l}$).

Procalcitonin för att korta behandlingstid forts

Nobre et al Am J Resp Crit Care Med 2008

Resultat (n=68)

PCT-gruppen hade 4 dagar kortare behandlingstid (median 6 respektive 10 dagar) och signifikant färre dagar med antibiotikabehandling under vårdtiden.

Återfall i primärinfektionen sågs hos 1 patient i vardera gruppen.

Procalcitonin för att minska antibiotikabehandling på intensivvårdsavdelning

Bernard et al, Lancet 2010

8 intensivvårdsavdelningar i Frankrike

Prospektiv, open-label

Inklusionskriterie: Svårt sjuka patienter >18 år med misstänkt bakteriell infektion

Exklusionskriterier:

- antibiotikabehandling >24 tim före
- förväntad IVA-vård <3 d
- SAPSII >65
- förväntad långtidsbehandling med antibiotika
- neutropeni

Procalcitonin för att minska antibiotikabehandling på intensivvårdsavdelning

Bernard et al, Lancet 2010

Procalcitonin-grupp n=307, kontrollgrupp n=314

Procalcitonin-grupp: Antibiotika in om PCT $\geq 0,5$ mg/l
Antibiotika ut om PCT har sjunkit $>80\%$
alt $<0,5$ mg/l

Kontrollgrupp: Antibiotikabehandling enligt gällande rekommendationer/guidelines

Procalcitonin för att minska antibiotikabehandling på intensivvårdsavdelning

Bernard et al, Lancet 2010

Resultat

	PCT	Kontroll
Antibiotikafria dagar totalt	14,3	11,6
Första antibiotikabehandlingens längd i dagar	6,1	9,9
Mortalitet dag 28	21,2%	20,4%
Mortalitet dag 60	30,0%	26,1%

Procalcitonin för att minska antibiotikabehandling på intensivvårdsavdelning

Bernard et al, Lancet 2010

MEN....

- 53% av patienterna i PCT-gruppen fick ej behandling enligt algoritm
- 10% kirurgiska patienter
- relaps eller superinfektion baserades på mikrobiologiska kriterier och om patienten inte var kvar på IVA gjordes ej detta – underskattning?

Fall 2

Dag 22

CRP stiger till 250. Buken helt tyst. Kvar i resp. Kräver fortfarande noradrenalin och en del volym. Cvvhd.

Åtgärd?

Fall 2

Genomodlas. Ciproxin, Tienam och Diflucan sätts ut.

Får Tazocin och Cancidas, har Vancocin kvar.

CT buk visar misstanke om abscess och vätska i buken.

Bedöms ej vara i operabelt skick: dräneras på grumlig vätska.

Tarmperforation?

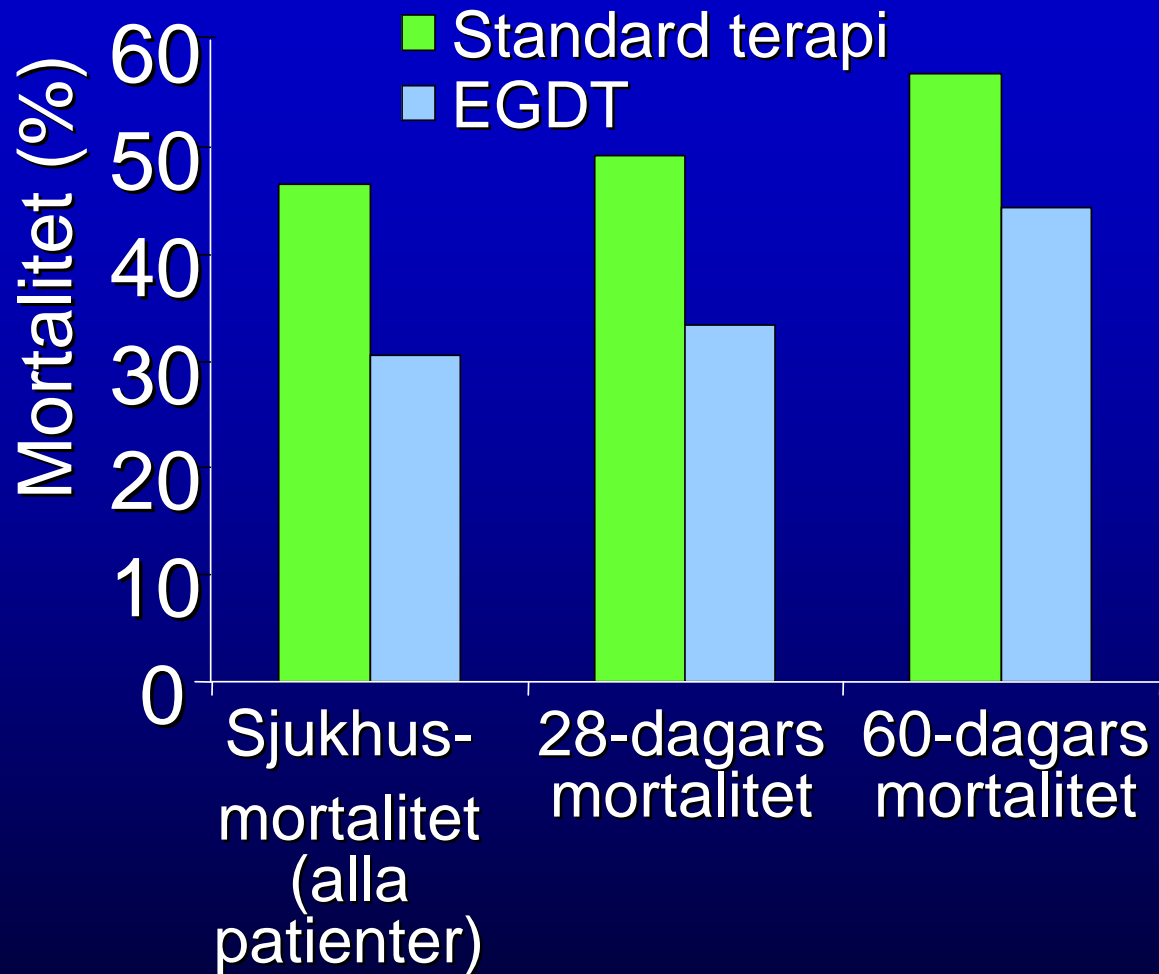


Fall 2

Patienten utvecklar alltmer multiorgansvikt och behandlingen anses utsiktslös dag 36. All aktiv behandling sätts ut. Avlider dag 43.

Obduktion visar tunntarmsperforation.
Dödsorsak multiorgansvikt efter septisk chock med nekrotiserande fasciit.

“Early Goal-Directed Therapy”



NNT för att förhindra ett dödfall = 6-8

“Early Goal-Directed Therapy”

Mål inom 6 timmar

- CVP 8-12 mm Hg
- MAP \geq 65 mm Hg
- Urinproduktion \geq 0,5 ml/kg och h
- Centralvenös saturation >70%

om ej uppnått saturation trots CVP 8-12:

- E-konc till EVF >30%
- dobutamin



Surviving Sepsis Campaign

Guidelines för handläggning av svår sepsis/septisk chock

Ett globalt program för att sänka mortaliteten vid svår
sepsis

Dellinger, Crit Care Med 2004

Dellinger, Crit Care Med 2008

Immunmodulerande behandling vid sepsis – makrolider?

Giamarellos-Bourboulis et al Int J Antimicrobial Agents 2008

n=200 med VAP och sepsis

Clarithromycin 1g x1 iv i 3 dagar vs placebo

Resultat: Claritromycingruppen hade

- tidigare "resolution" av VAP (10 vs 15,5 d)
- tidigare extubering (16 vs 22,5 d)
- lägre risk av dö i septisk chock och MODS
(OR 3,78 vs 19)

Immunmodulerande behandling vid sepsis – makrolider?

Martin-Loeches et al Intensive Care Med 2010

Prospektiv studie på 29 intensivvårdsavd i 9 länder

n=218 patienter med CAP som krävde respiratorbehandling varav 165 hade svår sepsis/septisk chock.

175 (80%) patienter fick kombinationsterapi enligt IDSA/ATS guidelines. 46 patienter fick makrolid och 54 patienter fick kinolon.

IVA-mortalitet:	Makrolid	Kinolon
Svår CAP	26,1% (12/46)	46,3% (25/54)
Svår sepsis/chock	25% (10/40)	46,2% (24/52)

Makroliders antiinflammatoriska effekter

- hämmar neutrofilas oxidativa burst
- minskar elastas aktivitet
- trycker ner GM-CSF
- minskar/blockerar produktion av proinflammatoriska cytokiner