



UPPSALA
UNIVERSITET



AKADEMISKA
SJUKHUSET

Vårdprogram

Svår sepsis och septisk chock

– tidig identifiering och initial handläggning

Infektionsläkarföreningens fortbildningsmöte
Mariefred 26 april 2010
Mia Furebring

”Pro sepsis”

Arbetsgruppen har bestått av följande infektionsläkare:

Magnus Brink, (även specialist i anesthesi och intensivvård), Göteborg

Jonas Cronqvist, Malmö

Per Follin, Linköping

Mia Furebring, Uppsala

Patrik Gille-Johnson, Stockholm

Bengt Gårdlund, Stockholm

Peter Lanbeck, Malmö

Lars Ljungström, (sammankallande) Skövde

Gisela Otto, Lund

Jan Sjölin, Uppsala

Jesper Svefors, Jönköping

Tomas Vikersfors, Örebro.

Vad innebär begreppet sepsis?

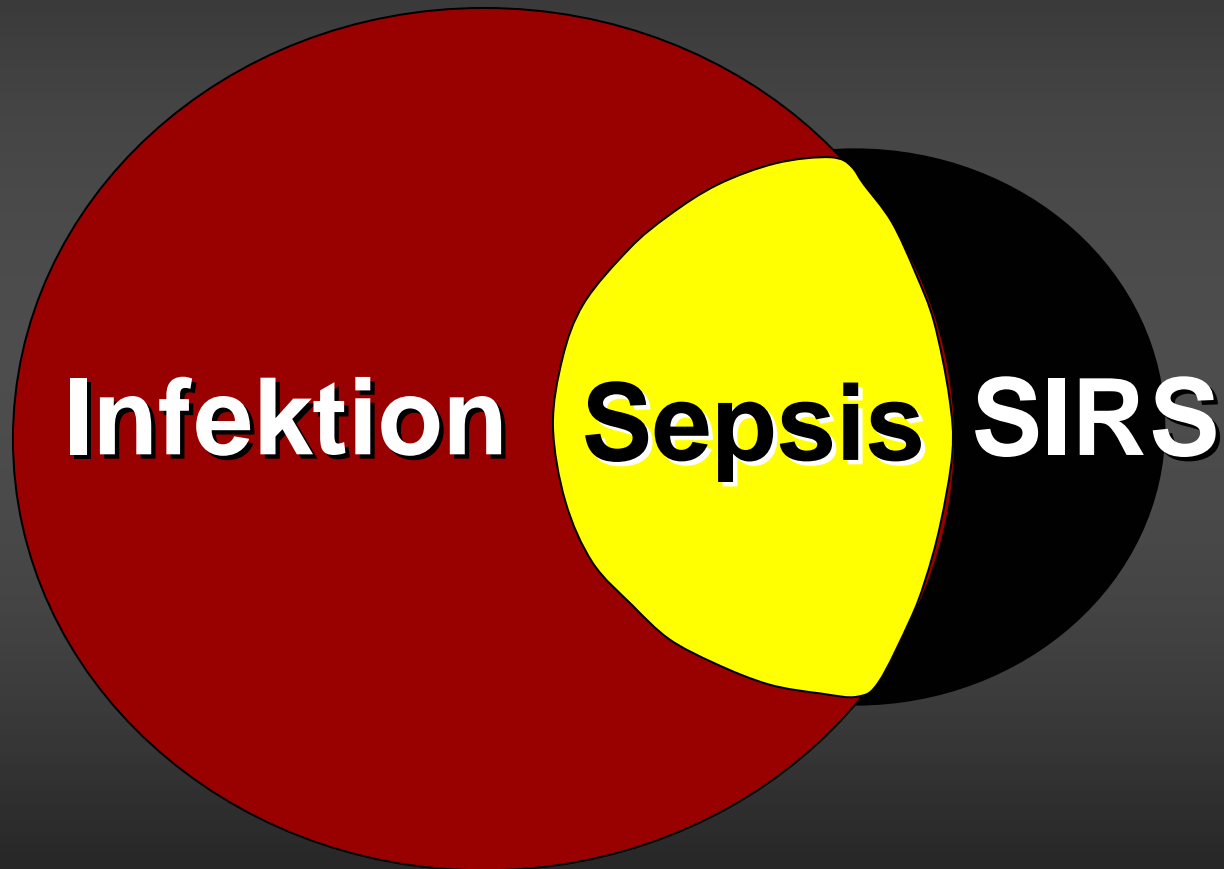
- SIRS
- Sepsis
- Svår sepsis
- Septisk chock

Systemic inflammatory response syndrome (SIRS)

Två eller flera av nedanstående kriterier:

1. Temp $>38^{\circ}$ eller $<36^{\circ}$
2. Hjärtfrekvens $>90/\text{min}$
3. Andningsfrekvens $>20/\text{min}$ eller $\text{pCO}_2 <4 \text{ kPa}$
4. LPK <4 eller $>12 \times 10^9/\text{l}$ eller $>10\%$ omogna former

Infektion, SIRS och sepsis



Sepsis eller verifierad infektion



Organdysfunktion

Hypoperfusion

Hypotension



Svår sepsis

Kvarvarande hypotension trots
adekvat vätsketillförsel



Organdysfunktion

Hypoperfusion



Septisk chock

Hypotension: (≥ 1 timme)

- systoliskt BT < 90 mm Hg
- medelartär BT < 70 mm Hg

Hypoperfusion:

- metabol acidosis: BE < -5 mmol/l
- laktat > 3 mmol/l alt. > 1 mmol/l över normalgränsen

Organdysfunktion

Påverkan på lungorna

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 33$ (eller < 27 om pneumoni)
($\text{PaO}_2 < 7,0$ kPa (luftandning och ej pneumoni))

Påverkan på levern

bilirubin > 45 $\mu\text{mol/l}$

Påverkan på njurarna

oliguri: $\leq 0,5$ ml/kg och timme i minst 2 tim trots adekvat vätsketillförsel

Påverkan på koagulationen

TPK $< 100 \times 10^9/\text{l}$ eller
INR $> 1,5$ eller APT-tid > 60 s

Påverkan på CNS

akut förändring av mentalt status, t ex konfusion

Kommentarer till definition av organdysfunktion

Kriterierna förutsätter att förändringen har skett utifrån en någorlunda normal organfunktion.

Om organpåverkan pga underliggande sjukdom föreligger, uppfylls organdysfunktion först vid en sepsisinducerad förändring som bedömts vara av samma storleksgrad som ovan.

Ovan nämnda kriterier gäller endast under förutsättning att de inte bedömts ha andra orsaker än den systeminflammatoriska reaktionen.

Har denna indelning en praktisk betydelse?

Mortalitet (%)

Sepsis	16
Svår sepsis	20
Septisk chock	46

Progress från svår sepsis → septisk chock

Hos de flesta inom första dygnet - majoriteten inom 6 timmar

(Rangel-Frausto, JAMA 1995)

Diagnossättning

R65.1 Tilläggskod för svår sepsis hos vuxna >18 år

Kodar för "Systemiskt inflammatoriskt svarssyndrom av infektiöst ursprung med organsvikt". Diagnostext ändras till "Svår sepsis". Används som tilläggskod till infektionsdiagnos för att beteckna svårighetsgraden.

R57.2 Tilläggskod för septisk chock hos vuxna >18 år

Tilläggskod till infektionsdiagnos för att beteckna "Septisk chock", med eller utan positiv blododling.

PIRO

Predisposition

Insult/infection

Response

Organ dysfunction

2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS
International sepsis definition conference

Levy et al, Intensive Care Med 2003



Enkel minnesregel:

BAS 90-30-90.

Vid BT < 90 syst,
Andningsfrekvens > 30,
eller Saturation < 90 %,
tänk "Sepsis?"

Programgruppens bedömning av fysiologiska tecken som kan tala för utveckling mot svår sepsis/septisk chock

	Varningstecken	Allvarligt tecken	Mycket allvarligt tecken
Andning (luftandning)			
Saturation	<95 %	<90%	<87% <90% med syrgas
PaO ₂	<10 kPa	<8 kPa	<7 kPa
Andningsfrekvens	>20/min	>25/min	>30/min
Blodtryck (mmHg)			
Systoliskt BT	<100	<90	<90 trots vätskebolus
MAP	<75	<70	<70 trots vätskebolus
CNS			
Medvetandenivå	Desorientering	Motorisk oro	Sänkt medvetande
GCS	14		≤13
RLS-85	2		≥3
Hjärtfrekvens			
Sinusrytm	>90	>110	>130
Temperatur			
		<36	
Urinproduktion			
		<0,5 ml/kg/h	<0,5 ml/kg/h trots vätskebolus

Omedelbart omhändertagande!

- **Syrgas**
- Vätska
- Blodprover inklusive arteriell blodgas med laktat
- Odlingar
- Antibiotika
- Övrig behandling
- Övervakning

Syrgasbehandling

Saturation 91-95%

Näsgrimma: 2-3 liter syrgas

Saturation $\leq 90\%$

Syrgasmask: 5-15 liter syrgas

Mål

Normaliserad saturation eller $\geq 93\%$

Omedelbart omhändertagande!

- Syrgas
- **Vätska**
- Blodprover inklusive arteriell blodgas med laktat
- Odlingar
- Antibiotika
- Övrig behandling
- Övervakning

Vätskebehandling

Vätsketillförsel under 30 min:

(500–)1000 ml kristalloid (Ringer-Acetat)

eller

(300–)500 ml kolloid

Upprepa beroende på svar och tolerans tills cirkulationsmålen är uppnådda:

- Systoliskt BT > 90 eller MAP > 65 mm Hg
- Normaliserad diures
- God perifer cirkulation
- Normalisering av laktat

Omedelbart omhändertagande!

- Syrgas
- Vätska
- **Blodprover inklusive arteriell blodgas med laktat**
- Odlingar
- Antibiotika
- Övrig behandling
- Övervakning

Blodprov för akutanalys

arteriell blodgas inklusive laktat

Hb, EVF, LPK, CRP

Na, K, kreatinin

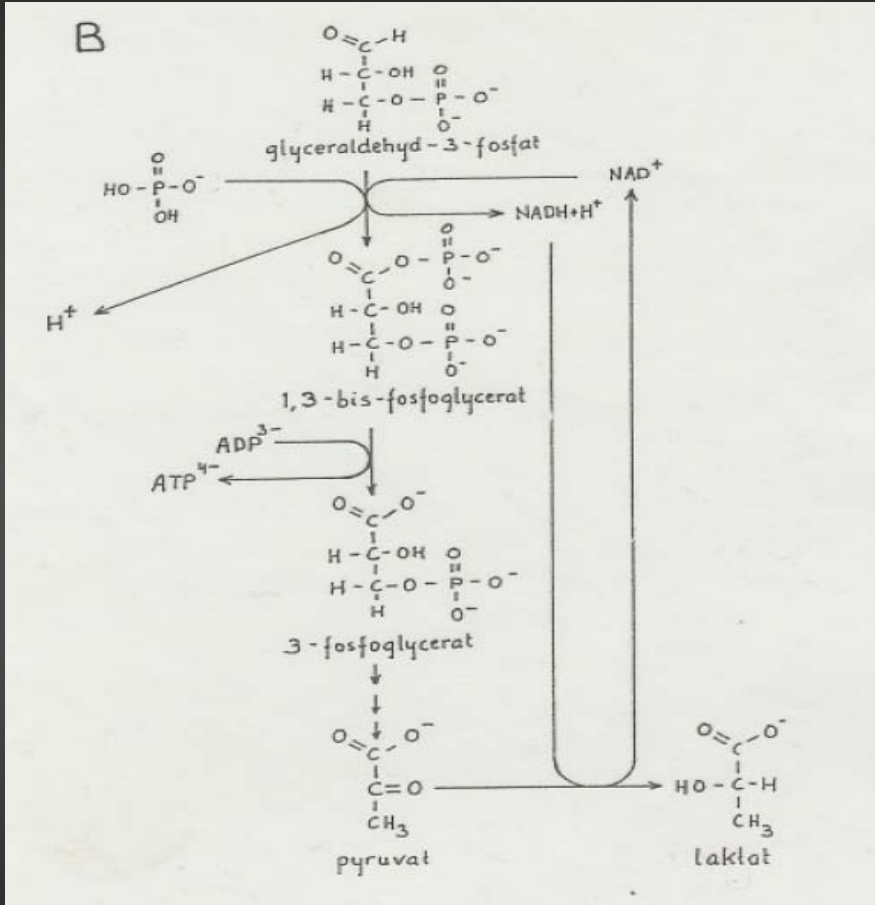
PK/INR, APTT, TPK

bilirubin, ALP, ASAT, ALAT

P-glukos

övertväg hjärtenzymer

Varför laktat?



Stark indikator på att den metabola acidosen orsakas av cellulär hypoxi

Glykolysen

Laktat vid sepsis

- vävnadshypoxi
- mitokondriedysfunktion
- ökad glykolys: - katekolamin-stimulerad Na-K-pump
 - ökad glykogenolys
 - cytokinmedierat upptag av glukos
- försämrad aktivitet av pyruvatdehydrogenas
- leverdysfunktion

Varför laktat forts?

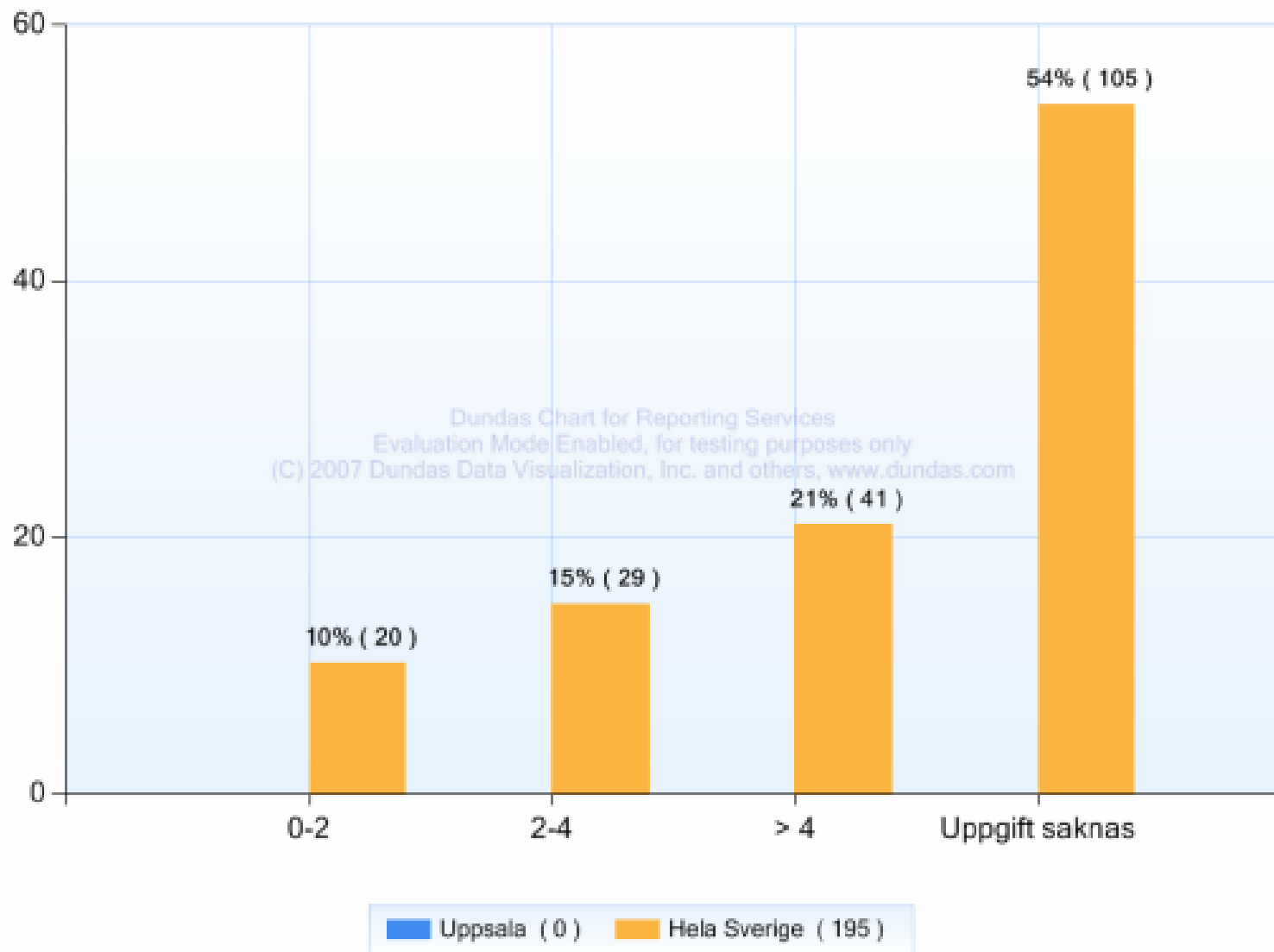
- Förhöjd laktatnivå är associerad med en ökad morbiditet och mortalitet

(Bakker 1996, Smith 2001, Howell 2007)

- Sjunkande laktat inom 6 timmar är en stark markör för god prognos

(Nguyen 2004)

Laktat uppmätt på AKM



Arteriellt jämfört med venöst laktat?

Venöst laktat är ca 10% högre.

(0,08-0,22 mmol/l högre i venöst
i studier på trauma resp IVA-patienter)

Tas i heparinrör utan stas och läggs på is.

Skall analyseras snarast möjligt - transporttid <15 min

Patienten ska vila innan provet tas.

Lavery et al Am College of Surgeons 2000
Middleton et al Emerg Med J 2006
Jansen et al Crit Care Med 2009

Sepsismarkör?

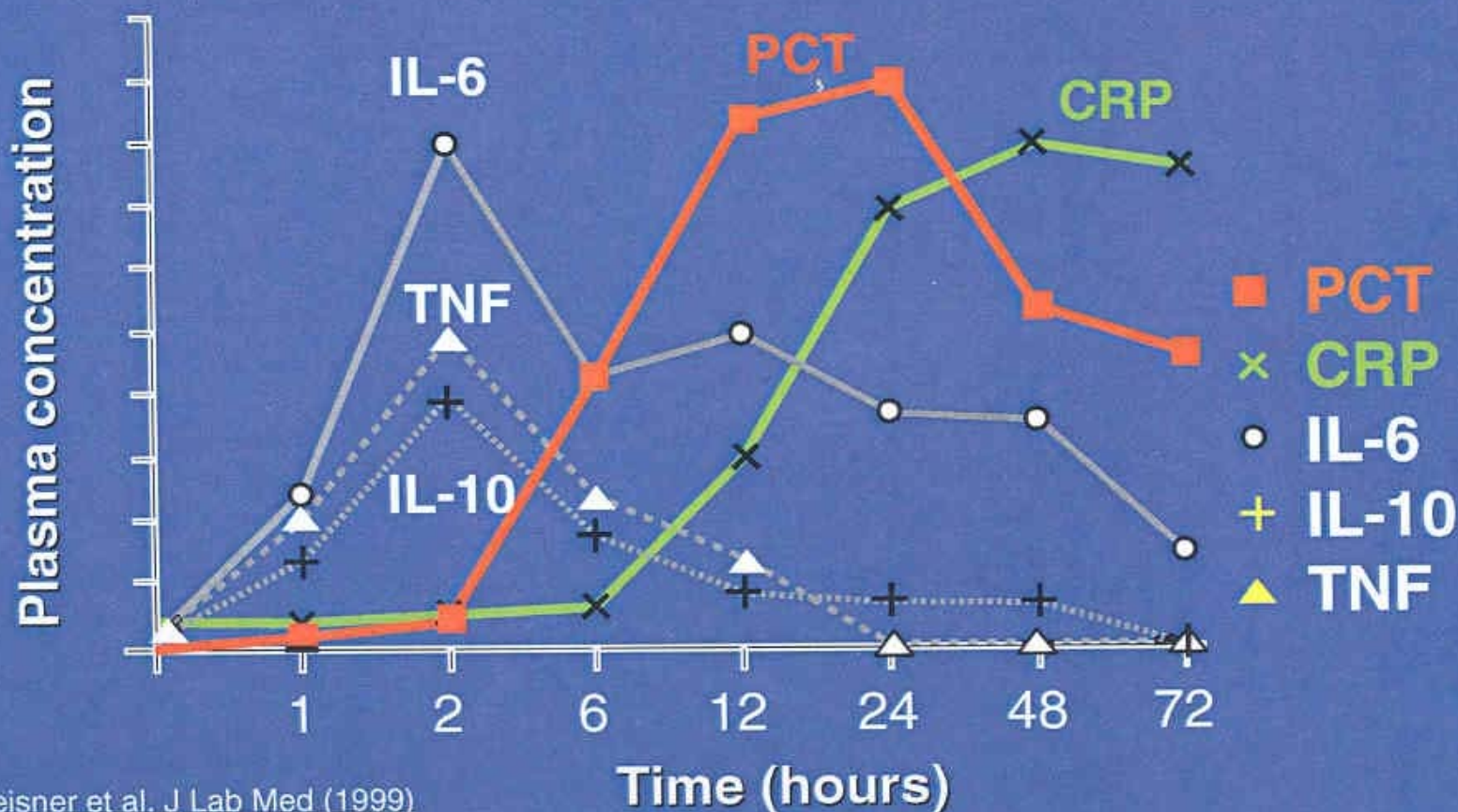
Endotoxin
WBC IL-2 LBP LIF
G-CSF Complement PAI-1 TNF receptors
BPI factors
ELAM-1 lactoferrin IL-6 VCAM-1
MCP-1 CRP IL-1 IFN- γ
IL-10 IL-8 E-selectin sCD14 GM-CSF
IL-2 receptors IL-1ra sIL-1 receptors
Procalcitonin MIP-1 α IL-6 receptors
Endothelin-1 Elastase Phospholipase A2
ICAM-1 PGE2 (PROP assay)
IL-4 Neopterin PAF P-selectin
 α 1-antitrypsin MCP-2 Nitrites/nitrates TxB2

Vincent, Crit Care Med 2000

Senare studier:

suPAR, s-TREM-1, MIF, B-type natriuretic peptide, protein C, endothelin, mid pro-ANP

Kinetics of Biomarkers in Sepsis



Meisner et al. J Lab Med (1999)

CRP och eller procalcitonin (PCT)?

Finns: ett flertal öppna, ej randomiserade studier av diagnostiskt och prognostiskt värde av PCT vid svåra infektioner

Saknas: randomiserad, kontrollerad studie som är upplagd för att visa vilket diagnostiskt/prognostiskt mervärde analyser av CRP respektive PCT kan ha.

I Bryssel 2010 presenterades preliminära data från Jensen et al: 1200 IVA-patienter där man inkluderade patienterna inom 24 tim till PCT-styrd behandling resp kontrollgrupp: Ingen skillnad i mortalitet och i PCT-gruppen användes mer antibiotika och behandlades längre i respirator.

Metaanalys SIRS – sepsis

Uzzan et al Crit Care Med 2006

33 studier 1825 pat

PCT: Sensitivitet och specificitet 0,78

”PCT represents a good biological marker for severe sepsis and septic shock.....”

Tang et al Lancet Infect Dis 2007

18 studier 2097 pat

PCT: Sensitivitet och specificitet 0,71

”PCT cannot reliably differentiate sepsis from other non-infectious causes of systemic inflammatory response in critically ill patients.....”

CRP

CRP bör rutinmässigt analyseras på alla patienter med misstänkt infektion.

Vid kort anamnes bör upprepade CRP-analyser utföras.

Vid svårt sjuk patient bör upprepade CRP-analyser utföras.

Procalcitonin (PCT)

PCT bör ej rutinmässigt analyseras på patienter med misstänkt infektion.

PCT behöver ej analyseras vid svår bakteriell infektion där diagnosen är uppenbar.

Analyser av PCT kan ge vägledning vid bedömning av patient med oklart tillstånd där man misstänker att en svår bakteriell infektion kan föreligga.

Leukocyter

Diagnostiskt värde begränsat.

Lågt antal leukocyter är ett allvarligt prognostiskt tecken.

Omedelbart omhändertagande!

- Syrgas
- Vätska
- Blodprover inklusive arteriell blodgas med laktat
- **Odlingar**
- Antibiotika
- Övrig behandling
- Övervakning

Mikrobiologisk diagnostik

Blododla (aerob + anaerob) x 2 före första antibiotikados

Övriga odlingar *OBS! Får ej fördröja insättande av antibiotika!*

Odlas från urin

Odlas från misstänkt fokus:

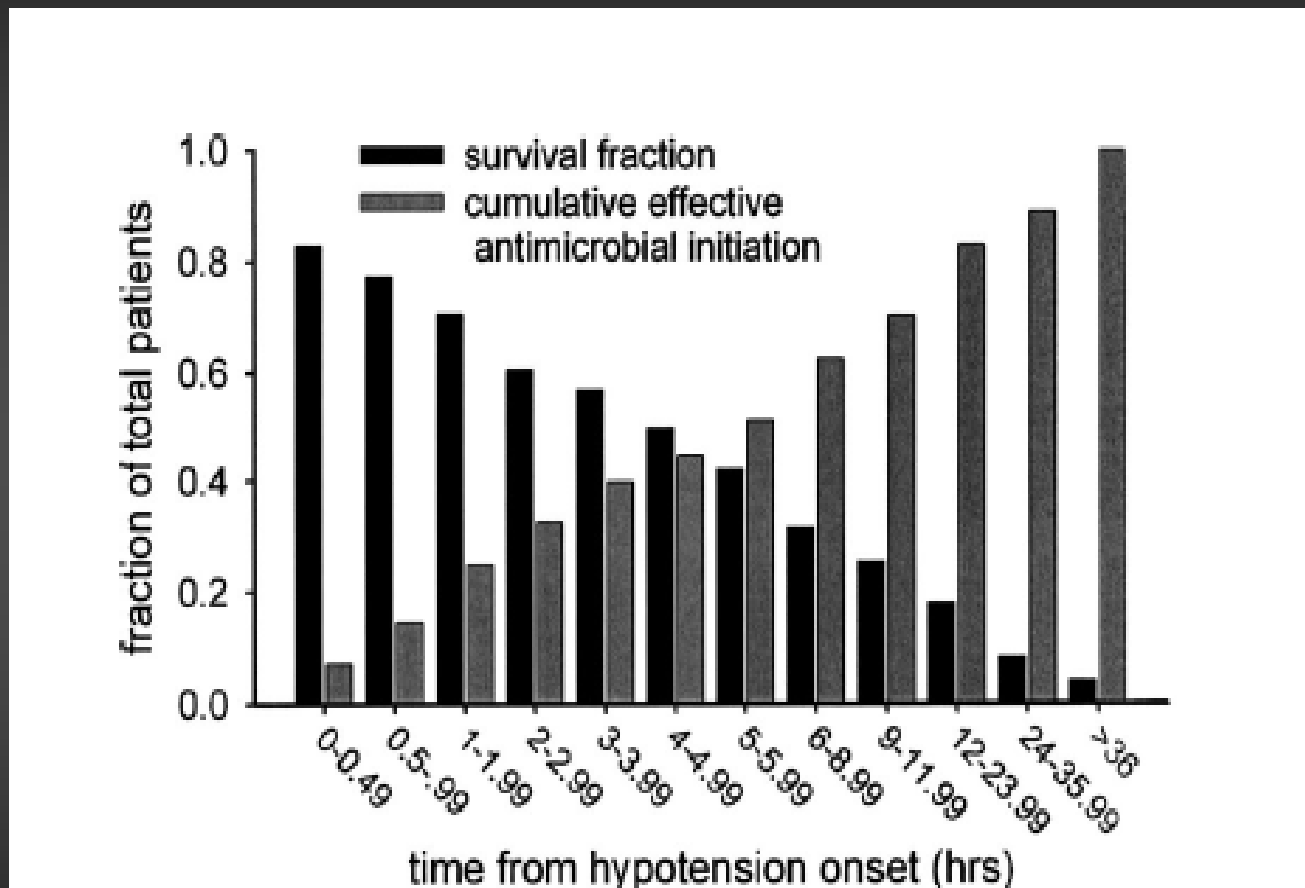
t.ex. luftvägar; sputum, svalg, nasofarynx, sår, abscess, likvor, ledvätska, ascites, pleura

Överväg pneumokock- och legionellaantigen i urin

Omedelbart omhändertagande!

- Syrgas
- Vätska
- Blodprover inklusive arteriell blodgas med laktat
- Odlingar
- **Antibiotika**
- Övrig behandling
- Övervakning

För varje timmes fördröjning av antibiotikainsättande sjönk överlevnaden med 8%!

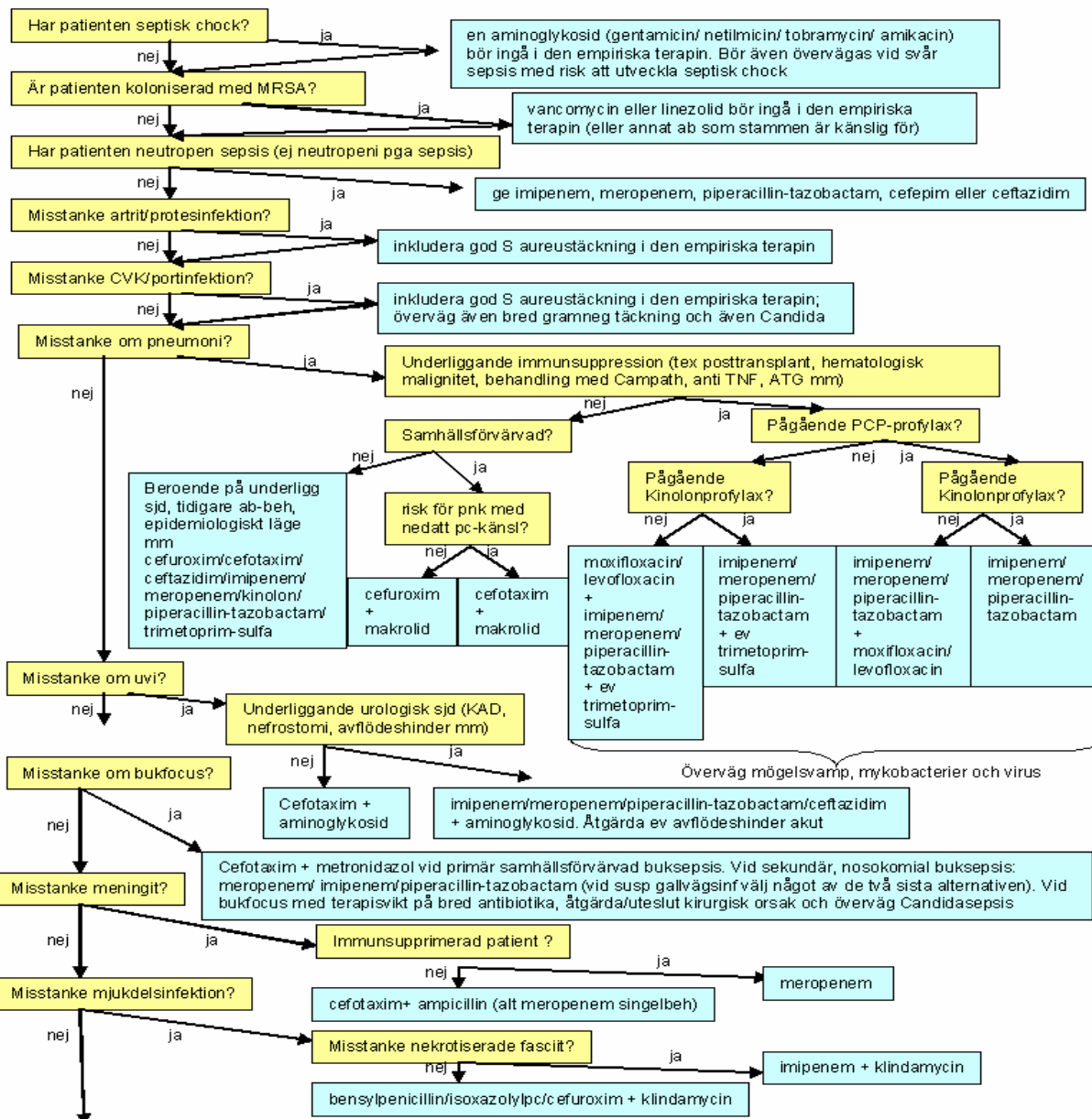


Tidig behandling av patienter med svår sepsis och septisk chock

Septisk chock är ett medicinskt katastroftillstånd som har högsta prioritet i omhändertagandet. Insättning av antibiotika får inte fördröjas av logistiska skäl. För septiska patienter som kommer in via akutmottagningen får inte antibiotikabehandlingen fördröjas av prover och undersökningar som inte påverkar beslut om behandling. Adekvata odlingar ska ha tagits och behandling skall ha påbörjats inom högst en timme från ankomsten till akutmottagningen.

Empirisk behandling av svår sepsis/septisk chock

Om pat nyligen behandlats med antibiotika bör samma preparat eller preparat ur samma grupp undvikas. Frikostig kontakt med infektionskonsult rekommenderas. Alla preparat ges initialt iv. Kirurgisk åtgärdande av underliggande infektionsfokus i form av tex dränering av abscess, exploration av fasciit, resektion av ischemisk eller läckande tarm kan vara livräddande, sk "source control".



Svår sepsis utan misstanke om fokus
Väg in patientens ålder, underliggande sjd, tidigare antibiotikabeh, ev immunsuppression, tid på sjh eller motsvarande, utlandsvistelse, övrigt epidemiologisk information för val av empirisk beh. Meningokocker, pneumokocker, beta-streptokocker, S aureus förekommer inte sällan som fulminant sepsis utan fokal infektion. Empirisk antibiotika kan bestå av cefuroxim/cefotaxim/cefepim/imipenem/meropenem/piperacillin-tazobactam

www.infektion.net/klinik/Sepsis/Vardprogram_Sepsis.pdf

Antibiotikabehandling

Skall sättas in inom 30 min!

Aminoglykosid

Gensumycin[®], Garamycin[®], Nebcina[®], Netilyn[®]

4-5 mg/kg i engångsdos (ev med koncentrationsbestämning efter 8 tim eller ev på morgonen nästföljande dag)

2 mg/kg – vid stark misstanke om anuri eller grav njursvikt

Antibiotikabehandling

Skall sättas in inom 30 min!

Okänt fokus eller vid misstanke om pneumoni:
Claforan[®]/Cefotaxim[®] 1 g + aminoglykosid

Antibiotikabehandling

Skall sättas in inom 30 min!

Vid misstanke om urosepsis eller vid misstanke om infektion utgången från bukorgan eller genitalia:

Claforan/Cefotaxim 1g (endast vid urosepsis)

alt

Tazocin[®] 4 g

alt

Tienam[®] 0,5-1g/Meronem[®] 0,5-1 g

+ aminoglykosid

Antibiotikabehandling

Skall sättas in inom 30 min!

Vid misstanke om Toxic Shock Syndrome eller nekrotiserande fasciit:

Bensylpc[®] (om "säker" β -streptokock) 3 g alt

Tienam[®] /Meronem[®] 1 g

+

Klindamycin[®] 600 mg

+ ev aminoglykosid

Omedelbart omhändertagande!

- Syrgas
- Vätska
- Blodprover inklusive arteriell blodgas med laktat
- Odlingar
- Antibiotika
- **Övrig behandling**
- Övervakning

Övriga behandlingar och åtgärder

Sätt KAD

Steroider?

Det finns i det tidiga skedet ingen indikation för steroider med undantag av patienter med känd binjurebarksinsufficiens.

Acidosbehandling?

Bufferttillförsel vid $\text{pH} > 7,15$ bör ej ges.

Diuretika?

Det saknas bevis för att diuretika förbättrar utgången hos patienter med septisk njurpåverkan.

Febernedsättande?

Endast om patienten är kliniskt påverkad av sin temperatur.

Övriga behandlingar och åtgärder forts

Vid sårinfektion - behov av debridering?

Misstanke om djupare abscess: kontakta kirurg.

Misstanke om nekrotiserande fasciit: kontakta
plastikkirurg/kirurg/ortoped.

Misstanke om avstängd pyelit/empyem: Röntgen?

Misstanke om kateterrelaterad infektion: ska katetern avlägsnas?

Omedelbart omhändertagande!

- Syrgas
- Vätska
- Blodprover inklusive arteriell blodgas med laktat
- Odlingar
- Antibiotika
- Övrig behandling
- **Övervakning**

Övervakning

Andningsfrekvens

Saturation

Systoliskt och diastoliskt blodtryck/
medelartärbloodtryck (MAP)

Hjärtfrekvens

Medvetandegrad

Urinproduktion

Initialt en gång/timme under 3-6 första timmarna och om riskzon för intensivvård en gång/halvtimme

Utvärdering

Senast 6 timmar efter stabilisering bör patienten utvärderas.

Förnyad provtagning

Adekvat antibiotikaval och dosering?

Är behandlingsmålen uppfyllda?

Förnyad provtagning

Arteriell blodgas inklusive laktat

- efter första vätskebolus
- efter ca 6 timmar

Om ej arteriell blodgas kan tas: venöst laktat

Koagulationsparametrar, även vid initialt normala prover

- efter 6 timmar

Behandlingsmål efter påbörjad behandling

Inom 1 timme

Blodtryck MAP >65 mm Hg/systoliskt blodtryck >90 mm Hg
Saturation ≥ 93 %

Inom 6 timmar

Urinproduktion >0,5 ml/kg/h (utan diuretika)
Laktatnivå Sjunkande

Inom 24 timmar

Andningsfrekvens Normaliserad
Hjärtfrekvens Normaliserad

Modified Early Warning Score

Score	3	2	1	0	1	2	3
Resp		<9		10-14	15-20	21-29	>30
Puls/min		≤40	41-50	51-100	101-110	111-129	≥130
Syst BT	≤70	71-80	81-100	101-199		≥200	
Temp °C		<35	35,1-36	36,1-38	38,1-38,5	>38,5	
CNS			Nyttillkommen förvirring	Adekvat	Reagerar på tilltal, ej adekvat	Reagerar på smärtstimulering	Reagerar ej
Urin	Ingen diures	Ca 500 ml	Ca 1000 ml	Ca 1500 ml	>2500 ml		

Indikationer för intensivvårdskontakt

Cirkulatorisk indikation

Kvarstående hypotension efter vätskebolus

Metabolisk indikation

Oförändrad eller förvärrad laktacidosis efter vätskebolus

Respiratorisk indikation

Saturation $<90\%$ eller AF >30 med 15 liter syrgas

Annan organdysfunktion

- medvetandepåverkan
- minskad urinproduktion
- koagulopati

Kvalitetsmål för omhändertagande av patient med svår sepsis/septisk chock:

1. Fysiologiska parametrar skall dokumenteras på patienter under ambulanstransport till akutmottagning.
2. På akutmottagningen skall blodtryck, hjärtfrekvens, andningsfrekvens, saturation, temperatur och medvetandegrad omedelbart registreras på patienter med misstänkt svår infektion och dessa patienter skall snarast bedömas av läkare.
3. För patienter inneliggande på sjukhus skall övervakningen organiseras så att patienter som utvecklar svår sepsis eller septisk chock identifieras utan fördröjning.
4. I den initiala bedömningen av patient med svår sepsis ingår provtagning med arteriell blodgas och laktat.
5. Patienter med svår sepsis skall inom 60 minuter efter ankomst till akutmottagning eller identifiering på vårdavdelning ha blododlats och fått adekvat empirisk antibiotika intravenöst.
6. Till patienter med hypotension eller hypoperfusion skall kristalloid vätska $\geq (500) - 1000$ ml (alternativt kolloid lösning $\geq 300 - 500$ ml) ha givits inom 60 minuter efter ankomst till akutmottagning eller identifiering på vårdavdelning.
7. Vid terapivikt på initial behandling skall patienten bedömas av intensivvårdsläkare avseende fortsatt omhändertagande på intensivvårdsenhet.
8. Vid transport mellan och inom sjukhus skall patient som är cirkulatoriskt eller respiratoriskt instabil övervakas av personal med kompetens och möjlighet att åtgärda försämringar i tillståndet.