

# Vårdprogram

## Sepsis och septisk chock

–

## tidig identifiering och initial handläggning

Reviderat

För Svenska Infektionsläkarföreningen

### **"Pro Sepsis"**

Programgrupp Sepsis

Maria Andersson, Linköping

Magnus Brink, Göteborg

Jonas Cronqvist, Malmö

Mia Furebring, Uppsala

Patrik Gille-Johnson, Stockholm

Lars Ljungström, Skövde

Christer Mehle, Umeå

Jan Sjölin, Uppsala

Jesper Svefors, Jönköping

# Innehåll

1. Inledning.....	3
2. Viktiga uppdateringar 2018.....	5
3. Sammanfattning .....	6
4. Kvalitetsmål.....	11
5. Definition av sepsis och septisk chock.....	12
6. Epidemiologi.....	19
7. Patofysiologi.....	21
8. Specifika fysiologiska förändringar	
a. Temperatur.....	23
b. Andningspåverkan .....	23
c. Hjärt- och kärlpåverkan.....	24
d. Hypoperfusion.....	25
e. CNS-påverkan.....	26
f. Njurpåverkan .....	28
g. Leverpåverkan.....	30
h. Koagulationspåverkan.....	31
i. Metabola och hormonella förändringar .....	31
j. Biokemiska markörer .....	32
9. Tidig identifiering av vuxna patienter med sepsis och septisk chock	
a. Anamnes och status .....	37
b. Triagesystem.....	40
c. Provtagning .....	44
d. Mikrobiologisk diagnostik .....	47
10. Tidig behandling	
a. Antibiotikaval vid sepsis och septisk chock.....	49
b. Vätskebehandling .....	60
c. Syrgasbehandling .....	62
d. Åtgärdande av infektionsfokus.....	62
e. Febernedsättande .....	63
f. Övrigt.....	64
11. Behandlingsmål och övervakning de första 24 timmarna .....	65
12. Intensivvård vid sepsis och septisk chock.....	67
13. Diagnossättning.....	70
14. Kvalitetsregister.....	73
15. Referenser.....	74

# 1. Inledning

## Bakgrund

Svåra bakteriella infektioner, inte minst sepsis i dess olika former, är vanligt förekommande inom flertalet medicinska specialiteter. Dessa infektioner medför avsevärd morbiditet, hög mortalitet, långa vårdtider och stora kostnader för samhället. Ett par decenniers forskning för att finna medel att motverka de livshotande effekterna av sepsis och septisk chock har inte inneburit något avgörande genombrott. Fortfarande framstår vikten av tidig identifiering och tidig adekvat antibiotikabehandling som den viktigaste åtgärden, kopplad till tidig och aggressiv behandling för att upprätthålla vävnadsperfusion och syrgastransport. Det finns nu ett flertal studier vilka ha visat att mortaliteten vid sepsis och septisk chock har sjunkit under det senaste decenniet som ett resultat av dessa åtgärder. Samtidigt är det väl känt att dessa sjukdomstillstånd i ett tidigt stadium kan vara svåra att identifiera. Även om de identifieras tidigt, handläggs de inte alltid optimalt. Detta har uppmärksammats såväl internationellt som nationellt som ett område inom sjukvården med stor förbättringspotential.

## Uppdrag

På uppdrag av Svenska Infektionsläkarföreningen bildades i november 2005 en programgrupp med uppdrag att ta fram ett nationellt vårdprogram för tidig identifiering och initial handläggning av sepsis och septisk chock hos vuxna. Vårdprogrammet riktar sig såväl till infektionsläkare som till andra läkare och sjuksköterskor som möter denna kategori av patienter.

### **Programgruppen har bestått av följande infektionsläkare:**

Maria Andersson, Linköping (från april 2015)  
Magnus Brink, (även specialist i anestesi och intensivvård), Göteborg  
Jonas Cronqvist, Malmö  
Per Follin, Göteborg (till nov 2010)  
Mia Furebring, Uppsala (ordförande/sammankallande från nov 2010 till dec 2017)  
Patrik Gille-Johnson, Stockholm (ordförande/sammankallande från dec 2017)  
Bengt Gårdlund, Stockholm (till nov 2015)  
Peter Lanbeck, Malmö (till nov 2015)  
Lars Ljungström, Skövde (ordförande/sammankallande till nov 2010)  
Christer Mehle, Umeå (från nov 2010)  
Gisela Otto, Lund (till sept 2017)  
Jan Sjölin, Uppsala  
Jesper Svefors, Jönköping  
Tomas Vikerfors, Västerås (till nov 2015)

## Avgränsning

Behandling av många specifika septiska tillstånd är väl kända inom olika specialiteter och många gånger finns det redan regionala, nationella eller internationella vårdprogram. Vi har därför valt att fokusera arbetet på tidig identifiering och initialt omhändertagande av vuxna patienter med sepsis och septisk chock på akutmottagningar och vårdavdelningar innan specifik diagnos

har ställts. I flertalet fall går det att genom tidig identifiering, tidig adekvat behandling och riktad uppföljning vända dessa svåra sjukdomstillstånd, vilket utöver minskad mortalitet leder till kortare vårdtider, färre komplikationer och minskat behov av intensivvård. För patienter med intensivvårdskrävande sepsis finns redan nationella och internationella behandlingsriktlinjer, varför dessa områden endast belyses översiktligt i detta vårdprogram.

Gruppen har också valt att i nuläget utelämna vissa områden, såsom poängsystem för gradering av allvarlighetsgrad och prognosbedömning. Istället har betoningen lagts på dynamiken och vikten av att följa förloppen för att identifiera patienter som försämras och kan vara i behov av mer intensiv vård.

## **Process**

Litteraturen inom ämnesområdet "sepsis" är mycket omfattande och beskriver till största delen patienter i intensivvård. Stora prospektiva kliniska studier på icke intensivvårdspatienter är få, och i de studier som finns har som regel olika definitioner använts, och ibland inte i helhet redovisats. Då senare decenniernas framsteg inom intensivvården varit stora, har främst litteratur och resultat från 1990 och senare använts som underlag för föreliggande rekommendationer.

Redan tidigt stod det för arbetsgruppen klart att det utöver ett nationellt vårdprogram finns behov av klara definitioner, enhetliga riktlinjer för diagnosättning, kvalitetsmål och kvalitetsregister varför gruppen arbetat även med dessa frågor.

En förhoppning är att nå ut till alla medicinska akutspecialiteter med ett lättillgängligt kunskapsstöd. Det är vidare angeläget med hög följsamhet i diagnosättning så att omfattningen av sepsis och septisk chock i Sverige kan beskrivas. Gruppen har också identifierat kvalitetsmål samt med Svenska Infektionsläkarföreningen som huvudman upprättat ett nationellt kvalitetsregister med kvalitetsindikatorer som kan möjliggöra utvärdering och identifiera förbättringsområden.

## **Bevisgraderingssystem**

I enlighet med uppdraget från infektionsläkarföreningen har den amerikanska infektionsläkarföreningens (IDSA) bevisgraderingssystem valts. Varje rekommendation består av en bokstav som anger styrkan i rådet. En romersk siffra anger vad rekommendationen grundas på. Varje rekommendation med beviskvalité ges inom parentes efter det aktuella påståendet t ex (AI), (CIII) etc. i löpande text på respektive avsnitt. Då underlaget för bevisgradering är bristfälligt men användning/åtgärd ändå förordas av gruppen motiveras rekommendationen med "arbetsgruppens uppfattning". Då en rekommendation är stark men bevisen i form av underliggande studier är svaga (III) så förekommer graderingen AIII. Bristen på randomiserade kontrollerade studier gör att beviskvalitén vanligtvis blir svag, II-III.

### **Styrka i rekommendationen**

#### **Definition**

- A** Bra bevis till stöd för en rekommendation om användning/åtgärd
- B** Måttliga bevis till stöd för en rekommendation om användning/åtgärd
- C** Svaga bevis till stöd för en rekommendation om användning/åtgärd

### **Beviskvalitet**

#### **Definition**

- I** Bevis från  $\geq 1$  adekvat randomiserad, kontrollerad studie
- II** Bevis från  $\geq 1$  väl designad klinisk studie (utan randomisering), från kohort- eller fall/kontrollstudier (helst från  $>1$  center), från multipla serier av fallbeskrivningar.
- III** Bevis från åsikter från respekterade auktoriteter, baserade på klinisk erfarenhet, deskriptiva studier eller rapporter från expertkommittéer

## **2. Uppdatering av vårdprogrammet 2018**

Det första vårdprogrammet färdigställdes våren 2008 och fanns i såväl tryckt upplaga som i nätupplaga. Återkommande uppdateringar (2013, 2015 och nu senast 2018) publiceras endast som nätupplaga på Svenska Infektionsläkarförningens hemsida [www.infektion.net](http://www.infektion.net). Valda kapitel (kapitel 1- 6, 8e, 8j, 9-11 och 14) har skrivits om eller uppdaterats. Alla rekommendationer har granskats och uppdaterats. Sammanfattningen är reviderad med anledning av Sepsis-3, men i övrigt oförändrad. När "svår sepsis" anges i texten refereras till tidigare gällande definitioner. Länkar är som tidigare inlagda för att man utan svårighet ska komma till rätt avsnitt i bakgrundsdocumentet.

Programgruppen är tacksam för synpunkter och förslag till förbättringar av Vårdprogrammet och framför allt att bli uppmärksammas på eventuella felaktigheter som kan ha insmugit sig. Meddela i första hand programgruppens ordförande Patrik Gille-Johnson ([patrik.gille-johnson@sll.se](mailto:patrik.gille-johnson@sll.se)).

### 3. Sammanfattning av vårdprogrammet

**Sepsis** (ett tillstånd med livshotande organdysfunktion som orsakas av ett stort systemiskt svar på infektion) och **septisk chock** (en undergrupp av sepsis där bakomliggande cirkulatoriska och cellulära/metabola störningar är tillräckligt uttalade för att avsevärt öka risken för död) är akuta tillstånd med hög dödlighet men där ett snabbt adekvat omhändertagande kan ha en avgörande betydelse.

Infektionen kan leda till en rad fysiologiska och biokemiska reaktioner:

**Temperaturen** stiger oftast men kan även vara normal eller låg. Förhöjd **andningsfrekvens** är en tidig och känslig indikator på sepsisinducerad hypoperfusion och lungfunktionsnedsättning. Hos en mindre andel av patienter med sepsis, 5-15%, utvecklas inom 1-7 dygn en mer generaliserad lungskada, vilken i mildare former oftast benämns Acute Lung Injury, ALI, och i mer allvarliga former Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS. De hemodynamiska förändringarna vid sepsis och septisk chock är omfattande och komplexa. Kärldilatation och hypovolemi på grund av ökad kärlpermeabilitet och dehydrering genom ökade vätskeförluster gör att tillståndet utan adekvat behandling riskerar att snabbt progrediera till **cirkulatorisk** kollaps. Försämrad syrgasleverans till vävnaderna på grund av cirkulatorisk påverkan och försämrad lungfunktion leder till cellulär hypoxi och anaerob metabolism, sk **hypoperfusion**. Detta leder till en ökad produktion av laktat och förbrukning av buffertkapacitet, negativ BE. Akut **njursvikt** är mycket vanligt vid sepsis. **Cerebral påverkan, leverpåverkan** och **koagulationsrubbningar** förekommer också och ju fler sviktande organsystem desto större dödlighet.

#### Diagnostik

Tidig identifiering av patienter med sepsis/septisk chock kan vara svår eftersom den kliniska bilden kan variera och kan grumlans av underliggande sjukdomar och bristfällig anamnes men baseras i huvudsak på **anamnes, kliniskt status** och **biomarkörer**. Anamnes med uppgift om insjuknande, duration och typ av symptom, feber/frossa är speciellt viktigt. En systematisk **triagering** på akutmottagningar och fungerande **MIG-team** är nödvändigt för att identifiera patienter med sviktande organfunktioner varibland patienter med livshotande infektioner kan finnas.

Vanliga fallgropar vid bedömning av sepsispatienter

- En otillräcklig anamnes kan leda till felaktig behandling.
- Andningsfrekvens skall alltid kontrolleras vid misstänkt sepsis även om saturationen är normal!
- Feber förekommer inte alltid och örontermometrar är opålitliga!
- Diarré och kräkningar är vanliga symtom vid sepsis och misstolkas lätt som gastroenterit.
- Diffusa eller lokala smärttillstånd, t ex buksmärtor, är vanliga och kan vara det patienten söker för.
- Fallskador eller "funnen på golvet" är många gånger sekundärt till sepsis, särskilt hos äldre.
- Nyttillkommen konfusion/mental påverkan misstolkas ofta som stroke.

## Provtagning för akutanalys vid misstanke som sepsis bör omfatta

Blodgas med laktat Hb, EVF, LPK, CRP Na, K, kreatinin PK/INR, APTT, TPK Bilirubin, ALP, ALAT P-glukos
--

Om inte arteriell blodgas tas akut kan ändå laktat i venöst blod vara en bra screeningparameter. Om venöst laktat är förhöjt eller om patienten försämras i sina vitala parametrar under de första timmarna skall arteriell blodgas tas. Det finns inga biomarkörer som är specifika för sepsis. Man ska vara medveten om att CRP kan vara helt normalt under det första dygnet av en allvarlig bakteriell infektion. Två par blododlingar (aerob och anaerob) tas alltid, oberoende av feber eller om patienten redan står på antibiotika. Urinodling eller, vid misstanke om meningit, liquorodling tas men får inte onödigt fördröja adekvat antibiotikabehandling.

### Mikrobiologisk diagnostik

#### Blododling

Odlå från blod (aerobt + anaerobt) x 2 före första antibiotikados

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

Odlå från urin + ta urinsticka

Odlå från misstänkt fokus

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

Överväg viss riktad virusdiagnostik med akutsvar

t.ex. influensa snabbtest/PCR

Överväg pneumokock- och legionellaantigen i urin

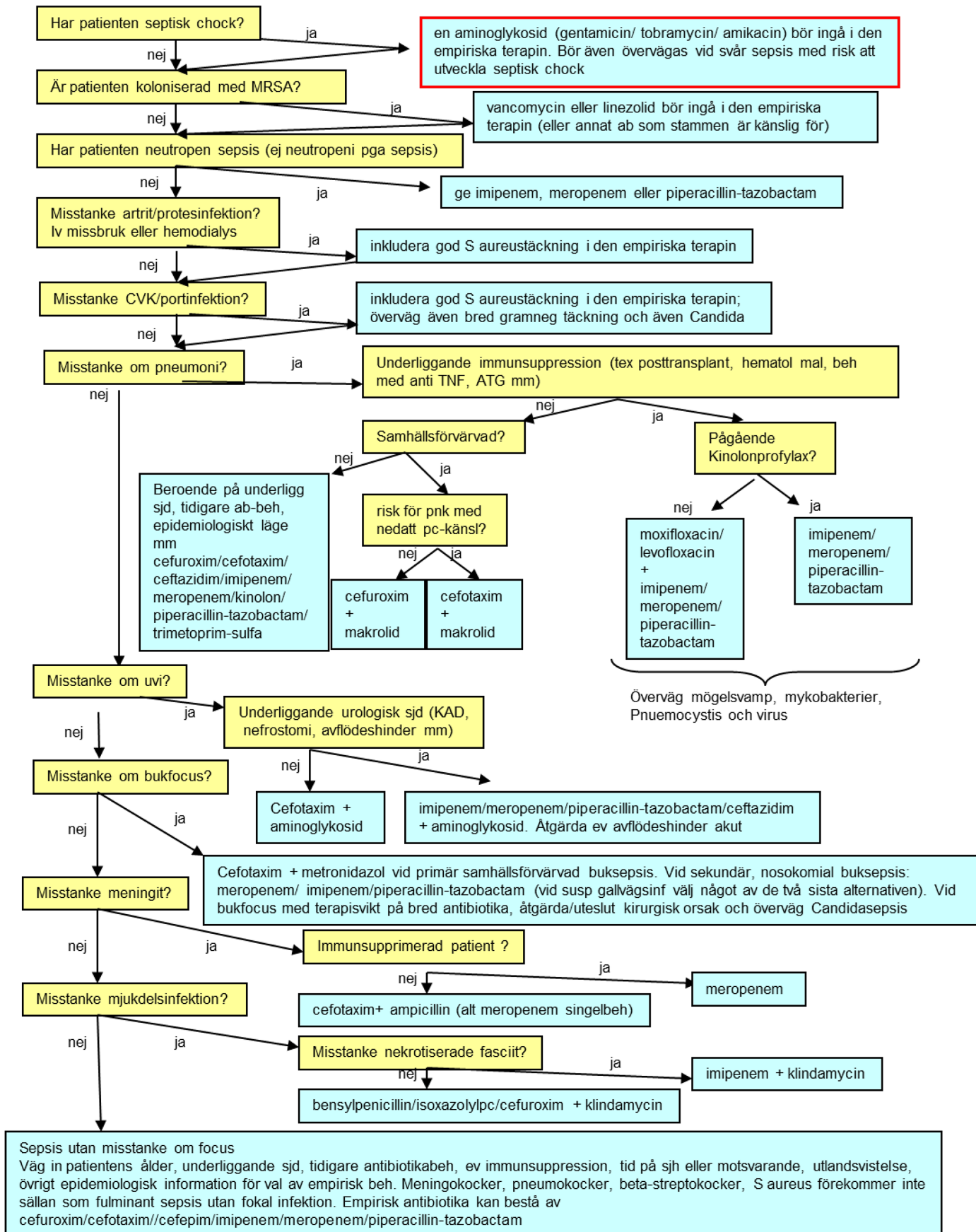
Överväg snabbtest för Grupp A-streptokock på vävnadsvätska vid misstanke nekrotiserande mjukdelsinfektion

## Behandling

Snabbt insatt adekvat empirisk **antibiotikabehandling** är nyckel till framgångsrik sepsisbehandling. Antibiotikaval baseras på misstanke om fokus, infektionens svårighetsgrad, underliggande sjukdomar och epidemiologiska uppgifter. Hur man kan resonera om antibiotikaval framgår av algoritmen.

## Empirisk beh av sepsis/septisk chock

Om pat nyligen beh med antibiotika bör samma preparat eller preparat ur samma grupp undvikas. Frikostig kontakt med infektionskonsult rekommenderas. Alla preparat ges initialt iv. Kirurgiskt 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".





Vid sepsis och septisk chock får man en ökad distributionsvolym av vattenlösliga antibiotika framförallt betalaktamantibiotika (penicilliner, cefalosporiner och karbapenemer). Dessutom ser man försämrade vävnadsgenomblödning, vilket gör att det är viktigt att man ger höga doser initialt av antibiotika för att snabbt få terapeutiska nivåer i infektionsområdet. I tabellen nedan ges förslag till initial antibiotikadosering vid allvarliga infektioner.

### Antibiotika vid sepsis och septisk chock.

Alla doser avser intravenös behandling. Första dosen ges oberoende av njurfunktion – beror på uppskattad distributionsvolym. Dosen skall sedan anpassas efter vikt, ålder, njurfunktion och ibland leverfunktion.

Generiskt namn	Rekommenderad dosering vid sepsis/ septisk chock	Initial dos vid septisk chock
Penicilliner		
Bensylpenicillin	3g x 4	En extra dos ges efter halva dosintervallet mellan första och andra dosen
Isoxazolylpenicillin	2g x 4	
Ampicillin	2g x 4 (meningit 3g x 4)	
Piperacillin-tazobactam	4g x 4	
Cefalosporiner		
Cefuroxim	1,5g x 3	
Cefotaxim	2g x 3 (meningit 3g x 4)	
Ceftazidim	2g x 2-3	
Karbapenemer		
Imipenem-cilastatin	1g x 3-4	
Meropenem	1g x 3-4 (meningit 2g x 3)	
Trimetoprim-sulfametoxazol	10ml x 2	
Makrolid		
Erytromycin	1g x 3	
Azitromycin	0,5g x 1	
Klindamycin	0,6g x 3	
Vancomycin	15-20 mg/kgx2-3	25-30 mg/kg
Linezolid	0,6g x 2	
Kinoloner		
Ciprofloxacin	0,4g x 3	
Levofloxacin	0,5g x 2	
Moxifloxacin	0,4g x 2	
Aminoglykosider		
Gentamicin	4,5-6 mg/kg x 1	(5)-7 mg/kg*
Tobramycin	4,5-6 mg/kg x 1	(5)-7 mg/kg*
Amikacin	15-30 mg/kg x 1	30 mg/kg
Metronidazol	1,5g x 1 d 1, sen 1g x 1	

\*vid akut njursvikt rek bolusdos 3-5 mg/kgx1, start av CRRT och koncentrationsbestämningar för fortsatt dosering.

**Syrgasbehandling.** Vid måttlig hypoxi, SpO<sub>2</sub> 91-95%, inleds behandlingen med 2-3 l O<sub>2</sub> via näsgrimma medan uttalad hypoxi, SpO<sub>2</sub> ≤90%, behandlas med 5-15 l O<sub>2</sub> via ansiktsmask eller hellre, om sådant finns tillgängligt, med högflödessystem. Målet för syrgasbehandlingen skall vara en normaliserad saturation eller minst SpO<sub>2</sub> ≥93%. Lägre värden får ofta accepteras hos patienter med KOL på grund av risken för koldioxidretention.

**Vätskebehandling.** Vid sepsis föreligger hypovolemi och adekvat vätska iv förbättrar hemodynamiken och organperfusionen. Vid hypotoni eller hypoperfusion rekommenderas i första hand balanserad kristalloid lösning av typ Ringeracetat. Initialt bör (500) - 1000 ml ges på <30 min och sedan ytterligare bolusinfusioner utifrån hur patienten uppfyller behandlingsmålen.

**Övrig behandling:** Finns ett infektionsfokus (abscess, kolecystit, nerkotiserande mjukdelsinfektion, tarmperforation etc) bör detta åtgärdas kirurgiskt snarast möjligt. Det finns inte stöd för febernedsättande läkemedel eller diuretika och kortison ges först vid vasopressorrefraktär septisk chock.

**Behandlingsmål inom 1 timme efter påbörjad behandling:**

- Systoliskt blodtryck >90 mm Hg (All)
- Saturation >93% (BIII)

**Behandlingsmål inom 6 timmar efter påbörjad behandling:**

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

**Behandlingsmål inom 24 timmar efter påbörjad behandling:**

- Andningsfrekvens Normaliserad (BII)
- Hjärtfrekvens Normaliserad (BII)

## Behandlingsmål

Förloppet vid en livshotande infektion kan vara svåröversäglbart. Snabb försämring under de första timmarna på sjukhus är vanligt så övervakning av vitalparametrar är nödvändigt.

Syftet med övervakningen är att kontrollera om uppsatta behandlingsmål nås, att hitta de patienter som försämras och att tidigt identifiera de patienter som kan bli i behov av IVA-vård. Patienter som inte har uppfyllt behandlingsmålen innan de lämnar akutmottagningen bör övervägas för IVA-vård.

Förnyad läkarbedömning med utvärdering av behandlingsresultat bör i samtliga fall av svår sepsis genomföras inom 3 till 6 timmar efter behandlingsstart. I samband med denna bedömning görs även en förnyad laktatmätning om första provtagningen visade patologiska värden.

## Indikationer för IVA-vård

**Indikationer för intensivvårdskontakt**

- Cirkulatorisk indikation:  
Kvarstående hypotension (systoliskt BT<90 mmHg) trots vätskebolus
- Metabol indikation:  
Oförändrad eller förvärrad laktacidosis (P-laktat >1 mmol över övre referensvärdet) eller BE ≤-5 mmol/l) trots vätskebolus
- Respiratorisk indikation:  
SpO<sub>2</sub><90% och/eller andningsfrekvens >30/min vid 15 l O<sub>2</sub>
- Annan organ dysfunktion som motiverar intensivvårdskontakt:  
Medvetandepåverkan, minskad urinproduktion eller koagulopati

## 4. Kvalitetsmål

Det är programgruppens erfarenhet att patienter med sepsis och septisk chock inte alltid uppmärksammas och diagnostiseras i det tidiga förloppet. Även i de fall när diagnosen misstänks tidigt blir behandlingen ibland inte optimal. Programgruppen har formulerat kvalitetsmål i 8 punkter. Avsikten är att detta vårdprogram skall vara till hjälp för att förbättra det primära omhändertagandet av patienter med sepsis/septisk chock. Programgruppens uppfattning är att dessa kvalitetsmål skall uppmärksammas i all akutsjukvård. Varje vårdgivare måste ta ansvar för att dessa mål uppfylls och därmed också skapa de förutsättningar som är nödvändiga för att nå målen.

### **Kvalitetsmål för omhändertagande av patient med 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 ineliggande på sjukhus skall övervakningen organiseras så att patienter som utvecklar sepsis eller septisk chock identifieras utan fördröjning.
4. I den initiala bedömningen av patient med sepsis ingår provtagning med blodgas och laktat.
5. Patienter med 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  $\geq 1000$  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.

## 5. Definitioner och diagnostiska kriterier för sepsis och septisk chock

### Varför behöver vi ett sepsisbegrepp?

Det systemiska svaret på infektion är komplext och fortfarande till stora delar utforskat. Dess funktion är att skydda oss mot invaderande mikroorganismer genom, i normalfallet, reglerad och så småningom självbegränsande inflammatorisk aktivitet. I vissa fall ses i stället ett stegrande förlopp där det systemiska värdsvar ger upphov till skadliga effekter på olika organsystem. Ett sådant tillstånd av okontrollerad systemisk aktivering kan uppkomma vid olika infektionsfokus och med olika mikrobiologiska agens men tenderar att följa ett likartat kliniskt förlopp med utveckling av multiorgansvikt och i de allvarligaste fallen cirkulatorisk chock. Ur praktisk klinisk synpunkt är det viktigt att så tidigt som möjligt identifiera fall med ett sådant avvikande skadligt förlopp eftersom tidigt insatta riktade vårdinsatser är avgörande för chanserna till bot och överlevnad.

Vi behöver alltså en terminologi som utöver de gängse kategorierna infektionsfokus och mikrobiologiskt agens fångar och benämner ett allvarligt sjukdomsförlopp till följd av ett okontrollerat värdsvar på infektion. Vi behöver begrepp, definitioner och diagnostiska kriterier för fenomenet *sepsis*.

### Äldre sepsisdefinitioner

Fram till början av 90-talet användes termer som "sepsis", "septikemi" och "septiskt syndrom" för att benämna allvarliga infektionstillstånd. Begreppen var inte enhetligt definierade och användes ofta på ett motsägelsefullt och otydligt sätt. "Septikemi" som i strikt mening betecknar närvaro av bakterier (synonymt med bakteremi) i blodbanan användes ibland även för att beteckna ett allvarligt kliniskt tillstånd med sviktande organfunktioner. Omvänt används termen "sepsis" ibland som en klinisk beskrivning men ibland för att beteckna närvaro av eller fynd av bakterier i blodbanan, alltså "septikemi" i strikt mening. En del av denna begreppsförvirring lever tyvärr kvar i WHO:s sjukdomsklassifikation, ICD-10 där flera av A-diagnoserna (t.ex. A40.0 Sepsis orsakad av streptokocker grupp A eller A41.5 Sepsis orsakad av andra gramnegativa organismer) används för att koda tillstånd med påvisade bakterier i blodbanan. Enligt modern begreppsbildning borde dessa tillstånd inte kallas sepsis utan istället betecknas septikemi eller hellre bakteremi.

Det första försöket att skapa en enhetlig begreppsbildning för sepsis genomfördes med de nordamerikanska definitioner som publicerades 1992 (Bone). Numera omtalas detta dokument som Sepsis-1. Definitionerna utgick från uppfattningen att sepsis beror på ett överdrivet inflammationssvar benämnt SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) orsakat av infektion. Kriteriet för SIRS baserades på avvikande värden för minst två av variablerna temperatur, hjärtfrekvens, andningsfrekvens och antalet vita blodkroppar (LPK) (Fig 1).

Med utgångspunkt från SIRS-begreppet definierade man sepsis, svår sepsis och septisk chock. Med svår sepsis avsågs ett tillstånd med infektionsorsakad organdysfunktion eller hypoperfusion medan septisk chock betecknade infektionsutlöst persisterande hypotension och hypoperfusion. Ett decennium senare ledde en ny, denna gång internationell, konsensuskonferens till att man utökade listan över diagnostiska kriterier för svår sepsis men behöll de ursprungliga SIRS-baserade definitionerna

(benämns Sepsis-2) (Levy 2003). I Sverige har vi sedan 2010 och fram till 2017 tillämpat en modifierad version av Sepsis-2 (Ljungstrom 2011) (Fig 1).

SIRS har allt mer kommit att ifrågasättas som grund för sepsisdefinitionerna då det visat sig ha låg precision för att identifiera patienter med allvarligt förlopp. I en svensk studie på patienter som från akutmottagningen blivit inlagda på infektionsklinik med en så pass allvarlig infektion att blododling ordinerats saknades två uppfyllda SIRS-kriterier i 23% bland dem som i övrigt uppfyllde kraven på svår sepsis (Gille-Johnson 2013). Bland intensivvårdspatienter är samma siffra 12% (Kaukonen 2015). Omvänt uppfylls SIRS- och sepsiskriterierna på intensivvårdsavdelningarna av så stor andel patienter att specificiteten blir mycket låg och begreppen med ovanstående definitioner oanvändbara (Vincent 2013). I takt med ett allmänt ökat fokus på sepsis, och att man i vissa länder kopplat diagnosen sepsis till ökad ekonomisk ersättning, har denna vida definition på vissa håll lett till att sepsisdiagnos ställts allt oftare utan en motsvarande reell incidensökning. Ett annat problem med SIRS-begreppet är att SIRS kan uppkomma av andra orsaker än infektion. I en aktuell studie kunde man påvisa att närmare hälften av sjukhusvårdade patienter vid någon tidpunkt uppfyllde två eller fler SIRS-kriterier (Churpek 2015).

### **Nya internationella sepsisdefinitioner, Sepsis-3**

De europeiska och amerikanska intensivvårdsorganisationerna tillsatte tillsammans 2014 en tvärprofessionell internationell arbetsgrupp för omarbetning av sepsisdefinitionerna.

Arbetsgruppens slutsatser och rekommendationer publicerades våren 2016 och går under benämningen Sepsis-3 (Singer 2016).

Till skillnad från de föregående konsensusdokumenten hade man vid utarbetandet av Sepsis-3 en vetenskaplig ansats med en väl redovisad arbetsprocess som utgick från systematiska litteraturoversikter och analys av elektroniska hälsodatabaser.

Arbetsgruppens resultat granskades och godkändes av 31 internationella organisationer före publicering. Utöver huvudartikeln publicerades ytterligare fyra artiklar där man beskrev arbetsprocessen och det vetenskapsteoretiska underlaget för gruppens slutsatser och rekommendationer.

Man har i Sepsis-3 valt att skilja på definitioner och diagnostiska kriterier.

Definitionerna utformades med syfte att på ett så korrekt sätt som möjligt återspegla den aktuella uppfattningen om vad sepsis i biologisk och patofysiologisk mening faktiskt är. Gruppens intention var att formulera definitioner som kommer att kunna ha en relativt långvarig giltighet.

De diagnostiska kriterierna omfattar ett antal kliniska observationer och mätvärden som skall uppfyllas för att fastställa sepsisdiagnos hos den enskilde patienten. Jämfört med definitionerna menar man att kriterierna kommer att vara mindre stabila över tid och oftare kommer behöva justeras i takt med kunskapsutvecklingen inom sepsisfältet.

#### *Sepsis*

Enligt den nya definitionen är sepsis ett tillstånd med livshotande organ dysfunktion som orsakas av ett stort systemiskt svar ("dysregulated host response") på infektion. Med denna formulering vidgar man perspektivet jämfört med det äldre strikt inflammationsfokuserade synsättet vilket bättre återspeglar det rådande kunskapsläget. Det totala värdsvaret vid sepsis omfattar utöver inflammationsaktivering även flera andra system och processer (anti-inflammation, endokrin respons, metabola processer,

neuronal respons m.m.). SIRS-begreppet finns inte med i den nya definitionen och inte heller i kriterierna för att diagnostisera sepsis.

Vid utformningen av de diagnostiska kriterierna bedömde man att det för närvarande inte finns evidens för att grunda sepsisdiagnosen på det störda systemiska svaret. Det finns i dagsläget ingen klinisk eller laboratoriemässig markör som på ett adekvat sätt återspeglar dessa mycket komplexa processer. Istället valde man att låta nästa steg i orsakskedjan, organdysfunktion, bli avgörande för att fastställa sepsisdiagnos. Inom intensivvården används sedan länge olika poängsystem för att värdera och gradera förekomsten av organdysfunktion. Konsensuskonferensen jämförde flera av dessa och valde SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) som det mest lämpliga att inkludera i sepsiskriterierna (Figur 2). Enligt Sepsis-3 föreligger sepsis när en akut infektion orsakar organdysfunktion motsvarande en ökning av  $\geq 2$  SOFA-poäng i förhållande till preseptiska värden. I de fall då uppgifter om organfunktion före sepsisinsjuknaden saknas antas att utgångsvärdet är 0 SOFA-poäng för respektive organsystem. Utifrån retrospektiva analyser av stora patientdatabaser fann man att sepsis (akut ökning av  $\geq 2$  SOFA-poäng) medförde en mortalitetsrisk på ca 10%, att jämföra med ca 5% hos samtliga patienter med infektionsdiagnos (Seymour 2016).

### *Septisk chock*

Septisk chock definieras enligt Sepsis-3 som en undergrupp av sepsis där bakomliggande cirkulatoriska och cellulära/metabola störningar är tillräckligt uttalade för att avsevärt öka risken för död. Återigen med stöd från analys av stora patientdatabaser bestämdes de diagnostiska kriterierna för septisk chock till sepsis med kvarstående hypotension som kräver vasopressor för att upprätthålla ett medelartärtryck på  $\geq 65$  mmHg tillsammans med laktat  $>2$  mmol/L trots adekvat vätsketillförsel. Konsensusgruppen definierade dock inte vad ”adekvat vätsketillförsel” innebär. Med dessa kriterier var sjukhusmortaliteten vid septisk chock ca 40 % (Shankar-Hari 2016).

### *qSOFA*

Utöver definitioner och kliniska kriterier för sepsis och septisk chock utvecklade man inom ramen för Sepsis-3 även ett förenklat poängssystem, quick-SOFA (qSOFA). Syftet med qSOFA är att underlätta tidig upptäckt av patienter med förhöjd risk för sepsis utanför intensivvården. I en multivariat logistisk regressionsmodell identifierades tre variabler, blodtryck, andningsfrekvens och medvetandenivå där avvikelser i minst två variabler signalerar en förhöjd risk för sepsis. Gränserna för avvikande fynd definierades som systoliskt blodtryck  $\leq 100$  mmHg, andningsfrekvens  $\geq 22$  per minut och påverkad medvetandenivå. Förhöjd laktatkoncentration i blod inkluderades inte eftersom det inte förbättrade prediktionsmodellen. Man reserverade sig dock för att det saknades laktatvärde för många patienter i de analyserade databaserna, varför värdet av laktat kan ha underskattats.

### **Sepsis-3 i Sverige**

På uppdrag av Svenska Infektionsläkarföreningen (SILF), Svensk Förening för Akutsjukvård (SWESEM), Svensk Förening för Anestesi och Intensivvård (SFAI) och Svenska Intensivvårdsregistret (SIR) bildades under hösten 2016 en nationell konsensusgrupp för Sepsis-3. Till gruppen adjungerades även en representant för Socialstyrelsens avdelning för sjukdomsklassifikation. Gruppens uppgift var att granska Sepsis-3 och att enas kring hur Sepsis-3 bör användas inom svensk sjukvård.

Konsensusgruppen rekommenderar att de i Sepsis-3 föreslagna definitionerna av sepsis och septisk chock skall ersätta de tidigare svenska definitionerna (Figur 2). Detta medför att begreppen SIRS och svår sepsis tas bort från svensk sepsisterminologi. Man rekommenderar även att de nya internationella kriterierna skall användas vid diagnosättning och kodning av sepsis och septisk chock (Figur 2).

De nya kriterierna för sepsis omfattar i stort sett samma variabler för bedömning av organdysfunktion som de äldre svenska kriterierna för svår sepsis. Skillnaden består främst i att man genom SOFA-systemet nu gör en graderad poängsättning av de olika organsystemens respektive funktionsnivå samt att det är den totala poängsumman för samtliga organsystem som ligger till grund för sepsisdiagnosen. Tidigare räckte det med att visst gränsvärde för ett av organsystemen överskreds för att ställa diagnosen svår sepsis. Enligt en aktuell svensk studie sammanfaller väsentligen de kohorter som identifieras med Sepsis-3 respektive svår sepsis enligt den äldre definitionen, men man konstaterade en något högre incidens med de nya sepsiskriterierna (Melhammar 2016). För att de nya SOFA-baserade diagnostiska kriterierna skall kunna tillämpas vid diagnosättning på vanliga vårdavdelningar behöver vissa variabler anpassas och förenklas.

Anpassningen gäller framförallt värdering och gradering av respiratorisk organsvikt vilken i SOFA grundas på kvoten mellan partialtrycket av oxygen i artärblod och oxygenfraktionen i inandad luft ( $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ ). Även om det medför en försämrad precision kan  $\text{PaO}_2$  skattas med hjälp av pulsoxymetri ( $\text{SpO}_2$ ) (Pandharopande 2009). En förutsättning för detta är dock att syrgastillförseln titreras till ett  $\text{SpO}_2$  värde under 97%, då skattningen av  $\text{PaO}_2$  blir alltför osäker vid högre värden. Ett annat problem är skattning av  $\text{FIO}_2$  vid administration av ett visst antal liter ren syrgas per minut via mask eller s.k. näsgrimma. Problemet kan lösas med rimlig noggrannhet genom användande av tabeller som anger beräknad  $\text{FIO}_2$  vid olika syrgasflöden via grimma respektive olika typer av andningsmasker.

En annan parameter som kan vara svårhanterlig utanför IVA är medelartärtryck men värdet kan enkelt beräknas utifrån systoliskt och diastoliskt blodtryck och anges direkt av de automatiska blodtrycksmätare som numera är vanliga även utanför intensivvården. Riktlinjer för bedömning och beräkning av  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$  och blodtryck jämte beräkningen av totala SOFA-poäng kan dock enkelt hanteras av en SOFA-kalkylator. Vi räknar med att en sådan kommer att finnas klar under 2018 och då göras tillgänglig bland annat via Stramas nationella app och via olika medicinska hemsidor. Ytterligare en svårighet är att den internationella arbetsgruppen inte ger någon vägledning för vilka tidsramar som ska tillämpas när man värderar om en patient uppfyller kriterierna för sepsis. Antag att vi har en patient med en misstänkt infektion, patienten har ingen tidigare organsvikt men vid ett visst tillfälle är medelartärtrycket  $<70$  mmHg vilket ger ett SOFA-poäng. Inom vilken tidsrymd måste patienten "få" ytterligare ett SOFA-poäng för att uppfylla kriterierna för sepsis? Likformig tillämpning av kriterierna och särskilt automatisk identifikation av sepsis i elektroniska journalsystem förutsätter sådana tidsramar. Den svenska konsensusgruppen har enats om att i dessa fall sätta tidsgränsen för SOFA-poäng vid 36 timmar. Detta innebär att om en patient uppnår ett SOFA-poäng inom två olika organsystem får det inte vara mer än 36 timmar mellan observationerna för att patienten skall uppfylla kriterierna för sepsis. Intervallet 36 timmar är arbiträrt men valt med tanke på att provtagning ofta sker en gång per dygn och att tidsintervallet då ibland blir längre än 24 timmar.

Den svenska konsensusgruppen valde att tills vidare inte rekommendera användning av qSOFA för tidig identifiering av sepsis. Ställningstagandet grundades på att det i nuläget saknas tillräckligt stöd i form av prospektiva studier för att rekommendera ett generellt införande av qSOFA i svensk sjukvård. Ett annat tungt vägande skäl är att de flesta svenska sjukhus redan idag tillämpar olika triage- och "early warning"-system för tidig identifiering av sviktande vitalfunktioner. Exempel på sådana system är RETTS (Rapid Emergency Triage and Treatment System), MEWS och NEWS (Modified respektive National Early Warning Score) (se kapitel 9). Triage- och "early warning"-system kan sannolikt bidra till snabbare upptäckt av sepsis men parallell användning av flera scoringsystem riskerar att skapa oklarhet och försämrade patientsäkerhet. Det framstår därför som rimligt att i första hand utgå från de redan etablerade generella poängsystemen, och att i deras tillämpning vara uppmärksam på de signaler som bör väcka misstanke om sepsis.

### **Kodning av sepsis och septisk chock**

De ICD-10 koder för sepsis och septisk chock som föreslås i Sepsis-3 utgår från amerikansk diagnoskodning och har visat sig vara oförenliga med WHO:s internationella klassifikation samt med den svenska tillämpningen, ICD-10 SE. Lösningen blev därför att behålla de nuvarande svenska koderna där R65.1 fortsättningsvis kommer att beteckna sepsis och R57.2 kommer att beteckna septisk chock, båda då enligt de nya diagnostiska kriterierna. Kodernas hjälptext ändras 1 januari 2018.

För koden R65.1 Sepsis, kommer den förklarande hjälptexten att kompletteras med "Sepsis, infektion med organsvikt enligt Sepsis-3 (ökning med minst 2 SOFA-poäng)". Tyvärr kommer även den hittillsvarande äldre texten "Systemiskt inflammatoriskt svarssyndrom [SIRS] av infektiöst ursprung med organsvikt" att ligga kvar tillsammans med den nya texten. Orsaken är att den äldre formuleringen är fastställd av WHO och för närvarande inte kan ändras (Figur 2).

### **Sepsis-3 i praktiken**

Sepsis-3 inför en ny definition av begreppet sepsis som nu inkluderar organdysfunktion och härigenom ersätter den äldre termen svår sepsis. Termen sepsis har därmed fått ett innehåll som ligger närmare hur termen används i klinisk praxis. Begreppet septisk chock är förändrat då det utöver hypotension alltid innefattar cellulär/metabol rubbning. De diagnostiska kriterierna för sepsis har preciserats, och utgår nu från en gradering av organdysfunktion baserat på SOFA-poäng. För septisk chock har kriterierna skärpts genom att de utöver hypotension nu även alltid inkluderar förhöjd laktatnivå.

De nya sepsiskriterierna har, främst genom avskaffande av SIRS-begreppet, blivit enklare och klarare än i de föregående versionerna. Härigenom bör skiftet till Sepsis-3 kunna öka förståelsen för vad sepsis är och underlätta identifiering av patienter med sepsis. Omvänt kommer förhoppningsvis betoningen på organdysfunktion leda till ökad uppmärksamhet på infektion som en möjlig orsak hos patienter där man observerar organsvikt.

Det skall samtidigt betonas att kriterierna inte ska uppfattas som ett verktyg för att i klinisk praxis kunna avskrivna sepsis som en möjlig diagnos, särskilt inte tidigt i ett vårdförlopp. Vid sepsis, som vid flertalet akuta sjukdomstillstånd, är diagnosen till en början ofta mer eller mindre osäker för att efter hand tillsammans med fortsatt bedömning, utredning och behandling, mogna fram till en tydlig bild som möjliggör definitiv diagnossättning. För patienter med akut infektion kan skiftet från normala



organfunktioner till svår livshotande organsvikt gå mycket snabbt. Ytterligare en faktor som måste tas med i bedömningen av septiska patienter är värderingen av den enskilde individens organreserv, dvs. hur stora marginalerna är innan en fortskridande organdysfunktion riskerar att övergå i ett direkt livshotande tillstånd. Ålder och komorbiditet är de faktorer som spelar störst roll för denna värdering.

Patienter med akut infektion kan därför ha behov av ökad övervakning och särskilda vårdinsatser även om sepsiskriterierna inte uppfylls. Laktat ingår visserligen inte som kriterium för sepsis men är i detta sammanhang av stort värde för att bedöma tillståndets allvarlighetsgrad. Vid slutgiltig diagnosättning, t.ex. i epikriser, bör man följa de nya kriterierna för sepsis och septisk chock mer stringent, vilket kommer att få betydelse för kvalitén i epidemiologisk statistik och klinisk forskning. De nya definitionerna och kriterierna bör även genomsyra det allmänna språkbruket vid klinisk kommunikation, undervisning och kvalitetsarbete kring sepsis.

### Figur 1. Tidigare svenska sepsiskriterier baserade på Sepsis-2

#### SIRS (Systemic inflammatory response syndrome)

- e2 av:
1. Hjärtfrekvens >90/min
  2. Andningsfrekvens >20/min eller  $p\text{CO}_2 < 4.3$  kPa
  3. LPK >  $12 \times 10^9/\text{L}$  eller  $< 4 \times 10^9/\text{L}$  eller >10% omogna former
  4. Kroppstemperatur >38°C eller <36°C

#### Sepsis

SIRS tillsammans med verifierad eller sannolik infektion

#### Svår sepsis

Uppfyllda kriterier för sepsis alternativt verifierad infektion samt endera hypotoni, hypoperfusion eller organdysfunktion

#### Septisk chock

Uppfyllda kriterier för svår sepsis samt hypotoni som inte svarar på adekvat mängd intravenös vätsketillförsel (500–1000 ml kristalloid vätska given på 30 minuter)

#### Kriterier för hypotoni, hypoperfusion och organdysfunktion

##### Hypotoni

Systoliskt blodtryck  $< 90$  mmHg eller medelartärtryck  $< 70$  mmHg

##### Hypoperfusion

B-laktat  $> 3$  mmol/L eller 1 mmol över övre normalgränsen alternativt BE  $> 5$  mmol/L

##### Organdysfunktion

###### Endera av:

1. **Renal:** Oliguri  $< 0,5$  ml/kg/timme i minst 2 timmar trots adekvat volymtillförsel
2. **Respiratorisk:**  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 33$  eller  $< 27$  om lungan är fokus för infektionen
3. **Hematologisk:** Trombocyter  $< 100 \times 10^9/\text{L}$  eller INR  $> 1,5$  eller APTT  $> 60$  s
4. **CNS:** Akut förändring av mentalt status, t.ex. konfusion
5. **Hepatisk:** S-bilirubin  $> 45$   $\mu\text{mol/L}$

Ovan nämnda kriterier förutsätter att förändringen har skett utifrån en någorlunda normal organfunktion och att den inte bedöms ha andra orsaker än den systeminflammatoriska reaktionen

Referens: Ljungstrom LR, Steinum O, Brink M, et al. Diagnosis and diagnostic coding of severe sepsis and septic shock. ICD-10 should be completed with additional codes. Lakartidningen. 2011;108:276-8

**Figur 2. SOFA-poäng**

Organsystem	Poäng				
	0	1	2	3	4
<b>Respiration</b>					
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub> , (kPa)	e53.3	<53.3	<40	<26.7	<13.3
<b>Koagulation</b>					
Trombocyter, x 10 <sup>9</sup> /L	e150	<150	<100	<50	<20
<b>Lever</b>					
Bilirubin, (µmol/L)	<20	20–32	33–101	102–204	>204
<b>Cirkulation</b>					
Blodtryck/katekolamin	MAPe70 mm Hg	MAP<70 mm Hg	Dopamin <5* el. dobutamin (oavsett dos)	Dopamin 5.1-15* el. adrenalin d0.1* el. noradrenalin d0.1*	Dopamin >15* el. adrenalin >0.1* el. noradrenalin>0.1*
<b>CNS</b>					
Glasgow Coma Scale	15	13–14	10–12	6–9	<6
eller					
RLS-poäng	1	2	3	4–5	6–8
<b>Njure</b>					
Kreatinin, (µmol/L)	<110	110–170	171–299	300–440	>440
och/eller					
Diures, (ml/dygn)				<500	<200

Förkortningar: FIO<sub>2</sub>, fraktion inandad oxygen; PaO<sub>2</sub>, partialtryck oxygen i artärblod; MAP, mean arterial pressure (medelartärtryck)

\*enhet: µg/kg/min, katekolaminer skall ha givits under minst 1 timma

**Figur 3. Nya definitioner, diagnostiska kriterier och koder för sepsis och septisk chock enligt Sepsis-3**

	<b>sepsis</b>	<b>septisk chock</b>
<b>definition</b>	Livshotande organdysfunktion som orsakas av ett stort systemiskt svar på infektion	En undergrupp av sepsis där bakomliggande cirkulatoriska och cellulära/metabola rubbningar är tillräckligt uttalade för att avsevärt öka dödligheten
<b>diagnostiska kriterier</b>	Infektion med akut förändring av SOFA e2 poäng*	Kvarstående hypotension som kräver vasopressor för att upprätthålla medelartärtryck e65 mmHg tillsammans med p-laktat >2 mmol/L trots adekvat vätsketillförsel
<b>koder (ICD-10 SE)</b>	R65.1 Sepsis, infektion med organsvikt enligt Sepsis-3 (ökning med minst 2 SOFA-poäng) Systemiskt inflammatoriskt svarssyndrom [SIRS] av infektiöst ursprung med organsvikt**	R57.2 Septisk chock

\* Om 2 poängs ökning uppnåtts genom ökning med 1 poäng i två organsystem skall dessa förändringar skett med tillräcklig samtidighet: inom som mest 36 timmar.

\*\* Tyvärr kommer även den hittillsvarande äldre texten att finnas kvar, då den är fastställd av WHO och för närvarande inte kan ändras.

## 6. Epidemiologi

### Hur vanligt är sepsis?

Det är svårt att besvara denna fråga då sepsis definieras på olika sätt i olika studier. Även urvalet av studerade patienter varierar.

Tidigare studier har ofta beräknat incidens utifrån utskrivningsdiagnos, olika kombinationer av koder har använts och olika incidenssiffror har därför erhållits (Mariansdatter 2016). I en svensk studie visade Wilhelms (2010) att man får fram olika kohorter av patienter beroende på vilken kodkombination man använt.

Gaieski (2013) använde liksom Wilhelms, de äldre ofta citerade studiernas kod-abstraktioner och fann då så skilda incidenser som 300-1031/100 000 invånare och en ökning med cirka 13% årligen.

I en genomgång av 427 patienter i Skåne med positiv blododling, växt av *Staphylococcus aureus* eller *Escherichia coli*, under 2012 fann man att 161 patienter uppfyllde kriterierna för svår sepsis eller septisk chock. Endast 29 (18 %) av dessa hade fått rätt diagnos, R 65.1 eller R57.2. Rätt diagnoskod var vanligare efter vård på IVA eller infektionsklinik, men ändå under 40 % även på infektionsklinik (Johansson 2015).

I en stor retrospektiv, CDC sponsrad, studie av elektroniska journaldata som täcker cirka 10% av samtliga vårdtillfällena i USA (Rhee 2017) identifierades patienter som hade blododlats, behandlats med intravenös antibiotika i minst 4 dagar samt hade organsvikt. Metoden har jämfördes med diagnoskod samt validerades mot manuell journalgenomgång och kom fram till en årlig incidens >500/100 000 invånare.

Kodsättning varierar beroende på ekonomiska ersättningsystem, kännedom om sepsis och kodstrategier och är därför ingen tillförlitlig källa till sepsisepidemiologi (Mariansdatter 2016, Wilhelms 2010, Rhee 2017).

Då blododlingspositiva infektioner har ökat under det senaste decenniet är det sannolikt att även sepsis ökar, även om endast 20-30% av sepsisfallen har bakterier påvisade i blododling. I en studie från Östergötland är incidensen för positiv blododling ca 328/100 000 (Holmbom 2016).

En stor prospektiv genomgång av samtliga medicinpatienter på en akutmottagning i Odense under ett år resulterade i en årlig incidens av samhällsförvärd sepsis med organsvikt (Sepsis-2) på 457/100 000 (95% CI 430-485/100 000) bland vuxna invånare (Henriksen 2015).

Enligt en retrospektiv journalstudie i Skåne och Halland, bland samtliga vuxna patienter som sjukhusvårdades och fick intravenös antibiotika, uppskattades incidensen av Sepsis-2 till 687/100 000 vuxna invånare (95% CI 549-824). I samma studie befanns Sepsis-3 incidensen vara 780/100 000 (95% CI 633-926) [8]. Cirka 30% av dessa var sjukhusförvärd sepsis och knappt 20% av patienterna fick en korrekt sepsis ICD diagnos (Melhammar 2016).

Även incidensen septisk chock varierar beroende på studiemetod mellan 9/100 000 i studien av Henriksen (2015) till 24 respektive 80/100 000 vuxna invånare i studierna av van Gestel (2004) och Rhee (2017). En annan infallsvinkel har studerats i bland annat Storbritannien och i Nederländerna där antalet patienter som vårdats p.g.a sepsis med organsvikt på en intensivvårdsavdelning beräknades till 66 respektive 54/100 000 invånare (van Gestel 2004, Harrison 2006).

Fleischmann (2016) extrapolerade resultat från studier, i framförallt höginkomstländer, till att motsvara minst 27 miljoner sepsisfall årligen världen över. Detta förmodas vara en underskattning då kvalitativ data saknas från många

utvecklingsländer, men kan ändå jämföras med det årliga antalet cancerfall i världen på drygt 15 miljoner.

Sammanfattningsvis kan incidensen av samhälls- och sjukhusförvärd sepsis (med organsvikt) antas vara minst 500/100 000 vuxna invånare och av septisk chock sannolikt minst 30-50/100 000 invånare.

### **Hur allvarligt är sepsis?**

Publicerade studier som utgår från intensivvårdsperspektivet anger ofta sjukhusdödlighet i sepsis till mellan 20 och 50 % (Harrison 2016). I studier som inkluderar vårdavdelningar fann man en sjukhusdödlighet kring 15 % (Rhee 2017). En amerikansk studie fann att 6 % av alla dödsfall var sepsis-associerade i vid bemärkelse (Malamed 2009).

Australien och Nya Zeeland registrerar alla intensivvårdspatienter i ett register. Utifrån detta register har man kunnat visa att mortaliteten i svår sepsis sjunkit från 35 % till 18 % mellan åren 2000 och 2012 (Kaukonen 2014). Det är en allmän tendens att mortaliteten minskat på intensivvårdsavdelningar de senaste åren (Bastani 2012, Barnieri 2013).

I en rad stora studier där man istället utgått från patienter med sepsis på akutmottagningar (med eller utan organsvikt), är istället 28-dagars mortaliteten under 10% (Shapiro 2009, Glickman 2010). Dödligheten varierar i olika studier på grund av att olika populationer studerats.

Enligt det svenska dödsorsaksregistret avlider årligen ca 1 000 personer av sepsis och nära 20 000 av ischemisk hjärtsjukdom.

### **Vem får sepsis?**

Många riskfaktorer för att drabbas av sepsis har identifierats. Bland annat hög ålder, att vara över 80 år innebar en ca 6 ggr ökad risk att drabbas av sepsis (Angus 2001).

Vanligt förekommande komorbiditeter har visat sig vara diabetes, hjärtsvikt, KOL och cancer (Wilhelms 2010, Rhee 2017, Melhammar 2016).

Trots det är det en betydande andel (28%) som inte hade någon komorbiditet (Henriksen 2015, Linder 2014).

Män har en ökad risk att drabbas av sepsis och vissa data tyder på att mortaliteten vid sepsis är högre hos äldre kvinnor (Rhee 2017, Fowler 2017).

Studier från USA har också visat att det föreligger olika risk för sepsis beroende på etniskt ursprung (Malamed 2009). Rush (2017) har visat på en association mellan ökad dödlighet i sepsis och låg socioekonomisk status.

På senare år har man kunnat påvisa en association mellan genetiska uttryck och risken för mortalitet vid sepsis (Scicluna 2017).

### **Vad orsakar sepsis?**

Vid samhällsförvärd sepsis är *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* och *Streptococcus pneumoniae* de vanligaste patogenerna påvisade i blododlingar (Henriksen 2015). Vid vårdrelaterad sepsis är betydligt fler patogener aktuella t.ex. flertalet enterobacteriaceae, enterokocker och *Pseudomonas aeruginosa* (Valles 2009). Vanligaste fokus för infektion i dessa studier är lungor, urinvägar, hud- och mjukdelar och buk. Okänt fokus är även vanligt förekommande.

Sepsis är vanligare vintertid beroende på ökad förekomst av luftvägsinfektioner (Henriksen 2015, Danai 2007).

## Vad händer sedan?

Flera studier har talat för en ökad långtidsmortalitet och morbiditet hos patienter som överlevt sepsis. I en kanadensisk studie har man påvisat 17 gånger högre risk att avlida inom 10 år hos dem som överlevt ett år efter sepsis jämfört med ålders- och könsmatchad normal befolkning (Linder 2014a). Samma grupp har visat att akut njursvikt under IVA-vård för sepsis leder till minskad 10 års överlevnad (Linder 2014b). Oavsett definition är långtidsmortaliteten efter sepsis mycket hög. En australiensisk observationskoordinatstudie visade en ökad 2-års mortalitet hos överlevande efter sepsis jämfört med kontroller (Davis 2014). En annan observationsstudie visade att sepsis ökade mortalitetsrisken upp till 5 år efter sjukhusvistelsen jämfört med kontroller. 1-, 2- och 5-års mortalitet var mycket högre efter sepsis (23%, 29% respektive 44%) jämfört med patienter som inte haft sepsis (1%, 2,6% och 8,3%) (Wang 2014).

Det är naturligtvis svårt att skilja effekterna av underliggande kronisk morbiditet från de sepsisspecifika effekterna på långtidsdödligheten. Dock har flera studier visat att sepsis kvarstår som signifikant associerad med ökad mortalitetsrisk även efter att man justerat för ålder, komorbiditeter samt längd på sjukhus och IVA vistelse (Linder 2014a, Battle 2014).

Den ökande risken för långtidskomplikationer är störst hos yngre friska (Linder 2014a). Ou (2016) fann att yngre patienter med färre komorbiditeter hade högre relativ dödlighet jämfört med åldersmatchade kontroller. Prescott (2016) visade att en av fem patienter som överlever sepsis har en sen dödlighet som inte förklaras av hälsotillståndet före sepsisincidenten.

Överlevare efter sepsis har högre risk för kardiovaskulära händelser inom ett år från IVA-vården, även jämfört med andra IVA-vårdade (Yende 2014). Samkörning av hälsodata från svenska värnpliktiga med patientdata visar en ökad risk för kardiovaskulära händelser upp till 5 år efter pneumoni eller sepsis (Bergh 2017).

## 7. Patofysiologi

De inflammatoriska systemen har utvecklats för att bekämpa bakterier och främmande agens, som kommit in i kroppen via hud eller slemhinna. I samband med detta uppkommer såväl lokala som systeminflammatoriska symtom. Om de sistnämnda blir för kraftiga finns risk för utveckling mot svår sepsis och septisk chock. I det övervägande antalet fall är det bakteriella infektioner som orsakar dessa allvarliga septiska tillstånd. De vanligaste ingångsportarna för dessa infektioner är nedre luftvägar, urinvägar, mag-tarmkanal, sår och intravaskulära katetrar. Kunskapen om patofysiologin vid septiska tillstånd har ökat avsevärt under senare år men baseras främst på vad man funnit vid gramnegativ infektion.

Endotoxin från gramnegativa och exotoxiner från grampositiva bakterier aktiverar makrofager och ibland andra celler till att producera IL-1 (interleukin-1), TNF (tumor necrosis factor) och andra cytokiner. Dessa, i sin tur, samspelar med varandra, med ytterligare andra cytokiner och med aktiverade kallikrein-kinin-, koagulations-, fibrinolys-, och komplementsystem. Detta leder bland annat till generell aktivering av de neutrofila granulocyterna, som adhererar till endotelet i kärlväggen i många organ med ökad kärlpermeabilitet som följd. Efter initial aktivering av såväl koagulations- som

fibrinolyssystem sker i de svårare fallen en hämning av fibrinolyssystemet, vilket medför ökad risk för trombosbildning.

För att motverka skadliga effekter nedregleras den inflammatoriska reaktionen via en mängd hämmare som verkar på olika nivåer i de inflammatoriska systemen. Så kan till exempel IL-1 hämmas av en receptorantagonist, IL-1ra, och TNF av lösliga receptorer, vilka fäster till TNF innan bindning till cellbunden receptor sker. Därtill produceras kortison och ett flertal cytokiner och andra mediatorer med antiinflammatorisk effekt. Hos vissa patienter blir emellertid aktiveringen av de proinflammatoriska systemen så kraftig att de hämmande systemen, som aktiveras något senare, inte förmår eller hinner bromsa dessa i tillräcklig grad. Graden av aktivering är inte bara ett resultat av invaderande bakterier utan påverkas också i stor utsträckning av andra faktorer, som genetisk predisposition, läkemedel och olika grundsjukdomar. Av betydelse för inflammationens aktiveringsgrad är också om de antiinflammatoriska mekanismerna redan har aktiverats på grund av en föregående infektion eller ett föregående trauma.

Vid septisk chock leder frisatta substanser som TNF, PAF (platelet activating factor), bradykinin, prostaglandiner och kväveoxid till en vasodilatation på såväl artär- som vensida. Generell vasodilatation, mikrotrombotisering och vävnadsödem leder så småningom till att syrgasutnyttjandet i organen försvåras. Till detta kommer hypovolemi på grund av ökad kärlpermeabilitet, vasodilatation och dehydrering. I de allvarligare fallen leder den inflammatoriska reaktionen till försämrat gasutbyte i lungan och utveckling av ARDS (acute respiratory distress syndrome), vilket i så fall ytterligare bidrar till att försvåra leveransen av syrgas till kroppens organ. Den cellulära hypoxin leder till anaerob metabolism med metabol acidosis och laktatansamling som följd. Hypoxi och inflammation samverkar sedan vid utveckling av sviktande organfunktion och MODS (Multiple Organ Dysfunction Syndrome).

I tidigt skede ses ofta en hyperdynamisk cirkulation med hög hjärtminutvolym och lågt systemvaskulärt motstånd. Om hypovolemin inte korrigeras eller patientens hjärta inte orkar med påfrestningarna, minskar hjärtminutvolymen och cirkulationen övergår i en hypodynamisk fas med påslag av det sympatiska nervsystemet. I detta läge är risken stor att tillståndet går över i en irreversibel chock. Av dem som avlider i septisk chock, dör cirka hälften under den första veckan i bilden av en behandlingsrefraktär chock. Övriga dör oftast inom en månad i bilden av multipel organsvikt.

Många av dessa patienter har också tecken på disseminerad intravasal koagulation (DIC) med konsumtion av koagulationsfaktorer och hämmare. Bristen på koagulationsfaktorer kan i de svåraste fallen leda till mer eller mindre spontana blödningar. Dessa ser man oftast först i områden som är eller har varit utsatta för medicinska manipulationer, till exempel runt katetrar eller trachealtuber, men de kan också ske var som helst i kroppen.

## 8. Specifika fysiologiska förändringar

### 8a. Temperatur (hyper-/hypotermi)

Förhöjd kroppstemperatur är ofta ett första tecken på ett inflammatoriskt svar. Fysiologiskt orsakas feber av att pyrogena substanser, huvudsakligen proteiner, såsom cytokiner, eller nedbrytningsprodukter från bakterier, justerar kroppens "termostat" i hypotalamus till en högre nivå än normalt. Kroppen strävar då mycket snart att höja temperaturen till den förhöjda hypotalamiska nivån vilket sker genom ökat muskelarbete (ofrivilliga muskelskakningar, s k frossa), vasokonstriktion och frisättning av katekolaminer (adrenalin). Sammantaget leder detta till förhöjd kroppstemperatur, feber, upp mot 38–41°C (Guyton 2006). Alla individer förmår inte reagera lika kraftfullt med temperaturstegring, exempelvis immunsupprimerade och äldre. Ibland förekommer även sänkt kroppstemperatur (hypotermi) vid svåra infektioner. I avsaknad av vetenskaplig evidens har man i olika konsensus beslutat att låta 36°C vara den gräns varunder sepsis kan misstänkas vid sänkt kroppstemperatur (Society of Critical Care Medicine 1999, Levy 2003).

### 8b. Andningspåverkan

Andningspåverkan inträffar mycket tidigt i förloppet vid sepsis och betingas dels av direkta förändringar i själva lungan, dels indirekt av de metabola effekter som systeminflammationen utlöser. Resultatet av sepsisinducerad lungpåverkan är en tilltagande hypoxi, vilken kroppen kompenserar med ett ökat andningsarbete. Eftersom koldioxid diffusionen påverkas betydligt mindre än syrgas diffusionen blir resultatet som regel en hypokapni. Hyperkapni vid svår sepsis ses främst hos patienter med underliggande allvarlig kronisk lungfunktionsnedsättning.

En central del av patofysiologin är en ökad kapillärpermeabilitet i lungorna som främst orsakas av en ansamling av neutrofila granulocyter och trombocyter i lungkapillärerna. De neutrofila granulocyterna frisätter ett flertal mediatorer som leder till ökad kapillärpermeabilitet, med åtföljande utträde av såväl proteinrik vätska som neutrofila granulocyter i lungvävnaden. Vätskeutträde interstitiellt i lungparenkymet medför kraftigt minskat compliance, ner mot 25% av det normala. Ansamling av protein- och enzymrik vätska i alveoler bidrar till minskat gasutbyte, inaktivering av befintlig surfactant och hämning av dess nybildning med åtföljande atelektasbildning. Vävnadsnedbrytande enzymer såsom elastas orsakar strukturella skador på såväl alveolära kapillärer som epitelceller. Dessa faktorer samverkar till en ökad shuntning av blod. Till shuntningen bidrar även att lungorna liksom övriga kroppen drabbas av ett förändrat kapillärt blodflöde med hypoperfusion samt sepsisinducerad koagulationsrubbnig med mikrotrombotisering och parenkymskada. Vidare leder den ökade kapillärpermeabiliteten till att även slemhinnan i luftvägarna svullnar, vilket medför ökat andningsmotstånd. Exotoxiner från såväl grampositiva som gramnegativa bakterier kan också leda till epitelskador i alveolerna vilket ytterligare förvärrar lungfunktionsnedsättningen (Sawa 2014).

Därtill kommer att cytokinkaskaden har en kontraktilitetshämmande effekt på andningsmuskulaturen och att ökande andningsfrekvens leder till ökad dead-spaceandning. Alla dessa faktorer bidrar till en försämrad andningsfunktion och därmed försämrad syresättning (Martin 2001, Ince 2005, Martin 2005, Wheeler 2007, Boots 2012).

### **Förhöjd andningsfrekvens vid sepsis**

Förhöjd andningsfrekvens är en tidig och känslig indikator på sepsisinducerad hypoperfusion och lungfunktionsnedsättning. Andningsfrekvensen ökar för att ventileras ut koldioxid och därmed kompensera den metabola acidosen. Till detta kommer att den systeminflammatoriska reaktionen i sig är energikrävande, vilket leder till ökat syrgasbehov och därmed något ökad andningsfrekvens. Slutligen kan temperaturstegringen i sig medföra en viss ökning av andningsfrekvensen. Redan en förhöjd frekvens över 20/min är en varningssignal (och ett SIRS kriterium) och en andningsfrekvens >30/min hos en patient med sepsis är alltid ett allvarligt sjukdomstecken. Vid samhällsförvärvad pneumoni har andningsfrekvens >30/minut visat sig vara en oberoende markör för ökad mortalitet (Lim 2003). Bestående andningsfrekvens >30/minut vid svår sepsis anses vara ett tecken på hotande respiratorisk kollaps (Wheeler 1999) och korrelerar med ökad mortalitet hos medicinska akutpatienter över huvud taget (Buist 2004).

### **Andningsdysfunktion vid svår sepsis**

Vid svår sepsis är andningsdysfunktion ett tidigt och vanligt symtom och ses hos 25–85% av patienterna vid ankomst till sjukhus (Russel 2000, Levy 2005, Dremsizov 2006, Shapiro 2006). Hos en mindre andel av patienter med svår sepsis, 5-15%, utvecklas inom 1-7 dygn en mer generaliserad lungskada, vilken i mildare former oftast benämns Acute Lung Injury, ALI, och i mer allvarliga former Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS. Kliniska kännetecken är hypoxi i kombination med bilaterala lunginfiltrat, ökad shuntning, ökad dead-space-andning och minskad lungcompliance. Andningsfrekvens  $\geq 30$ /minut vid ankomst, acidosis och obesitas, BMI  $\geq 30$ , utgör oberoende riskfaktorer för att utveckla ALI/ARDS. Tidig adekvat antibiotikabehandling av patienter med svår sepsis tycks minska risken, medan övervatskning ökar densamma. ALI/ARDS medför ökad mortalitetsrisk i det akuta skedet. I efterförloppet finns ökad risk för såväl bestående lungfunktionsnedsättning på grund av fibrosutveckling i lungorna som ökad risk för kognitiva sequelor, där hypoxigrad under vårdtiden tycks vara den viktigaste markören (ADT Force 2012, Levitt 2012, Ognjen 2011, Mikkelsen 2012).

## **8c. Hjärt- och kärlpåverkan**

De hemodynamiska förändringarna vid svår sepsis och septisk chock är omfattande och komplexa. Frisatta inflammatoriska mediatorer utövar en kärldilaterande effekt på såväl artär- som vensidan. Till detta adderas hypovolemi på grund av ökad kärlpermeabilitet och dehydrering genom ökade vätskeförluster. I det tidiga skedet av sepsis motverkas tendensen till hypotension genom massivt stresspåslag med frisättning av noradrenalin från sympatiska nerver i kärlsystemet, adrenalin från binjurarna och vasopressin från hypofysen. Proinflammatoriska mediatorer påverkar även hjärtmuskeln. Kontraktilitetsnedsättning uppträder redan tidigt i sepsisförloppet men normal eller till och med förhöjd hjärtminutvolym kan initialt ändå upprätthållas tack vare ökad hjärtfrekvens och genom att arteriell vasodilatation innebär en sänkning av vänsterkammarens utflödesmotstånd. Kompensationsmekanismerna är dock begränsade och utan adekvat behandling riskerar tillståndet att snabbt progrediera till cirkulatorisk kollaps (Antonucci 2014).

En välkänd klinisk iakttagelse är att patienter med sepsis ofta debuterar med förmaksflimmer. Nyligen har en studie visat att mortalitet och strokerisk ökar hos dem som gör det vid svår sepsis (Walkey 2011).



## 8d. Hypoperfusion

Vid svår sepsis och septisk chock leder aktivering av inflammatoriska system och koagulation till störd mikrocirkulation i form av generell vasodilatation, ökad kärlpermeabilitet och i de allvarligaste fallen mikrotromboser. Tillsammans med ökad perspiration, minskat vätskeintag och eventuella kräkningar eller diarréer förorsakar den inflammatoriska reaktionen ett hypovolemiskt tillstånd, som i princip alltid föreligger vid tidpunkten för diagnos. Vidare kan sepsisinducerade inflammatoriska förändringar i lungan orsaka försämrat gasutbyte. Hypovolemi, lungförändringar och försämrad hjärtfunktion leder till försämrad syrgasleverans, vilket i kombination med försämrat perifert utnyttjande på grund av störd mikrocirkulation i de allvarligaste fallen ger upphov till cellulär hypoxi och anaerob metabolism. Cellerna blir då för sin energiförsörjning beroende enbart av glykolysen, vilket resulterar i produktion av vätejoner och laktat. Försämrad syrgasleverans kan kroppen inledningsvis kompensera med ökad extraktion av syre från blodet under dess passage genom kapillärerna med sänkt syrgashalt på venösa sidan som följd. Huvuddelen frisatta vätejoner binds till bikarbonatjoner och bildad koldioxid vädras ut via lungorna, vilket resulterar i sänkt pH, låg bikarbonatkoncentration och negativt basöverskott (base excess = BE). På grund av lungornas i de flesta fall stora förmåga att vädra ut koldioxid kan initiala pH-förändringar kompenseras med ökad ventilation, varför pH då ligger inom normalområdet. Ett negativt värde på BE är därför ett bättre mått på hypoperfusion och ett normalt värde är i avsaknad av kräkningar och underliggande sjukdomar av stort värde, då det närmast utesluter hypoperfusionsorsakad anaerob cellmetabolism av klinisk betydelse.

Samtidigt som vätejoner frisätts från glykolysen bildas laktat av det pyruvat som inte kan omhändertas via citronsyracykeln. Bildat laktat diffunderar ut ur cellen och utgör därmed en mätbar indikator på anaerob cellmetabolism. Förhöjd laktatkoncentration ses dock även vid andra situationer än hypoperfusion (Bakker 2001). Fysisk aktivitet påverkar produktionen och försämrad lever- och njurfunktion reducerar eliminationen. Nedbrytning av protein, tillförsel av glukos och ökade nivåer av adrenalin kan öka produktionen och under det septiska förloppet har ökad laktatfrisättning på grund av en generellt ökad metabolism och glykolys iakttagits utan att hypoxi förelegat (Hotchkiss 1992). Under senare år har laktatstegringen vid sepsis alltmer kommit att betraktas som en markör för stress (Garcia-Alvarez 2014). Oavsett genes är dock ökade laktatnivåer associerade till ökad mortalitet (Shapiro 2006). Vid förändringar av måttlig grad buffras bildade vätejoner inom normalområdet för BE. Man kan således i kliniken se måttligt förhöjda laktatvärden med eller utan sänkt BE vid svår sepsis utan blodtrycksfall (Nguyen 2004, Jansen TC 2010). Förhöjda värden av laktat indikerar sämre prognos oavsett graden av hypotension (Howell 2007) och har i en studie visat sig vara en tyngre faktor än hypotension i så motto att patienter med hypotension utan förhöjda laktatvärden endast hade en mortalitet på 8% jämfört med 43% hos patienter med laktatförhöjning (Hernandez 2010).

Artärblod är troligen att föredra vid analys av laktat men laktatbestämning i arteriellt och perifert venöst blod har visats ha en relativt god överensstämmelse (Gallagher 1997, Browning 2013). Hur tänkbara felkällor som applicerad stas vid provtagningen påverkar resultatet hos septiska patienter har dock inte studerats närmare. Det samma gäller hur mycket och hur länge en eventuell attack av frossa påverkar venösa laktatvärden. I en studie på friska personer påverkades dock inte laktatkoncentrationen av fem minuters stas medan förvaring under 15 minuter i rumstemperatur eller på is ökade laktatvärdena med 25% respektive 10% (Jones 2007).

Sammanfattningsvis ses vid hypoperfusion oftast förhöjda värden på laktat och sänkta på BE innan pH-värdet sjunker under normalvärdesgränsen. Andra tillstånd kan påverka såväl laktat som BE men förhöjda laktatvärden i kombination med sänkt BE talar mycket starkt för hypoperfusion. Vid sänkt BE och normal nivå på laktat bör andra förklaringar än hypoperfusion övervägas.

Mot bakgrund av ovanstående samt ur allmän fysiologisk synvinkel är laktat och syra-basbalans angelägna parametrar att följa vid misstänkt eller bekräftad hypoperfusion.

## 8e. CNS-påverkan

Anatomiskt ter sig centrala nervsystemet (CNS) som skyddat från endogena och exogena agens. Den blod-CNS barriär som omger CNS är dock strukturellt heterogen och kan indelas i två olika huvudzoner, blod-hjärn barriären och blod-likvor barriären, som i varierande grad medger kommunikation med passage av cytokiner och inflammatoriska celler (Coureuil 2017). En alternativ kommunikationsväg sker via axonala cytokinreceptorer direkt neuronalt via nervus vagus till nucleus tractus solitarius i hjärnstammen (Danielski 2018). Avsaknad av blodhjärnbarriär föreligger i de circumventrikulära organen (CVO) inkluderande area postrema kring 3:e ventrikeln som medger full tillgänglighet för passage av inflammatoriska mediatorer.

Sepsis är ofta förknippat med olika grader av diffus centralnervös påverkan. I de allra flesta fall uppstår denna utan att någon infektion kan konstateras i CNS, varför tillståndet snarare är en indirekt effekt av ett septiskt tillstånd och har benämnts sepsis-associerad encephalopati (SAE). I ett försök att bättre karakterisera etiologi och definition av SAE i den dåvarande blandade definitionsfloran beskrevs 1996 Glasgow Coma Score (GCS) som ett användbart klassifikationssystem avseende svårighetsgrad av SAE (Eidelman 1996). Dock bedömdes SAE i denna studie som ett potentiellt reversibelt tillstånd, vilket i senare studier i avsaknad av specifik behandling inte helt säkert kunnat beläggas (Iwashyna 2010, Widman 2014). Emedan begreppet encephalopati oftast har betraktats som en potentiellt reversibel sjukdomsentitet har en nyare benämning av SAE föreslagits, sepsis-inducerad hjärndysfunktion (SIBD-Sepsis-Induced Brain Dysfunction) (Adam 2013). Vid sepsis har SAE beskrivits förekomma i 9-70% av fallen (Eidelman 1996, Consales 2005, Sharshar 2005, Davies 2006, Gofton 2012). I den nya Sepsis-3 definitionen har qSOFA score GCS som en screeningparameter, vilket i sig understryker vikten av bedömning av SAE som en betydelsefull och tidig del av sepsisförloppet.

Den fullständiga patofysiologin bakom uppkomsten av SAE är ofullständigt kartlagd, men sannolikt är ett flertal olika mekanismer parallellt involverade. Man tänker sig en samverkan mellan en neuroinflammatorisk och cirkulatorisk/ischemisk betingad process, som påverkar och potentierar varandra, vilket ger upphov till fortskridande skador i frontalcortex, hippocampus, limbiska systemet och hjärnstam (Adam 2013, Danielski 2017, Heming 2017). Blod-hjärnbarriären är normalt impermeabel för exo-/endotoxiner men kan vara selektivt genomsläpplig för en mindre del av de cytokiner som frisläpps vid det inflammatoriska svaret och även för vissa T-lymfocyter. Via vagal signalering, passage via CVO och delvis via blod-likvor barriären sker den sammantagna inflammatoriska signaleringen. Denna innebär även en aktivering av mikroglia-celler och i viss utsträckning även astrocyter (Dal-Pizzol 2014, Hogland 2015, Heming 2017, Danielski 2017, Tauber 2017). Aktivering av

mikroglia-celler driver CNS-inflammationen vidare (van Gool 2010, Hoogland 2015). I ett flertal djurstudier har visats uppreglering av tollreceptorer, TNF, IL-1 $\beta$  i flera områden i hjärnan som svar på mikroglia-cellsaktivering (Hoogland 2015). I det fortskridande SAE-förloppet sker en påverkan på blod-hjärnbarriären med ökad permeabilitet och åtföljande vasogent ödem via komplementaktivering, reaktiva N- och O- radikaler, sekretion av mediatorer från mikroglia-celler och förändrad astrocyt-funktion. Detta leder sammantaget till försämrad syrgasextraktion till den cerebrala vävnaden samt metabola och cirkulatoriska rubbningar i hjärnan (Adam 2013, Danielski 2018, Papadopoulos 2000, Green 2004). Påverkan på den cerebrala perfusionen, både avseende mikro- och makrocirkulation, till följd av rubbningar i koagulation och cerebral autoregulation av perfusionstryck har kopplats till ökad neuroinflammation, oxidativ stress och ischemi som skulle kunna bidra till utveckling av SAE (Adam 2013, Oddo 2015, Goodson 2016, Hemming 2017). Skador i hippocampus och i flertal områden av hjärnbarken har visats i ett flertal djurmodeller av SAE och har associerats till försämrad kognitiv funktion i form av sänkt inlärnings- och minneskapacitet (Widmann 2014). Hos sepsisöverlevare har man också i kliniska studier kunnat konstatera varierande grad av bestående kognitiv funktionsnedsättning och demensutveckling, där premorbid kognitiv funktion och hög ålder synes kunna bidra (Iwashyna 2010, Widman 2014).

Det vanligaste kliniska symtomet är förändrad och/eller fluktuerande medvetandegrad. Detta märks hos tidigare sensoriskt intakta personer som en tilltagande uppmärksamhet, lätt sänkning av vakenhetsgraden, oförmåga att svara på tilltal, desorientering, delirium och slutligen coma. Ovanliga symtom är tremor, myoklonus och kramper. Förekomst av kranialnervspåverkan eller perifera hemisymtom talar för annan diagnos än SAE.

De kliniska encephalopatisymtomen debuterar ofta mycket tidigt i sepsisförloppet och föregår ofta, i likhet med andningspåverkan, övriga tecken på organsvikt vid sepsis.

Rutinmässiga likvoranalyser utfaller oftast normala, men i enstaka fall påvisas lätt ökad proteinkoncentration. Neurofysiologiska undersökningar som stöd för den kliniska bedömningen kan göras men har sällan relevans i det akuta skedet. Ett visst stöd finns dock för EEG vid initial diagnostik och prognostisering vid SAE (Hosokawa 2014). Även neuroradiologiska metoder är av begränsat diagnostiskt värde. I experimentella studier har visats stegring i blodet av proteinet S100B som markör för cerebral påverkan/skada (Lipcsey 2010). I patientstudier har resultaten varit mer motsägelsefulla (Nguyen 2006, Piazza 2007, Piazza 2009, Hamad 2011, Gofton 2012). I en systematisk review från 2013 avseende S100B tycker man sig med utgångspunkt från analys av de studier som finns kunna se stigande mätvärden efter ca 3-5 dagar. Man spekulerar med utgångspunkt från detta i huruvida risk och prognosstratifiering skulle kunna ske med seriell mätning av S100B (Zenaide 2013). Huruvida S100B kan användas mer rutinmässigt i diagnostik återstår dock att värdera i framtida studier.

Liksom vid annan sviktande organfunktion är svårighetsgraden av betydelse för den slutliga överlevnaden (Eidelman 1996, Shapiro 2003). Ett flertal olika mediatorer och signalvägar har föreslagits som möjliga mål för terapi t ex iNOS, komplement C5a, aquaporin-4, glutamat-frisättning m fl (Pytel 2009). I en aktuell studie inkluderande 1341 patienter med SAE, där målet var att identifiera modifierbara faktorer, påvisades hypo- och hyperglykemi, hypernatremi, hypercapni och njursvikt som associerade med SAE (Sonnevile 2017). Emellertid återstår att bekräfta ett kausalsamband. I djurexperimentella sepsismodeller med injektion av minocyclin har detekterats minskad inflammation och oxidativ skada i hippocampus med förbättrad kognitiv

funktion (Michels 2015, Gao 2017). Dock återstår här likaväl att bekräfta fynden i större studier.

I dagsläget finns ingen specifik evidensgrundad terapi för SAE (Gofton 2012, Tauber 2017). De enda behandlingsstrategier som finns är snabbt insättande av antibiotika, vätska och blodtryckskontroll samt övriga åtgärder enligt detta vårdprogram inklusive allmän omvårdnad. Av värde kan vara att seponera behandling med antikolinerga och antihistaminerga läkemedel och att hålla sederingsgraden på en låg nivå (Tauber 2017). Daglig neurologisk undersökning och uteslutande av andra liknande behandlingsbara tillstånd bör övervägas.

Sammanfattningsvis anses SAE vara ett tidigt debuterande sjukdomstecken sannolikt orsakad av neuroinflammation och cirkulatorisk påverkan, som ofta kan föregå en mer avancerad sepsisbild och är vanligt förekommande. I dagsläget utgör enda aktuella terapin snabbt och tidigt insatt generell sepsisbehandling.

## 8f. Njurpåverkan

Svår sepsis och framförallt septisk chock är den vanligaste orsaken till utveckling av akut njursvikt på våra intensivvårdsavdelningar. Incidensen akut njursvikt bland patienter med svår sepsis är cirka 20% och stiger vid septisk chock till kring 50% (Schrier 2004). Stor variation föreligger avseende mortalitet som varierar mellan 28 och 82% beroende på grad av njursvikt (Kellum 2002, Hoste 2007).

Det har saknats konsensus kring definitionen av akut njursvikt, eller som det numera kallas, akut njurskada. En sammanfattande definition har presenterats i KDIGO's (Kidney Disease Improving Global Outcomes) dokument "Definition and classification of AKI". (KDIGO Document 2012)

Akut njurskada definieras där som något av följande (utan inbördes gardering):

- Ökning av S-kreatinin med  $\geq 27 \mu\text{mol/l}$  inom 48 timmar
- Ökning av S-kreatinin med  $\geq 1,5$  ggr från patientens normala värde, som har skett eller förmodats ha skett under de föregående 7 dagarna
- Urinproduktion  $< 0.5 \text{ ml/kg/timme}$  under 6 timmar

I samma dokument finns en gradering av akut njurskada, se Tabell 1

### Tabell 1

Definition av akut njursvikt enligt RIFLE (The risk, injury, failure, loss and end-stage renal failure)

	GFR kriterier	Urinvolymkriterier
Risk	P-Kreat ökat 1,5 gånger	$< 0,5 \text{ ml/kg/tim}$ under 6 timmar
Njurpåverkan	P-Kreat ökat 2 gånger	$< 0,5 \text{ ml/kg/tim}$ under 12 timmar
Njursvikt	P-Kreat ökat 3 gånger	$< 0,5 \text{ ml/kg/tim}$ under 24 timmar eller anuri 12 timmar
Njurskada	Total förlust av njurfunktion under längre tid än 4 veckor	
Terminal njursvikt	Terminal njursvikt under längre tid än 3 månader	

## Tabell 2

Gradering av akut njurskada enligt KDIGO

Stadium	P-Kreatinin	Urinproduktion
1	Höjning med 1,5-1,9 ggr jämfört utgångsvärde  eller  ≥27 μmol/l ökning	<0,5 ml/kg/timme under 6-12 timmar
2	2,0 – 2,9 ggr höjning jämfört utgångsvärde	<0,5 ml/kg/timme under ≥12 timmar
3	3,0 ggr ökning jämfört utgångsvärde  eller  Ökning av P-Kreatinin till ≥354 μmol/l  eller  Start av dialys	<0,3ml/kg/timme under ≥24 timmar  eller  Anuri under ≥12 timmar

Akut njursvikt föreligger när P-kreatinin tredubblats eller kreatininclearance minskat med 75%, eller P-kreatinin är >350 μmol/l med en samtidigt akut (ej närmare preciserat i tid) ökning med minst 44 μmol/l, eller om urinproduktionen varit mindre än 0,3 ml/kg/h under 24 timmar eller anuri föreligger sedan 12 timmar. En modifierad version har föreslagits av "The Acute Kidney Injury Network" (AKIN) (Metha 2007).

Orsaken till njurpåverkan vid sepsis är multifaktoriell och fortfarande delvis oklar pga få humanstudier. Det renala blodflödet (RBF) utgörs i normalfallet av en femtedel av hjärtats slagvolym och är mycket känsligt för förändringar i blodtrycket (Langenberg 2005). Utöver denna hemodynamiska påverkan bidrar sannolikt immunologiska och toxiska faktorer till utvecklingen av akut tubulär nekros. Dessutom kan flera läkemedel, som NSAID, ACE-hämmare, litium, aminoglykosider, sulfa och kontrastmedel, ge njurpåverkan som biverkning, en risk som ökar vid t ex sepsis, samtidig diabetes eller tidigare njursjukdom.

Det finns dock studier på kritiskt sjuka patienter med systeminflammatoriskt svar av olika genes (trauma, brännskada, sepsis) där man kunnat påvisa ett initialt ökat renalt clearance (Albanese 2004, Conil 2007, Fuster-Lluch 2008, Roberts 2006). Många bedömer att GFR då är >160 ml/min/1,73m<sup>2</sup> hos män och >150 ml/min/1,73m<sup>2</sup> hos kvinnor. Mest troliga mekanismer bakom detta anses vara det inflammatoriska svaret via endogena mediatorer i kombination med stora mängder vätska samt behandling med vasoaktiva läkemedel (Redl-Wenzl 1993, Udy 2010). Man har framför allt sett detta hos yngre patienter utan co-morbiditet, och förhöjt GFR har i regel kvarstått omkring fem dagar. Ett ökat renalt clearance har framför allt betydelse för doseringen av betalaktamantibiotika och glykopeptider, detta då tiden över MIC för dessa antibiotika är avgörande för den antibakteriella effekten.

**Biokemiska markörer** för njursvikt vid sepsis är dåligt validerade men serum kreatinin speglar ganska väl den försämrade njurfunktionen. Dock påverkas kreatinivärdet av muskelmassa, kroppsytta, kön och diet. Med kännedom om patientens ålder, vikt, kön och aktuellt kreatinivärde kan en ungefärlig beräkning av glomerulär filtration göras med hjälp av Cockcroft and Gaults ekvation (Cockcroft 1976):

Män:  $GFR = (1,23 \times (140 - \text{ålder i år}) \times \text{vikt i kg}) / P\text{-kreatinin}$

Kvinnor:  $GFR = (1,04 \times (140 - \text{ålder i år}) \times \text{vikt i kg}) / P\text{-kreatinin}$

En enkel genväg är att använda den s k Kreakalkylatorn på: [www.infektion.net](http://www.infektion.net). Denna beräkning, liksom övriga GFR- och kreatinin-clearance ekvationer, gäller endast om steady-state förhållande föreligger vilket inte är fallet vid akut njurinsufficiens (National Kidney Foundation 2002, Lippi 2008).

Urea är en ospecifik markör för njurfunktion och är också beroende av kväveintag och grad av katabolism. Ett alternativt sätt att uppskatta GFR är att mäta Cystatin-C, ett protein som bildas från kroppens alla celler och vars serumkoncentration är beroende av GFR (Villa 2005). Som markör för GFR vid akut njurinsufficiens är dock Cystatin-C otillräckligt validerad.

I SBU's dokument "Skattning av njurfunktionen" konstateras att det mest noggranna sättet att uppskatta GFR är att använda medelvärdet mellan ett GFR-estimat baserat på kreatinin och ett baserat på cystatin C (SBU 2012). Tjugofyrtimmars kreatininclearance uppfyllde inte kraven på tillräcklig noggrannhet för att mäta GFR och estimat med hjälp av Cockcroft-Gault formeln hade inte heller tillräcklig noggrannhet för att godkännas då den tenderar att överskatta GFR. Med tanke på hur akut njurskada definieras kommer dock bestämning av kreatinin i plasma fortfarande att ha en central plats.

Observera att förändringar av njurfunktionen sker snabbt vid akut njursvikt vilket innebär att uppskattat GFR sällan avspeglar den aktuella njurfunktionen utan snarare GFR för ett dygn sedan.

Programgruppen rekommenderar initial provtagning av kreatinin. Vid svår sepsis/septisk chock ska den initiala antibiotikadosen ges oberoende av akut njurpåverkan. För justering av fortsatt dosering kan Cockcroft-Gault formeln användas, men kreatinivärdet bör kompletteras med ett estimerat-GFR tidigt i förloppet. Ett behandlingsmål vid svår sepsis och septisk chock, och samtidigt ett bra mått på njurfunktionen, är en timdiures  $>0.5$  ml/kg/tim. Med tanke på den inledande hyperdynamiska fasen med ökat GFR rekommenderas ett ökat utnyttjande av dosering baserad på plasmakoncentrationsbestämningar, s k therapeutic drug monitoring (TDM), för denna svårt sjuka patientgrupp.

## 8g. Leverpåverkan

Levern är ett centralt organ även vid sepsis. De inflammatoriska mekanismerna vid sepsis påverkar levern på många sätt, varför förändringar av leverfunktion och leverprover är vanliga vid sepsis (Geier 2006). Sepsis orsakas ibland av en fokal inflammation i levern eller gallgångarna och detta kan naturligtvis speglas i förhöjning av leverprover. Vanligare är dock sekundära förändringar. Särskilt hos patienter med hjärtsvikt kan vid sepsis med cirkulationssvikt ses en akut hypoxisk leverskada med kraftig förhöjning av ASAT och ALAT (10–100 ggr normalvärde) och sekundär

hyperbilirubinemi. Sepsisassocierad kolestas beror på försämrad funktion av hepatocellulära transportsystem orsakad av inflammatoriska mekanismer. Vid detta tillstånd ses bilirubinförhöjning och normala eller förhöjda ALP och GT-värden.

## 8h. Koagulationspåverkan

Koagulationssystemet är en integrerad del i infektionsförsvaret. Flera koagulationsfaktorer har dubbla roller i både hemostasen och infektionsförsvaret. Initialt ses vid sepsis ett stadium av koagulationsaktivering och antifibrinolytisk aktivitet. Infektionen driver fibrinbildning som ett vapen i det lokala infektionsförsvaret och samtidigt bromsas fibrinolysen som gör att det lokala fibrinnätet persisterar. Många bakterier har i sin arsenal av virulensfaktorer olika plasminogenaktivatorer för att motverka denna fibrinbildning. Även vid mycket beskedliga infektioner kan påverkan av koagulationssystemet ses med känsliga mätmetoder. Dessa förändringar saknar i allmänhet betydelse för sjukdomsförloppet. Koagulationsaktiveringen i infektionsförsvarets tjänst är i första hand ett extravasalt fenomen men vid sepsis kan aktiveringen även ske intravasalt med bildning av fibrin- och trombocyttaggregat som bidrar till att försämma mikrocirkulationen i olika organ. Disseminerad intravasal koagulation (DIC) eller septisk koagulopati kallas denna mer avancerade störning i koagulationssystemet. Konsumtion av koagulationsfaktorer och trombocyter kan utvecklas till ett kliniskt problem med ökande risk för blödningar och med en försämrad prognos. Det finns ingen enhetlig definition av DIC eftersom det är en glidande skala från en obetydlig avvikelser i känsliga laboratorieprover till ett livshotande tillstånd med organsvikt och blödning. Ett scoringsystem med TPK, APTT, fibrinogen och t ex D-dimer för att bedöma allvarlighetsgraden vid DIC har förslagits av International Society of Thrombosis and Hemostasis (Taylor 2001, Toh 2007). Med dessa kriterier ses DIC hos 25–50% av patienter med svår sepsis och utgör en stark riskfaktor för död.

## 8i. Metabola och hormonella förändringar

Vid akuta infektioner sker en ökad frisättning av katekolaminer, kortikotropin (ACTH), glukagon och insulin. ACTH påverkar framför allt binjurebarkens produktion av steroidhormoner och av dessa har kortisol en stimulerande effekt på glukoneogenesen som leder till att aminosyror omvandlas till glukos. Katekolaminer, kortisol och glukagon leder till en ökad insulinresistens och ökade insulinnivåer. Kortisol stimulerar vidare katabolismen av protein i muskulatur och andra vävnader för att förse infektionsförsvaret med nödvändiga aminosyror. Glukagon stimulerar glykogenolys och frisättning av glukos från levern. Sammantaget ger stresshormonerna en ökad plasmaglukosnivå.

### Binjurebarksinsufficiens

Absolut binjurebarksinsufficiens är sällsynt vid sepsis men patienter som behandlas med Prednisolon >5 mg/dag eller som nyligen har trappat ned steroiddosen bör ha en ökad steroiddos i samband med allvarliga infektioner. Grundregel är att dubblera patientens dos vid feber >38°C och tredubbla dosen vid >39°C. Vid denna indikation används hydrokortison, Solu-Cortef® (20 mg motsvarar 5 mg prednisolon). Maximal dos hydrokortison är 200 mg/dygn (Jung 2008).

I intensivvårdssammanhang har begreppet relativ binjurebarksinsufficiens diskuterats. Med detta menas att patienten inte förmår att åstadkomma

eftersträvansvärd maximal produktion av binjurebarkshormon vid stress. Andelen sepsispatienter med relativ binjurebarksinsufficiens varierar stort i olika studier beroende på olika definitioner och olika analysmetoder (Bouachour 1995, Soni 1995, Annane 2000). Det föreligger en mycket stor inter- och intraindividuell variation i svaret på en ACTH-stimulering. Av detta skäl rekommenderas inte ACTH-stimulering (Synachtentest) för att identifiera dessa patienter (Dellinger 2013).

## **8j. CRP och PCT**

CRP har en stark ställning i svensk rutinsjukvård och har använts under lång tid som en markör för bakteriell infektion. Procalcitonin (PCT) som internationellt värderats i de sammanhang där CRP ofta används i Sverige har i ett flertal studier beskrivits som en lovande markör, men är associerad med höga kostnader. Gruppen vill därför fördjupa diskussionen kring dessa två biomarkörer.

### **C-reaktivt protein i serum vid svår infektion.**

**Bakgrund.** CRP är en polypeptid som efter stimulering av bl a cytokiner (ffa interleukin 6) produceras i levern som en akutfasreaktant. Toppvärden ses vanligen inom 48 timmar efter inflammatorisk stimulering med en plasmahalveringstid på 19 timmar (Pepys 2003). Synteshastigheten är direkt relaterad till en pågående stimulering och avstannar momentant då denna upphör (Pepys 2003).

I en prospektiv observationsstudie av patienter (70 patienter med dokumenterad infektion, 55 patienter med SIRS, 25 med akut infarkt) inlagda på en intensivvårdsavdelning fann man som optimalt diagnostiskt cut off 80 mg/l medföljande en sensitivitet på 94% och en specificitet på 87% vilket gav ett PPV på 90% och ett NPV på 92%, för att skilja patienter med infektion från dem som inte hade en infektion (Sierra 2004).

I en annan prospektiv studie från en intensivvårdsavdelning identifierades 76 patienter som infekterade och 36 som inte infekterade. Samtliga följdes dagligen med temperatur och CRP. Bästa cut off för CRP var 87 mg/l och då med en sensitivitet för infektion på 93% och en specificitet på 86%. För temperatur var bästa cut off 38,2°C och var associerat med en sensitivitet för infektion på 55 % och en specificitet på 89 %. Kombinationen gav en sensitivitet på 50 % och en specificitet på 100 %. Mellan stegen SIRS, svår sepsis och septisk chock förelåg signifikanta skillnader i CRP-nivåer. LPK hade här ett lågt diagnostiskt värde (Pavoa 2005).

I ytterligare en studie av IVA-patienter analyserades det infektionsdiagnostiska värdet av en CRP-analys och där man med ett cut off på 20 mg/l fick en sensitivitet på 88 % och en specificitet på 58 % vilket gav PPV på 65% och NPV på 85% (Davis 2006).

I en nylig metaanalys av postoperativa infektiösa komplikationer till bukkirurgi värderades prediktivt värde av CRP för uteslutande av infektion och man kunde visa att det negativa prediktiva värdet 84,3% för CRP var störst på dag 4 med AUC 0,76 (Adamina 2015).

**Är CRP i serum av värde vid bedömning av svårt sjuk patient med misstänkt infektion?** Det finns inte för CRP någon randomiserad studie designad för att visa vilket diagnostiskt/prognostiskt mervärde CRP analysen har vid akuta svåra infektionstillstånd.

CRP stegring ses vid sepsis – dock är tidsfaktorn mycket viktig för värderingen av CRP-nivån. CRP frisätts från och produceras av levern efter IL-6 stimulering, men det tar



upp till 6 timmar innan CRP uppnår nivåer över 5 mg/L. Därefter fortsätter stegringen av CRP till ett toppvärde som oftast nås inom 48 timmar, även efter påbörjad adekvat behandling. En patient som inkommer med en mycket kort anamnes på feber kan således ha normalt CRP de första timmarna följt av successivt stigande CRP-nivåer under ett till två dygn trots adekvat terapi. Även sänkningen av CRP är successiv och relaterad till den inflammatoriska stimuleringen. Det finns individuella skillnader i CRP-svar och basalnivå (Pepys 2003).

En fördel med analys av CRP är att den har använts brett på alla slags infektions- och differentialdiagnoser och det därmed finns en allmänt god kännedom om hur olika CRP-nivåer ska tolkas i relation till kliniken och sjukdomsförloppets längd.

### **Programgruppens bedömning:**

Vid misstänkt svår bakteriell infektion visar ett flertal studier entydigt att ett högt CRP-värde har ett diagnostiskt värde om trauma eller operation kan uteslutas som orsak.

Det är dock oklart vilket mervärde analysen har i relation till klinik och övriga biomarkörer.

CRP har ett högt diagnostiskt värde för patienter som inte utsatts för kirurgi eller annat trauma, men är inte specifikt för bakteriell infektion.

- CRP <20mg/l efter <24 timmars anamnes på svår sjukdom ger ingen information om en bakteriell infektion föreligger eller inte.
- CRP <20mg/l efter mer än 36–48 timmars anamnes på svår sjukdom talar mot att en svår generell infektionssjukdom föreligger, bör konfirmeras med ny analys efter 12 timmar.
- CRP 20–100 mg/l efter <24 timmars anamnes på svår sjukdom kan tala för en lokal eller generell bakteriell infektion och CRP bör åter analyseras efter 12 timmar.
- CRP >100 mg/l kan tala för en fokal eller generell bakteriell infektion, fortsatt provtagning rekommenderas.
- Snabbt stigande värden (>50% inom 12 h) kan tala för fokal eller generell bakteriell infektion.
- Snabbt sjunkande värden kan tala för terapirespons.

### **Programgruppens Förslag:**

- CRP bör rutinmässigt analyseras på alla patienter med misstänkt infektion.
- Vid kort anamnes bör upprepade CRP-analyser utföras.
- Vid svårt sjuk patient där orsaken är oklar bör upprepade CRP-analyser utföras.

### **Diagnostiskt värde av procalcitonin i serum vid svår infektion**

Procalcitonin (PCT) är ett prohormon av calcitonin. PCT produceras förutom i thyreoidea till stor del i neuroendokrina celler i lungan och tarmarna vid stimulering av proinflammatoriska cytokiner som interleukin 1 $\beta$ , TNF och IL-6 (Müller 2001, Larsen 2017). PCT-mRNA expression vid sepsis hos hamster har påvisats föreligga i stort sett i samtliga organ i kroppen (Müller 2001). I kontrollerade djurmodeller med sepsis ses en stegring av PCT inom 3–6 timmar med ett toppvärde efter 6–8 timmar (Larsen 2017).

Efter att cytokinstimulering slutat och mRNA expression avstannat ses halvering av PCT inom 24 timmar (Riedel 2012).

PCT har visats stiga påtagligt hos patienter med svår bakteriell infektion, mest vid septisk chock. Normala (<0,1 ng/ml) eller lätt stegrade PCT-nivåer ses vid viros eller andra icke-bakteriella inflammatoriska tillstånd. I relation till CRP har PCT en fördel då det reagerar snabbare på en inflammatorisk stimulering och därmed tidigare kan indikera en svår infektion. När den inflammatoriska stimuleringen upphör återgår PCT snabbt till låga nivåer medan CRP får en mer långsam normalisering. Trauma, kirurgi, tarmischemi, pankreatit och kardiogen chock kan ge PCT-förhöjning i nivå med vad som ses vid svår bakteriell infektion (Albrich 2015). Höga PCT-nivåer är således inte säkert specifika för svår infektion.

I en stor meta-analys från 2007 avseende PCTs diagnostiska precision att differentiera sepsis från SIRS av annan genes kunde inte beläggas att PCT säkert särskiljer dessa. (Tang 2007). En senare meta-analys med liknande frågeställning uppvisade aningen bättre tendens för PCT som diagnostisk markör med ROC värde 0,85 och sensitivitet 0,77 samt specificitet 0,79 (Wacker 2013). Emellertid uppvisade de i denna meta-analys ingående studierna en avsevärd heterogenitet. I syfte att värdera huruvida PCT vid insjuknandet kan särskilja det enligt Sepsis-2 tidigare begreppet svår sepsis från septisk chock gjordes i en meta-analys en specifik subgruppsanalys av dessa tillstånd (Arora 2015). I denna kunde man inte se signifikant skillnad avseende PCT-nivåer dag ett vid insjuknandet. Vid separat värdering av patienter enbart från akutmottagning sågs emellertid en ej signifikant skillnad i absoluta nivåer av PCT mellan sepsisöverlevare och avlidna. I de inkluderade studierna som helhet var heterogeniteten stor, 90 %. Heterogeniteten sjönk till 62 % efter exklusion av patienter från akutmottagning, varefter skillnad avseende PCT-nivåer mellan överlevare/avlidna också befanns signifikant. Här hade man inte tydligt definierat om överlevare/avlidna hade svår sepsis eller septisk chock (Arora 2015). I en systematisk review från 2015 som bland annat analyserade ProRATA och ProHOSP-studierna samt en stor belgisk randomiserad kontrollerad studie (RCT) kunde man inte finna säkert belägg för att initiera eller avstå från behandling baserat på PCT (Albrich 2015).

I en RCT avseende svår sepsis och septisk chock från 2016 kunde ingen effekt på diagnostik, åtgärder avseende "source control" och justering av antibiotikabehandling ses baserad på en PCT-algoritm och man konkluderade att något ytterligare stöd till kliniskt omdöme inte kunde adderas (Bloos 2016). Det finns ett flertal öppna icke-randomiserade studier av det diagnostiska värdet av PCT vid svåra infektioner, men ingen randomiserad, kontrollerad studie som kunnat visa vilket diagnostiskt mervärde analyser av PCT kan ha vid sepsis av olika genes.

I en öppen kontrollerad prospektiv studie inkluderades alla patienter, med kliniska tecken på chock, som under ett års tid skrevs in på en IVA-avdelning. 62 patienter identifierades som septisk chock och 13 som kardiogen chock. PCT och CRP analyserades dag 1, 3, 7, och 10. Vid ett cut off-värde på 1 ng/ml hade PCT i denna studiegrupp en sensitivitet och specificitet på 95% respektive 54% för att identifiera en septisk chock. CRP kunde inte diskriminera dessa grupper (Clečh 2004).

Det diagnostiska värdet av PCT för kirurgiska respektive medicinska patienter med septisk chock beskrevs i en ytterligare studie av Clečh 2006. Patienter som kom in på en IVA-avdelning och som uppfyllde definitionen för septisk chock indelades i "kirurgiska", om de var postoperativa (n = 27), och övriga som "medicinska" (n = 32). PCT inom 48 timmar efter ankomst till IVA visade sig vara en möjlig diagnostisk markör för septisk chock för både kirurgiska och medicinska patienter (Clečh 2006).

Meningokockbakteriemi ger vanligen mycket höga PCT-nivåer. Tidigt i förloppet kan PCT vara lågt trots uttalade symtom och ett adekvat omhändertagande kan fördröjas om PCT-svaret får vägleda den fortsatta handläggningen (Mills 2006).

Det diagnostiska värdet av PCT och CRP har sammanställts i flera meta-analyser. Simon et al (2004) fann en känslighet på 88% och en specificitet på 81% för PCT att differentiera mellan bakteriell infektion och en icke infektiös inflammation. Motsvarande för CRP var 75% respektive 67%. För att skilja mellan en bakteriell infektion och en virusinfektion var siffror 92% och 73% för PCT respektive 86% och 70% för CRP. PCT föreföll något bättre än CRP men båda hade relativt låg specificitet (beroende på var man lägger cut off).

### **Prognostiskt värde av PCT och värdet av PCT-styrd IVA-vård**

I flera kohortstudier har PCT visats ha ett prognostiskt värde (Boussekey 2006, Clech 2004, Clech 2006, Seligman 2006, Dahaba 2006, Karlsson 2010). I några randomiserade kontrollerade studier har värdet av PCT-styrda algoritmer för insättning, men framför allt utsättning, av antibiotika inom intensivvården visats kunna minska antibiotikaanvändningen utan att signifikant öka morbiditet/mortalitet (Agrawal 2011) även om den statistiska styrkan inte räcker till för att utesluta en kliniskt betydande ökning av mortaliteten (Heyland 2011). I en dansk RCT utvärderades värdet av en PCT-styrd algoritm för upptrappning av diagnostik och antibiotikabehandling vid vissa förutbestämda PCT-nivåer. Mortaliteten var densamma i PCT-gruppen och kontrollgruppen men förutom ökad antibiotikaanvändning uppvisade PCT-gruppen längre vårdtid på IVA och mer organsvikt (Jensen 2011).

I en Cochrane review från 2017 med frågeställning avseende PCT styrd behandling vid sepsis och reduktion av mortalitet samt duration av antibiotika kunde 10 RCT inkluderas. Till följd av låg till måttlig kvalitet och otillräcklig power per outcome konkluderades att man inte kunde styrka PCT-styrd terapi vid septiska tillstånd (Andriolo 2017). I ProGuardstudien från 2014 kunde man inte visa statistiskt säker minskning av duration av antibiotikabehandling. Man såg emellertid vid tydligt sjunkande PCT under de första 72 timmarna en prediktion avseende mortalitet (Shebabi 2014). PRORATA-studien från 2010 visade en minskad antibiotikaanvändning men en ökad 60 dagars-mortalitet vid PCT-styrd behandling (Boudma 2010). I båda dessa stora studier var dominerande antalet sepsisepisoder utgångna från luftvägar.

Ett flertal studier har indikerat att man kan seponera behandling baserat på olika PCT-algoritmer. En systematisk review från 2015 avseende biomarkörer och start/stopp-beslut gällande antibiotika kunde finna endast en RCT avseende CRP-baserad algoritm, som låg till grund för seponering av antibiotika (Albrich 2015). Denna RCT från Brasilien jämförde head-to-head PCT och CRP, där både lika säkert och utan skillnad indikerade utsättning av antibiotika vid sepsis (Oliveira 2013).

Ett antal studier, inklusive en stor meta-analys, har dock visat mervärde för PCT-baserad behandling vid nedre luftvägsinfektion (Schuetz 2017).

## Är procalcitonin i serum av värde vid bedömning av svårt sjuk patient med misstänkt sepsis?

För högt bevisvärde för nyttan (mervärdet) av en biomarkör för diagnostik vid misstänkt svår infektion krävs:

- att man i en prospektiv randomiserad studie får tillgång till information om resultaten enbart för halva studiepopulationen.
- att uppföljning sker på ett något slags blindat sätt så att granskaren inte vet vilka patienter man behandlat med tillgång till dessa biomarkörsvärden.
- att man kan visa en signifikant minskad sjukdomsperiod, IVA-tid eller mortalitet i gruppen med biomarkörsvärden.

Det finns ingen studie av PCT publicerad som motsvarar dessa högt ställda krav. Det finns dock ett stort antal observationsstudier (enl. ovan) där man jämför PCT med en annan biomarkör eller med ett antal kliniska tecken eller scores av olika slag som t ex APACHE II, SOFA-score, MEDS.

Det finns inga, i större studier beskrivna, PCT-nivåer för diagnoser såsom meningit, febril UVI eller endokardit. I en stor aktuell holländsk öppen RCT-studie (SAPS-studien), med stor dominans för luftvägsgenes (65%), kunde man visa minskad behandlingstid och antibiotikaanvändning (de Jong 2016). I SAPS-studien till skillnad från andra PCT-studier användes både en absolut ( $PCT \leq 0,5 \mu\text{g/L}$ ) och relativ ( $PCT \leq 20\%$  av peak) stoppregel för antibiotikaseponering. Den stora majoriteten av studier som gjorts inklusive SAPS-studien har använt sig av "standard-of care" som kontrollgrupp och inte "best-of care". Detta innebär att man haft en kontrollgrupp, där stoppregler baserats på bedömning av den enskilde behandlingsansvarige läkaren och reglerats av lokala behandlingstraditioner eller lokala vårdprogram, som inte definieras. Chastre et al har i en tidigare studie beskrivet att den generella behandlingstiden kan begränsas till 7-8 dagar utan användande av någon biomarkör (Chastre 2003). I en mindre RCT där CRP och PCT jämförts sågs likvärdig behandlingstid som i SAPS-studien vid användande av stoppregler även för CRP (Oliveira 2013, Salluh 2014). Flera mindre studier har funnit stor variation inom och mellan grupper. Det finns alltid risker med nya markörer – bias i resultat från dåligt designade studier ger övertro på labsvärdet istället för att värdera det tillsammans med en noggrann anamnes och klinisk undersökning och andra lämpliga analyser. Dynamiken hos PCT är viktigt för tolkningen.

I en meta-analys inkluderande 3943 patienter avseende diagnostiskt värde av CRP, laktat och PCT vid misstänkt sepsis påvisades en sensitivitet avseende PCT på 77%, CRP 75% och laktat 49%. Det negativa prediktiva värdet avseende svår sepsis var högst för laktat (Cochon 2017).

### Programgruppens bedömning:

Vid misstänkt svår bakteriell infektion visar studier att ett högt PCT-värde kan ha ett diagnostiskt värde om trauma eller operation kan uteslutas som orsak.

Flertalet PCT-studier begränsas dock av hög förekomst av exklusion av patienter, avvikelser i algoritmer, förbiseende av njursvikt och dialys, heterogenitet av ursprung av sepsis, dominans av luftvägsetiologi samt diffusa stoppregler och antibiotikabehandling i kontrollgrupper.

Ännu oklart om analysen i övrigt har något mervärde.

PCT kan ha ett diagnostiskt och prognostiskt värde för svår bakteriell infektion hos patienter som inte utsatts för kirurgi eller annat trauma men är inte specifikt för bakteriell infektion. Ännu oklart om analysen i övrigt har något mervärde jämfört med CRP, vid diagnostik och initiering av behandling vid sepsis och septisk chock.

- PCT <0,5 ng/ml efter mer än 12 timmars anamnes på svår sjukdom talar för att svår generell infektionssjukdom inte är sannolik. Fokal infektion kan dock föreligga.
- PCT 0,5 – 2 ng/ml kan tala för en generell infektion och fortsatt provtagning rekommenderas.
- PCT >2 ng/ml kan tala för en svår generell infektion med risk för septisk chock.
- Snabbt stigande värden talar för okontrollerad infektion och risk för dålig prognos.
- Snabbt sjunkande värden talar för terapirespons och god prognos.

#### **Programgruppens förslag:**

- PCT bör inte rutinmässigt analyseras på patienter med misstänkt sepsis.
- PCT behöver inte 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.

#### **Sammanfattningsvis avseende CRP och PCT:**

Ingen enskild biomarkör kan med säkerhet användas för exklusion av sepsis i en akut situation. Emellertid har vistats att man bör kunna avsluta antibiotikabehandling baserat på PCT inom 6–7 dagar (de Jong 2016). Detta har dock också framgått i studier enbart grundat på kliniska parametrar redan i början av 2000-talet (6–8 dagar) och gällande CRP i head-to-head studier med CRP och PCT (Chastre 2003, Micek 2004, Oliveira 2013).

## **9. Tidig identifiering av vuxna patienter med sepsis/septisk chock**

En orsak till svårigheterna med att diagnostisera sepsissjukdomen i tidigt skede är dess mångskiftande skepnader. Till detta bidrar att den orsakas av en mängd olika smittämnen, drabbar olika människor på olika sätt och dessutom påverkar skiftande organ i varierande utsträckning. Det är därför viktigt att använda alla de instrument som står till buds för att nå fram till en sannolik diagnos inom rimlig tid: anamnes, status och biomarkörer. Övriga diagnostiska metoder, som t ex röntgen, är tillämpliga i förekommande fall men har inte samma grundläggande betydelse i akutskedet.

### **9a. Anamnes, symtom och status**

#### **Anamnes**

Att sepsis har ett dynamiskt och progressivt förlopp är välkänt (Russell 2000, Levy 2005). Eftersom den tidpunkt då den sjuke kontaktar vårdgivare eller tillståndet uppmärksammas av omgivningen varierar kraftigt, ter det sig självklart att även

anamnesen och inte bara aktuellt status är av vikt. Symtom som kan utgöra viktiga pusselbitar kan t ex ha gått i regress vid tidpunkten för läkarbedömning. Anamnesens diagnostiska och prognostiska betydelse *per se* är dock ofullständigt vetenskapligt utvärderad vad gäller sepsis. I enskilda studier har emellertid anamnesticke uppgifter kopplats med aktuella fynd och då haft signifikant betydelse för att ställa diagnos (Shapiro 2003). Ett par svenska studier har också undersökt symptompresentation hos sepsispatienter i ambulans- eller akutjournal. I båda undersökningarna var feber/frossa, smärttillstånd, mental påverkan/förändrad medvetandegrad, dyspné/andningssvårigheter, muskelsvaghet och gastrointestinala symptom vanligt förekommande (Edman-Waller 2016, Wallgren 2017). Faktaruta 1 ger förslag till riktad anamnes vid misstänkt sepsis.

### Faktaruta 1: Riktad anamnes vid misstänkt sepsis

<b>Socialt:</b>	Ålder, boende- och familjeförhållanden, rökning, yrkesexposition, missbruk.
<b>Tidigare sjukdomar:</b>	Allvarligare infektioner? Upprepade infektioner? Ingrepp/sjukdomar som påverkat immunförsvaret (t ex splenektomi) eller i övrigt predisponerar för infektion?
<b>Nuvarande sjukdomar:</b>	Tillstånd med immunsuppression (t ex diabetes, hematologiska åkommor, levercirrhos, HIV, malignitet, medfödd immunbrist)? Immunhämmande behandling (till exempel kortikosteroider, TNF-hämmare, cytostatika eller medicinering efter transplantation)? Förekomst av protes/implantat (till exempel mekanisk hjärtklaff)? Kronisk organsvikt? Nyligen genomgången operation eller annan åtgärd med risk för hud- eller slemhinneskada (t ex prostatabiopsi eller tandingrepp)?
<b>Aktuellt:</b>	Feber, frossa, kräkningar, diarréer, smärta, andningspåverkan, medvetandepåverkan/desorientering, motorisk oro, hudförändringar, allmän sjukdomskänsla, urinproduktion? Övriga fokala symtom? Duration och ev. frekvens? Akut insjuknande? "Funnen på golvet"?
<b>Överkänslighet:</b>	Antibiotika (typ av reaktion)? Annat?
<b>Aktuella läkemedel:</b>	Ev. antibiotikabehandling senaste månaderna? Immunmodulerande behandling senaste månaderna? Beta-blockad? Febernedsättande?
<b>Epidemiologi:</b>	Nyligen sjukhus-/institutionsvårdad? Mikrobiologiskt bärarskap? Utlandsvistelse? Omgivningsfall?

## Status

Ett väl genomfört status som innefattar vitalparametrar ger en uppfattning om sjukdomsgrad och möjligt infektionsfokus.

Kritiskt sjuka patienter handläggs primärt enligt ABCDE-modellen (Airway-Breathing-Circulation-Disability-Exposure/Environment). En preliminär diagnos bör även eftersökas via ett mer riktat status på alla patienter med misstänkt sepsis, se faktaruta 2. Fokala symptom följs upp med noggrant lokalt status!

### Faktaruta 2: Riktat status vid misstänkt sepsis

<b>AT:</b>	Kroppstemperatur. Ser patienten ut att vara allvarligt sjuk? Ev. påverkan i vila/rörelse? Om påverkan, hur?
<b>MoS:</b>	Slemhinnor, tandstatus, tonsiller: Infektionstecken? Intorkning?
<b>Lgll:</b>	Bör kontrolleras.
<b>Cor:</b>	Hjärtfrekvens. Rytm. Blåsljud?
<b>Blodtryck:</b>	Anges.
<b>Pulm:</b>	Andningsfrekvens och saturation. Biljud? Karaktär på dessa? Perkussionsdämpning?
<b>Buk:</b>	Defense? Lokal ömhet? Lever- eller mjältförstoring? Resistens? Suprapubisk utfyllnad? Tarmljud?
<b>Neurologi:</b>	Medvetande/orienteringsgrad. Motorisk oro? Nackstyvhet? Vid mental påverkan, ange grad enligt lokalt använt klassificeringssystem (GCS eller RLS-85).
<b>Hud:</b>	Erytem/exantem? Petekier? Septiska embolier? Stickmärken? Marmorering? Förlängd kapillär återfyllnad? Kall/fuktig?
<b>Lokalstatus:</b>	Lokala symptom följs upp med riktat status.

## 9b. Vitalparametrar som bedömningsgrund

I syfte att upptäcka, prioritera och åtgärda akuta sjukdomstillstånd har olika modeller för systematisk kontroll av vitalparametrar införts inom sjukvården under senare år. Inom dessa system använder man sig av angivna gränsvärden för att bedöma sjukdomsgrad. Fördelen med system som använder sig av enkelt mätbara fysiologiska parametrar för att identifiera och prioritera svårt sjuka patienter är att de är objektiva, standardiserade, enkla att registrera och att följa över tid. Möjligheten till utvärdering blir därmed god.

Ett antal system för bedömning av vitalparametrar är i bruk, några av dessa redovisas nedan och i Tabell 1.

En vanlig modell för allmän kontroll och övervakning av vitalparametrar har varit MEWS (Modified Early Warning Score), både i Sverige och internationellt. Baserat på mätresultaten av fem fysiologiska parametrar skapas en sammanvägd poängsumma som anger den medicinska angelägenhetsgraden och tjänar som grund för fortsatta beslut (Subbe 2001). Modellen är relativt väl validerad för generella sjukhuspopulationer (Centre for Clinical Practice 2007). Ett problem med detta system har dock varit att det har modifierats till en mängd olika varianter. Det brittiska läkaresällskapet (Royal College of Physicians) beslöt därför att ersätta de olika varianterna med ett enda nationellt standardsystem, kallat NEWS (National Early Warning Score). Till skillnad från tidigare system baserades NEWS på data från över 35 000 patienter och har efter införandet visat sig ha en god tillförlitlighet för både patienter på akutmottagningar och vårdavdelningar, inklusive undergrupper med infektioner (Centre for Clinical Practice 2007, Churpek 2017, Nannan Panday 2017).

NEWS har sedan starten 2012 även antagits av en rad svenska landsting och har då också ersatt tidigare kriterier för att tillkalla MIG (Mobil Intensivvårdsgrupp). MIG finns idag på de flesta svenska sjukhus med intensivvårdsmöjligheter. Dess uppgift är att tillsammans med ansvarig personal bedöma och stabilisera ineliggande patienter med svikt i vitala funktioner. Ett antal studier har påvisat en signifikant minskning av såväl plötsliga hjärtstopp som total sjukhusmortalitet efter införandet av MIG-team (Maharaj 2015). En svensk studie har också konstaterat att svår sepsis (Sepsis-2) är den vanligaste orsaken till att patienter tas över till IVA efter MIG-bedömning på vårdavdelning (Jäderling 2013).

RETTS (Rapid Emergency Triage and Treatment System) är ett svenskt beslutsstöd som kommit att dominera vid triage på svenska akutmottagningar. En styrka med detta system är att det utöver vitalparametrar tar hänsyn till sökorsak och anamnestiska uppgifter vid den medicinska prioriteringen. I en nyligen publicerad norsk studie visade sig RETTS ha en god sensitivitet för svårt sjuka infektionspatienter (Askim 2017). Hur systemet står sig i relation till andra triagesystem är dock otillräckligt vetenskapligt utvärderat.

Således används på många svenska sjukhus idag åtminstone två system för att kontrollera vitalparametrar parallellt, RETTS på akutmottagningen och NEWS på vårdavdelningarna. Huruvida skillnader i populationer (akutpatienter respektive inlagda) och syfte (triage respektive övervakning) verkligen motiverar två olika system behöver studeras närmare.

Det finns också modeller som är utvecklade specifikt för att upptäcka sepsis. Här kan särskilt nämnas BAS 90-30-90, en svensk modell för att identifiera svårt sepsissjuka patienter inom sjukvården. Modellen har lanserats från infektionskliniken i Skövde och fokuserar på förekomsten av antingen systoliskt blodtryck <90 mm Hg, andningsfrekvens >30/min eller syrgassaturation <90 %. BAS 90-30-90 används i



varierande omfattning även på andra svenska sjukhus och inom ambulansverksamheter. Modellen har utvärderats i ett par retrospektiva studier och har lägre sensitivitet än moderna triagesystem (Wallgren 2014, Bayer 2015).

En annan större prospektiv studie har koncentrerat sig på patienter med misstänkt sepsis på akutmottagningen och identifierat oberoende riskfaktorer för död i denna population (Shapiro 2003). I denna studie skapades och validerades ett poängsystem, MEDS (Mortality in Emergency Department Sepsis score), som redovisas i Tabell 2. Uppföljande studier av liknande populationer har bekräftat resultaten. Hos dessa patienter är andningspåverkan definierad som andningsfrekvens >20/min eller saturation <90% prognostiskt ogynnsamt.

Sepsis-3 använder ett annat poängsystem för att definiera sepsis, det s k SOFA-systemet (Sequential Organ Failure Assessment, närmare beskrivet i kapitel 5). Eftersom detta främst är anpassat för intensivvård, erbjuder Sepsis-3 även ett enkelt screeningverktyg kallat qSOFA (quick SOFA) som lämpar sig för bedömning av patienter med misstänkt infektion inom övriga delar av vården (Seymour 2016). Systemet är utarbetat från stora patientdatabaser och mäter cirkulation, andning och CNS. Vid påverkan av minst två av dessa organsystem enligt fastslagna gränsvärden identifieras patienter med risk för död eller längre intensivvårdsvistelse. En rad studier har redan utvärderat qSOFA, varav de flesta är retrospektiva. Generellt kan sägas att resultaten ungefär motsvarar de som presenterades i originalpublikationen. I en prospektiv europeisk multicenter-studie av patienter som sökte på akutmottagningar med en misstänkt infektion uppvisade qSOFA bättre prognostisk tillförlitlighet än både SIRS och "svår sepsis" enligt tidigare sepsisdefinition (Sepsis-2) (Freund 2017). I en stor amerikansk retrospektiv studie fann man dock att NEWS var överlägset qSOFA i detta hänseende (Churpek 2017). En återkommande oro för användandet av qSOFA på bekostnad av andra bedömningssystem har varit att sensitiviteten blir för låg. Detta stöds, förutom av publicerade data, av vetenskapen om att sepsis kan drabba alla vitala organ, varför en grundläggande klinisk bedömning av eventuell septisk påverkan inte kan begränsas till tre organparametrar. Även andra vitalparametrar bör naturligtvis kontrolleras och i den kliniska vardagen rekommenderas i första hand användandet av det bedömningssystem som är inarbetat på respektive enhet. Detta bör innefatta andningsfrekvens, syrgassaturation, fullständigt blodtryck (uttryckt som systoliskt/diastoliskt eller medelartärtryck), hjärtfrekvens, mental påverkan och temperatur. Hos sepsispatienter bör även urinproduktionen kontrolleras.

**Programgruppens rekommendation** är att dessa parametrar mäts och dokumenteras på alla patienter med misstänkt infektion, eller helt enkelt alla akutpatienter, dels vid ankomsten till sjukhus och därtill några gånger under det första vård dygnet. Även inneliggande patienter med risk för att utveckla sepsis bör systematiskt triageras flera gånger per dygn. Högriskpatienter bör naturligtvis kontrolleras oftare. Användandet av ett enhetligt bedömningssystem inom sjukhuset för dessa kontroller, t ex något av dem i tabell 1, kan möjliggöra utvärdering över tid och tillsammans med utbildningsinsatser bidra till kontinuerliga förbättringar i patientomhändertagandet.

**Tabell 1**

Sammanställning av hur några olika vitalparametrar värderas inom olika bedömningssystem:

	NEWS				RETTS				BAS 90-30-90	qSOFA
	0p	1p	2p	3p	Grön	Gul	Orange	Röd		
<b>Andning</b>	AF 12-20	9-11	21-24	≤8 ≥25	AF 8-25		AF>25	AF>30 AF<8	AF>30	AF≥22
	SpO <sub>2</sub> >96%	SpO <sub>2</sub> 94-95%	SpO <sub>2</sub> 92-93% Syrgas- tillförsel	SpO <sub>2</sub> ≤91%	SpO <sub>2</sub> >95%	SpO <sub>2</sub> <95%	SpO <sub>2</sub> <90%	SpO <sub>2</sub> <90% med O <sub>2</sub>	SpO <sub>2</sub> <90%	
<b>Cirkulation</b>	Syst. BT 111-219	101-110	91-100	≥220 ≤90	Puls 50-110	Puls >110 <50	Puls >120 <40	RR>130 OR>160 Syst. BT<90	Syst. BT<90	Syst. BT≤100
	Puls 51-90	41-50 91-110	111-130	≤40 ≥131						
<b>Neurologi</b>	Alert	Reagerar på tal	Reagerar på smärta	Medvets- lös	Alert	Akut desorienterad /GCS 13-14	Somnolent /RLS 2-3/ GCS 10-12	Kramp- anfall /RLS≥4 /GCS≤9		GCS<15
<b>Temperatur</b>	36,1-38,0	35,1-36,0 38,1-39,0	≥39,1	≤35,0	35-38,5	>38,5	<35,0 >41,0			

NEWS = National Early Warning Score. Används för att riskbedöma ineliggande patienter eller vid triage. Eventuell syrgastillförsel ger 2 extrapoäng, oavsett mängd. Medicinsk angelägenhetsgrad: 0-4 poäng=låg; 5-6 poäng eller 3 poäng för enstaka parameter=medel; ≥7 poäng=hög.

RETTS = Rapid Emergency Triage and Treatment System. Ett av de triagesystem som har införts på flera svenska akutsjukhus. Röd anger högsta prioritetsgrupp. Förutom vitalparametrar tas även hänsyn till sökorsak.

BAS 90-30-90 = Blodtryck, andningsfrekvens, saturation. Anger kriterierna för misstanke om "Svår bakteriell infektion". Det enda av de redovisade systemen som är utvecklat för identifiering av sepsispatienter. Ett uppfyllt kriterium är tillräckligt.

qSOFA=≥2 uppfyllda kriterier krävs.

**Tabell 2.**

*MEDS= Mortality in Emergency Department Sepsis score  
 Validerat poängsystem för att förutsäga risk för dödlighet hos  
 patienter med misstänkt sepsis på akutmottagning, baserat på en  
 studie i USA.*

MEDS		
2p	3p	6p
Nedre luftvägsinfektion Förändrat mentalt status Från sjukhem	AF>20 eller SpO <sub>2</sub> <90% Septisk chock Ålder>65 år TPK<150 Stavkärniga neutrofiler>5%	Terminal sjukdom

0-4 poäng Mycket låg risk  
 5-7 poäng Låg risk  
 8-12 poäng Måttlig risk  
 12-15 poäng Hög risk  
 >15 poäng Mycket hög risk

**Faktaruta 3:** Vanliga fallgrorpar vid bedömning av sepsispatienter

En otillräcklig anamnes kan leda till felaktig behandling.

Andningsfrekvens skall alltid kontrolleras vid misstänkt sepsis även om saturationen är normal!

Feber förekommer inte alltid och örontermometrar är opålitliga!

Diarré och kräkningar är vanliga symtom vid sepsis och misstolkas lätt som gastroenterit.

Diffusa eller lokala smärttillstånd, t ex buksmärtor, är vanliga och kan vara det patienten söker för.

Fallskador eller "funnen på golvet" är många gånger sekundärt till sepsis, särskilt hos äldre.

Nyttillkommen konfusion/mental påverkan misstolkas ofta som stroke.

## 9c. Provtagning vid sepsis/septisk chock

Vid misstanke om sepsis/septisk chock skall omedelbar klinisk bedömning göras och prover för kemisk analys och mikrobiologisk diagnostik tas för påvisande av tecken på koagulationspåverkan, cirkulatorisk påverkan och organdysfunktion samt för säkerställande av infektionsgenes.

För samtliga kemiska analys svar gäller att de måste bedömas som del i ett fysiologiskt/patofysiologiskt skeende, där förlopp och dynamik måste värderas och där individuella skillnader genetiskt så väl som i den enskilda sjukhistorien och i det aktuella sjukförloppet påverkar analysnivåerna. De erhållna svaren är pusselbitar, varningstecken och hjälp i vår bedömning av patienten, men det kliniska ställningstagandet måste göras på basen av klinisk bedömning.

### Rekommenderade blodprov för akutanalys

Blodgas med laktat  
Hb, EVF, LPK, CRP  
Na, K, kreatinin  
PK/INR, APTT, TPK  
Bilirubin, ALP, ALAT  
P-glukos

Provtagning för analys av koagulationspåverkan, cirkulatorisk påverkan och organdysfunktion upprepas – tidsintervall avgörs av patientens tillstånd och av svaret på insatt behandling. I värderingen av analys svar måste aktuellt tidsförlopp och förändringar av svaren över tiden inkluderas.

### Blodgas och laktat

Blodgas och laktat skall tas frikostigt vid tecken på respiratorisk eller cirkulatorisk påverkan. Vid sepsis/septisk chock och på patient som försämras är provet obligat. Vid allvarliga septiska tillstånd ses ofta en uttalad metabol acidosis ( $BE \leq -5$  mmol/l) vilken i typfallet delvis kompenseras med ökad koldioxidutvädring och sänkt  $PaCO_2$ . Bestämning av laktat i artärblod utgör ett värdefullt komplement till blodgasanalys och laktatförändring under de första 6 timmarnas sepsisbehandling har visat sig vara en stark prognostisk markör (Nguyen 2004).

Som screeningprov på akutmottagningar har laktatbestämning i perifert venblod hög prognostisk känslighet (Vorwerk 2009, Mikkelsen 2009). Venösa värden tenderar dock att ligga något högre och har en större variabilitet jämfört med arteriell provtagning varför förhöjda venösa laktatvärden bör följas upp med artärprov (Nascente 2011).

### Programgruppens rekommendation för laktatbestämning och blodgas i akutfasen av sepsis:

#### - Vid ankomst/identifiering

Alla patienter med konstaterad eller misstänkt sepsis skall direkt på akutmottagningen provtas med venös blodgas inklusive laktat. Patologiska värden med metabol acidosis och/eller laktatstegring följs upp med motsvarande arteriella prover. Uttalad metabol

acidosis (BE  $\leq$ -5 mmol/l) eller P-laktat  $>$ 1 mmol över övre referensvärdet motiverar behandling med vätskebolus enligt rekommendation.

#### **- Efter 3-6 timmar**

Om metabol acidosis och/eller hyperlaktatemi diagnostiserats vid den primära provtagningen skall effekten av vätskebehandling följas upp med ny kontroll av blodgas och laktat efter 3-6 timmar. Sjunkande laktat och stigande BE indikerar ett gynnsamt förlopp, medan man vid oförändrade eller försämrade värden bör överväga intensivvårdskontakt.

#### **PaCO<sub>2</sub> vid sepsis**

Hos tidigare lungfriska individer ses vid sepsis ofta ett lågt PaCO<sub>2</sub>. Ett förhöjt PaCO<sub>2</sub> hos tidigare lungfriska individer kan ses vid sepsis med pneumoni eller ARDS och är alltid ett allvarligt tecken med risk för nära förestående respiratorisk kollaps vilket motiverar omedelbar intensivvårdskontakt. Hos sepsispatienter med KOL kan en kronisk koldioxidretention ytterligare förvärras i samband med syrgastillförsel. Till dessa patienter måste syrgastillförseln därför doseras med stor exakthet och det är befogat med tätare blodgaskontroller.

#### **PK/INR, APTT, TPK**

Påverkan på PK/INR, APTT och TPK är vanligt vid sepsis. Även lätt förhöjt PK/INR och APTT respektive lätt sänkt TPK är varningstecken som indikerar risk för en sepsis under utveckling.

Vid patologiska koagulationsprover görs upprepade provtagningar (eventuellt kompletterat med fibrinogen) under första dygnet – hur tätt de bör tas avgörs av klinisk bild och graden av patologiska fynd. Kontakt med koagulationslaboratorium kan rekommenderas vid mer uttalade förändringar. Vid normala koagulationsprover men fortsatt misstanke om sepsis bör PK/INR, APTT, TPK tas om efter 4 – 6 timmar. AT III och D-dimer är svårvärderade och tillför i regel inget i akutläget, pga konsumtion och syntesnedreglering av AT III vid sepsis och ospecifika stegring av D-dimer vid olika akuta tillstånd.

#### **LPK**

Det diagnostiska värdet är begränsat. Dock ses högt antal neutrofiler typiskt vid bl a pneumokockinfektioner, vid fokala infektioner t.ex. abscesser/flegmone och vid allvarlig *Clostridium difficile* infektion/pseudomembranös kolit. Lågt antal leukocyter är ett prognostiskt allvarligt tecken vid sepsis (Flaegstad 1995). Leukocytantal är en snabbriklar parameter och stegring/sänkning av LPK föregår ofta förändring av CRP och ibland även feber.

#### **Kreatinin**

Kreatininstegring ses ofta vid sepsis, både som tecken på organpåverkan men även orsakat av dehydrering. Dehydrering är vanligt vid hög feber och hos äldre patienter, framför allt diuretikabehandlade.

#### **Bilirubin**

Ospecifik stegring av bilirubin är relativt vanligt vid sepsis och förhöjda transaminasnivåer (ASAT, ALAT) kan också förekomma.

## Hjärtskademarkörer

Visst troponin T läckage är vanligt vid sepsis. Hjärtskademarkörer kan övervägas för att utesluta större hjärtinfarkt.

## Biomarkörer

De biomarkörer som används i allmänt kliniskt bruk är CRP och PCT. Mycket forskning läggs ned på nya biomarkörer, och för några, som tex HBP (heparinbindande protein) pågår stora kliniska utvärderingsstudier.

## CRP

Vid misstänkt svår bakteriell infektion visar ett flertal studier entydigt att ett högt CRP-värde har ett diagnostiskt värde om trauma eller operation kan uteslutas som orsak. Det är dock oklart vilket mervärde analysen har i relation till klinik och övriga biomarkörer. CRP är inte specifikt för bakteriell infektion.

### Förslag:

- CRP bör rutinmässigt analyseras på alla patienter med misstänkt infektion.
- Vid kort anamnes bör upprepade CRP-analyser utföras.

Vid svårt sjuk patient där orsaken är oklar bör upprepade CRP-analyser utföras.

### Tolkning

- CRP <20mg/l efter <24 timmars anamnes på svår sjukdom ger ingen tillförlitlig information om en bakteriell infektion föreligger eller inte.
- CRP <20mg/l efter >36 timmars anamnes på svår sjukdom talar mot att en svår generell infektionssjukdom föreligger men bör konfirmeras med ny analys efter 12 timmar.
- CRP 20-100 mg/l efter <24 timmars anamnes på svår sjukdom kan tala för en lokal eller generell bakteriell infektion och CRP bör åter analyseras efter 12 timmar.
- CRP >100 mg/l kan tala för en fokal eller generell bakteriell infektion, fortsatt provtagning rekommenderas.
- Snabbt stigande värden (>50% inom 12 h) kan tala för fokal eller generell bakteriell infektion.
- Snabbt sjunkande värden kan tala för terapivar.

## Procalcitonin (PCT)

Vid misstänkt svår bakteriell infektion visar ett flertal studier entydigt att ett högt PCT-värde har ett diagnostiskt värde om trauma eller operation kan uteslutas som orsak men är inte specifikt för bakteriell infektion.

Ännu oklart om analysen i övrigt har något mervärde jämfört med CRP.

### Förslag:

- PCT bör inte rutinmässigt analyseras på patienter med misstänkt infektion.
- PCT behöver inte analyseras vid svår bakteriell infektion där diagnosen är uppenbar.

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

### Tolkning

- PCT <0,5 ng/ml efter mer än 12 timmars anamnes på svår sjukdom talar för att svår generell infektionssjukdom inte är sannolik. Fokal infektion kan dock föreligga.

- PCT 0,5 – 2 ng/ml kan tala för en generell infektion och fortsatt provtagning rekommenderas.
- PCT >2 ng/ml kan tala för en svår generell infektion med risk för septisk chock.
- Snabbt stigande värden talar för okontrollerad infektion och risk för dålig prognos.
- Snabbt sjunkande värden talar för terapirespons och god prognos.

### Cytokiner

Cytokinnivåer i cirkulationen har studerats vid sepsis, men cytokinanalyser används sällan i den akuta kliniska situationen. Ett stort antal cytokiner produceras och frisätts från ett flertal olika celltyper som svar på infektion, inflammation eller trauma. Det initiala inflammatoriska svaret är dock ospecifikt. Cytokinnivåerna är starkt beroende av aktuellt tidsförlopp, förekommande antiinflammatoriskt svar samt visar stora interindividuella skillnader. Immunkemiska analysmetoder används, men den biologiskt aktiva cytokinnivån är svårvärderad pga att lösliga cytokinreceptorer och cytokinantikroppar grumlar bilden. Höjningen av cytokinnivåerna föregår det övriga inflammatoriska svaret i form av feber, akuta fasproteiner, ökning av CRP, PCT, och leukocyter mm och kan i extremt tidiga förlopp tillföra information. Njursvikt kan ge sekundärt förhöjda nivåer. Cytokinbestämningar i olika kroppsvätskor kan påvisa lokal inflammation dvs bidra till att identifiera infektionsfokus. TNF, IL-6, IL-8, IL-10 och IL-1ra har påvisats vid sepsis, men dessa analyser används inte i rutindiagnostik.

#### **Varningstecken som enligt gruppens uppfattning motiverar akut handläggning och övervakning:**

Förhöjt PK, förlängd APTT, sänkt TPK  
 Leukopeni eller kraftig leukocytos  
 Kraftigt förhöjt CRP – OBS! tidsförloppet  
 Förhöjt kreatinin  
 Förhöjt bilirubin, påverkat leverstatus  
 Laktat >1 mmol/l över övre normalgränsen, sänkt pH, BE ≤-5 mmol/l  
 Arteriell hypoxi och/eller hypokapni

## 9d. Mikrobiologisk diagnostik

### Blododlingar

Två omgångar blododlingar om en aerob och en anaerob blododlingsflaska vardera tas omedelbart utan mellanliggande tidsintervall. Om patienten har en central infart (CVK, CDK, PICC-line eller SVP) tas en blododling via den centrala infarten och en via perifer venpunktion. Antibiotikas insättande får inte fördröjas!

Dubbla blododlingar rekommenderas främst för att höja den diagnostiska känsligheten, men bidrar också till att utvärdera eventuell kontaminant och för att diagnosticera katetersepsis. Blododling ska även tas vid redan pågående antibiotikabehandling. Viktigt att på blododlingsremiss ange var provet är taget, framför allt om taget från befintlig access. Sammanlagd blodvolym om 40 ml (10 ml/flaska) rekommenderas för vuxna för optimerad sensitivitet (Jonsson 1993).

Det är av yttersta vikt att blododlingsdiagnostiken optimeras i alla led, inkluderande provtagning, transportorganisation, tid till värmeskåp och reaktionstid på odlingsfynd såväl som fortsatt diagnostik av funnen mikrob. Utveckling av olika snabbanalysmetoder pågår både för laboratorie- och patientnära analyser. PCR-baserade analyser finns redan idag tillgängliga och används i varierande utsträckning i akutanalyser av odlingsfynd, ofta i kombination med annan snabb diagnostik såsom t ex MALDITOF. Utveckling av patientnära snabbtester eller laboratorieanalys i steget före odling pågår men är ännu ej i klinisk användning.

### **Urinodling**

Urinodlingen tas för att påvisa eventuell patogen i urinvägarna och kan ibland indirekt avslöja patogen i blodet. Att säkra en urinodling får inte fördröja insättandet av antibiotika – vid sepsis eller septisk chock ges antibiotika direkt även om patienten inte kunnat lämna urinprov eller om man inte finner urin i blåsan vid kateterisering.

### **Övriga odlingar**

Klinisk bedömning ger misstanke om fokus för infektionen, vilket styr eventuell riktad mikrobiologisk provtagning. Det är en fördel om även dessa prover tas före insatt antibiotika ges, men inte nödvändigt. Odlingsförfarandet får inte fördröja antibiotikainsättandet – vid sepsis eller septisk chock skall antibiotika ges direkt! I abscesser finns ofta tillräckligt höga halter bakterier för att dessa ska kunna tillväxa i odlingar tagna även ett tag efter insatt behandling. I normalt sterila lokaler finns möjligheten av PCR-analyser för diagnostik av patogener även efter att bakterierna avdödat av insatt antibiotika.

#### **Mikrobiologisk diagnostik**

Odla från blod (aerobt + anaerobt) x 2 före första antibiotikados

Odla från urin + ta urinsticka

Odla från misstänkt fokus

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

Överväg viss riktad virusdiagnostik med akutsvar t ex influensa  
snabbtest/PCR

Överväg pneumokock- och legionella-antigen i urin

Överväg snabbtest för Grupp A-streptokock på vävnadsvätska  
vid misstanke om nekrotiserande mjukdelsinfektion



# 10. Tidig behandling

## 10a. Antibiotikaval

### Viktigt att det initiala antibiotikavalet blir rätt

I en rad kliniska kohortstudier har man visat att det initiala antibiotikavalet är avgörande för utgången. Av naturliga skäl finns inga prospektiva randomiserade kliniska studier i ämnet men däremot finns många stora retrospektiva och prospektiva studier där den deletära konsekvensen av fel antibiotika framgår.

I en retrospektiv studie av 492 IVA-patienter med bakteriemi visade Ibrahim et al (2000) att fel antibiotika (dvs inget antibiotikum med in vitro effekt mot de isolerade patogenerna gavs initialt) medförde en ökad mortalitet från 28% till 62%. I en annan studie av infekterade IVA-patienter var inadekvat initial antibiotika den enskilt viktigaste oberoende riskfaktorn för sjukhusmortalitet (Kollef 1999). I en prospektiv fall-kontrollstudie av 119 IVA-patienter med nosokomial infektion var inadekvat initial antibiotika en oberoende riskfaktor för dödlig utgång (Zaidi 2002). Några av de stora randomiserade kontrollerade studierna av adjuvant sepsisterapi har även genererat kunskap om antibiotikas betydelse, Harbarth et al (2003) visade i en prospektiv sepsisbehandlingsstudie att 23% av 904 patienter med bakteriologiskt dokumenterad svår sepsis fick inadekvat antibiotika under de första 24 timmarna. Mortaliteten efter 28 dagar var då 39% jämfört med 24% för dem som fått adekvat initial antibiotika ( $p < 0,001$ ). Även efter korrigering för samvariation av riskfaktorer var fel antibiotika en signifikant riskfaktor för död (OR 1.8, 95 % CI 1.2-2.6). I en annan prospektiv studie av samhällsförvärd sepsis var inadekvat antibiotika en starkt signifikant oberoende riskfaktor för död tillsammans med APACHE II score och septisk chock (Valles 2003).

Det finns naturligtvis risk för att de patientkohorter som inte fått adekvat initial antibiotika belastas av fler negativa faktorer än de som fick adekvat antibiotika (ex underliggande sjukdomar, infektion med resistent bakterier mm). I alla citerade studier har man sökt minska risken för detta genom multivariatanalyser eller korrektion för kända riskfaktorer men trots det har inadekvat empirisk antibiotika framstått som en tung oberoende riskfaktor för död.

Trots att den behandlande läkaren är medveten om att en patient är septisk och behöver adekvat antibiotika ges inadekvat antibiotika i upp till 20-30% av patienterna. Ett sätt att förbättra den siffran kan vara bättre utbildning av dem som bedömer patienterna i första linjen vilket illustreras av en belgisk studie (Byl 1999). Man hade studerat vilket empiriskt antibiotikum som gavs till 420 fall av bakteriemi. Om infektionsspecialist hade tillfrågats fick 78% adekvat empirisk antibiotika men i annat fall bara 58%. Detta trots att infektionsspecialisten använde mindre bredspektrumantibiotika. Liknande resultat sågs i en italiensk studie, när en infektionsspecialist knöts till intensivvårdsavdelningen ökade frekvensen adekvat initial antibiotika från 69% till 84% och man såg även en signifikant ökad överlevnad (Raineri 2008).

### Hur bråttom är det?

En betydelsefull studie som illustrerar vikten av snabb adekvat antibiotika vid septisk chock publicerades av Kumar et al (2006). Man hade studerat 2154 patienter med septisk chock och konstaterat att de första timmarna är avgörande för utgången. Om adekvat antibiotika gavs inom 1 timme från att den septiska chocken konstaterats var överlevnaden 80%. För de där behandlingen dröjde ökade mortaliteten med nära 8% för

varje timme adekvat behandling fördröjdes under de första 6 timmarna. Tid till adekvat antibiotika var den viktigaste prediktorn för mortalitet, till och med tyngre än APACHE II score. I senare studier har denna höga siffra inte kunna reproduceras. I en retrospektiv studie på knappt 18 000 patienter med svår sepsis och septisk chock från databasen Surviving Sepsis Campaign, där 70 % av patienterna hade septisk chock, sågs en ökning av mortaliteten på drygt 1% per timme fördröjd antibiotikabehandling (Ferrer 2014). Ungefär samma siffra kom man fram till i en nyligen publicerad retrospektiv studie på knappt 50 000 patienter med samhällsförvärd svår sepsis/septisk chock, där den tredjedel som krävde vasopressorbehandling hade en relativ ökning av mortaliteten på 5% per timme, vilket motsvarar en absolut ökning på drygt 1% (Seymour 2017).

Septisk chock är således att betrakta som ett medicinskt katastroftillstånd som har högsta prioritet i omhändertagandet. 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 eller från att det septiska tillståndet identifierats på vårdavdelning.

### **Princip för antibiotikaval vid misstänkt sepsis**

Antibiotikaval bör grundas på de misstankar om diagnos och sannolikt infektionsfokus som framkommit vid anamnes och klinisk undersökning av patienten och man har då att ta hänsyn till:

**Sannolikt fokus.** Det krävs kunskap om vilka patogener man kan räkna med vid olika typer av infektioner och deras antibiotikakänslighet. Flera potentiella infektionshärdar måste ofta ha adekvat antibiotikatäckning initialt innan resultat av prover och undersökningar och kliniskt förlopp gör att bilden klarnar.

**Infektionens svårighetsgrad.** För patient med sepsis eller septisk chock måste det första empiriska antibiotikavalet bli rätt. Man måste därför täcka alla sannolika patogener av betydelse med ett eller flera antibiotika.

**Underliggande sjukdomar.** Vissa underliggande sjukdomar ökar risken för sepsis med vissa patogener. Som exempel har patienter i hemodialys och patienter med intravenöst missbruk kraftigt ökad risk för sepsis med *Staphylococcus aureus*. Patienter med underliggande urologiska problem med avflödes hinder eller kronisk KAD-bärare kan få urinvägsinfektioner med mer resistent opportunistiska bakterier. Vid septisk chock hos patient med neutropeni i samband med cytostatika eller hematologiska sjukdomar måste även *Pseudomonas aeruginosa* täckas i den empiriska behandlingen.

**Nyligen genomgången antibiotikabehandling.** Har patienten nyligen avslutat eller har pågående antibiotikabehandling vid insjuknandet är det som regel klokt att på grund av risk för resistens ordinera antibiotika från någon annan preparatgrupp om patienten blir septisk.

**Vårdtid på sjukhus.** För patienter som legat på sjukhus en tid och där insjuknar i sepsis måste man räkna med att mer resistent nosokomiala patogener kan förekomma jämfört med patienter utan svåra underliggande sjukdomar som inkommer hemifrån med sepsis. Exempel på sådan patogener är *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia*, *Acinetobacter*, enterokocker, koagulasnegativa stafylokker och jästsvamp.

**Epidemiologi.** Kända odlingar, det epidemiologiska läget eller nylig vistelse i olika riskmiljöer eller utomlands kan göra att man måste överväga att även täcka pneumokocker med nedsatt penicillinkänslighet, MRSA, multiresistenta gramnegativa bakterier, *Legionella* m fl.

## **Rationell antibiotikaanvändning och minskad antibiotikaresistens**

Samtidigt som snabb identifiering och tidigt insatt antibiotikabehandling kan vara livsavgörande vid sepsis/septisk chock måste vi i möjligaste mån undvika onödig antibiotikabehandling eftersom all antibiotikabehandling driver uppkomst, selektion och spridning av resistenta och svårbehandlade patogener. För patienter med oklar feber eller CRP-stegring utan sviktande organfunktioner är det inte lika bråttom – där kan det i många fall vara klokt att avvakta resultaten från prov och undersökningar innan antibiotika sätts in. Om man har satt in bred empirisk antibiotikabehandling på misstanke om sepsis, är det viktigt att man så snart man nått klinisk eller mikrobiologisk diagnos modifierar eller smalnar av behandlingen; om infektion däremot har blivit en osannolik diagnos är det viktigt att antibiotikabehandlingen sätts ut. Adekvat mikrobiologisk diagnostik är därför en förutsättning. Att ordinera antibiotika vid misstänkt sepsis utan att först åtminstone blododla är tyvärr alltför vanligt. Om patienten får adekvat empirisk antibiotikabehandling med korrekt dosering, undviker man multipla eller förlängda behandlingar och därmed minskas antibiotikaförbrukningen. Behandlingstider ska hållas korta – vid t ex fekal peritonit där det underliggande kirurgiska problemet åtgärdats akut är längre antibiotikabehandling än 7 dagar inte motiverad (Solomkin 2010) och i fall med gynnsam prognos kan även kortare behandlingstider övervägas (Sawyer 2015). Om patientens tillstånd inte är tillfredsställande vid den planerade utsättningen av antibiotika, bör det föranleda en diagnostisk ansträngning snarare än en okritisk förlängning av antibiotikabehandlingen.

## **Jämförelser mellan olika antibiotika och nyttan av kombinationsbehandling**

I jämförande studier har olika moderna cefalosporiner, karbapenemer, kinoloner, piperacillin-tazobactam visat likvärdig klinisk effekt som monoterapi vid sepsis med in vitro känsliga bakterier har. Aminoglykosid som monoterapi har dock visats ha sämre effekt (Kreger 1980, Korvick 1992, Leibovici 1997). Bensylpenicillin + aminoglykosid som empirisk behandling av svår bakteriell infektion med oklart fokus har rönt ökande popularitet i Sverige. Programgruppen anser att monoterapi av livshotande gramnegativ sepsis med aminoglykosid, som detta i praktiken innebär, sannolikt är otillräckligt utifrån den litteratur som finns samt den ökande frekvensen av aminoglykosidresistens bland gramnegativa bakterier. Kinolon som empirisk monoterapi vid svår sepsis rekommenderas inte.

I flera metaanalyser av prospektiva randomiserade kliniska studier på sepsis hos immunkompetenta patienter, där man jämfört betalaktamantibiotika med eller utan tillägg av aminoglykosid, har man inte kunnat påvisa någon fördel avseende överlevnad, kliniskt eller bakteriologiskt svar. Snarare sågs en tendens till sämre effekt (Paul 2006, Paul 2014). I dessa översikter utgörs dock huvuddelen av äldre studier med relativt långa behandlingstider och endast en bråkdel av patienterna hade septisk chock. Information om koncentrationsanalyser saknas och till skillnad mot dagens aminoglykosidbehandling med en dos per dag gavs aminoglykosiderna i det stora flertalet fall flera gånger per dygn. I en senare retrospektiv analys av en stor prospektivt insamlad sepsiskohort sågs en fördel i överlevnad med kombinationsterapi med ett betalaktamantibiotika med tillägg av aminoglykosid, kinolon eller makrolid/klindamycin (Kumar 2010a). Tilläggseffekten vid karbapenembehandling var dock inte signifikant. För att reducera problemet med bias i denna retrospektiva studie gjordes en matchning baserad på propensity analys. I en samtidigt publicerad metaanalys på prospektiva och retrospektiva studier har man med hjälp av metaregressionsteknik kunnat visa att vinsten med kombinationsbehandling är störst

hos patienter med septisk chock (Kumar 2010b). Samtidigt fann man en ökad mortalitet hos låg-riskpatienter (förväntad mortalitet <15%), vilket kan ge en förklaring till de varierande resultat man sett i olika studier. Ett liknande resultat med positiv effekt endast hos de patienter som var i septisk chock sågs i en stor retrospektiv studie på patienter med gramnegativ bakteremi (Martinez 2010). I en relativt ny prospektiv randomiserad studie på patienter med svår sepsis och septisk chock sågs ingen effekt på mortalitet eller SOFA-score av att addera moxifloxacin till meropenem men patienter med septisk chock särredovisades inte (Brunkhorst 2014). Förklaringen till att dubbelbehandling med aminoglykosid förefaller gynnsamt vid de allra allvarligaste formerna av sepsis kan vara synergistisk avdödnings effekt, vilket in vitro och djurexperimentellt visats mot främst gramnegativa bakterier (Boyer 2013, Skorup 2014). Orsak till den negativa effekten vid lågrisk sepsis är inte uppenbar. Påverkan på njurarna vid sepsis har undersökts i flera studier med varierande resultat (Hanberger 2013, Buijk 2002, Ong 2017, Lipcsey 2017) men nefrotoxisk effekt av en enstaka aminoglykosiddos har inte påvisats. Inte heller har man djurexperimentellt kunnat iaktta ökad känslighet för nefrotoxisk effekt av en aminoglykosid vid systeminflammationsinducerad njurskada som vid sepsis (Lipcsey 2009). Skador på balans och hörsel är mer svårundersökt och är beroende av såväl dos som behandlingstidens längd men har beskrivits efter en enstaka dos (Hanberger 2013). En ytterligare förklaring till positiv effekt av dubbelbehandling vid septisk chock kan vara att man i studierna inte har tagit hänsyn till behovet av högre initiala doser av betalaktamantibiotika som beskrivs i avsnittet "Antibiotikadosering vid sepsis/septisk chock" och att underdoseringen delvis kompenseras av ytterligare ett antibiotikum. Det finns också en möjlighet att den septiska chocken i vissa fall är polymikrobiell och att inte alla patogener isolerats och att dubbelbehandlingen medför att även icke identifierade patogener behandlats. Sammanfattningsvis kan empirisk behandling med två antibiotika vid sepsis och septisk chock ha dubbla syften, dels att säkra antibiotikatäckning med åtminstone ett effektivt preparat, dels att utnyttja eventuell synergistisk effekt. Vid septisk chock bör aminoglykosid ingå i den empiriska terapin. Vid misstanke om allvarlig mjukdelsinfektion utan misstanke om gramnegativ etiologi eller vid känd luftvägsinfektion är dock värdet av aminoglykosid tveksamt. Valet av aminoglykosidpreparat får göras utifrån lokala förhållanden. Ur resistenssynvinkel vid exempelvis ökad förekomst av ESBL-producerande bakterier eller kinolonresistenta E.coli, kan amikacin vara att föredra framför de idag mer använda tobramycin- och gentamicinalternativen (Hanberger 2013)

Även för patienter med neutropen sepsis med septisk chock finns ett visst stöd för dubbelbehandling (Bodey 1985, Kreger 1980, Korvick 1992, Leibovici 1997) men inte vid okomplicerad neutropen feber (Schlesinger 2003). Vancomycin eller teicoplanin skall inte ingå i den empiriska behandlingen vid svår sepsis om det inte finns skäl att misstänka MRSA-genes.

Vid misstanke streptokockfasciit eller toxic shock syndrom finns stöd från in vitrostudier, djurförsök och kliniska observationsstudier att inkludera klindamycin i den empiriska antibiotikaterapin (Stevens 1994, Kaul 1999, Goscinski 2006, Linnér 2014).

## **Antibiotikaval vid sepsis/septisk chock**

### **1) Patient som kommer hemifrån utan kända riskfaktorer enligt ovan och med oklart infektionsfokus**

Initial antibiotikabehandling måste täcka *S aureus*, pneumokocker, beta-hemolyserande streptokocker, *E coli*, *Klebsiella* och andra enterobacteriaceae. Någon gång är alfastreptokocker, meningokocker och *H influenzae* aktuella.

### **2) Patient med nosokomial sepsis/septisk chock.**

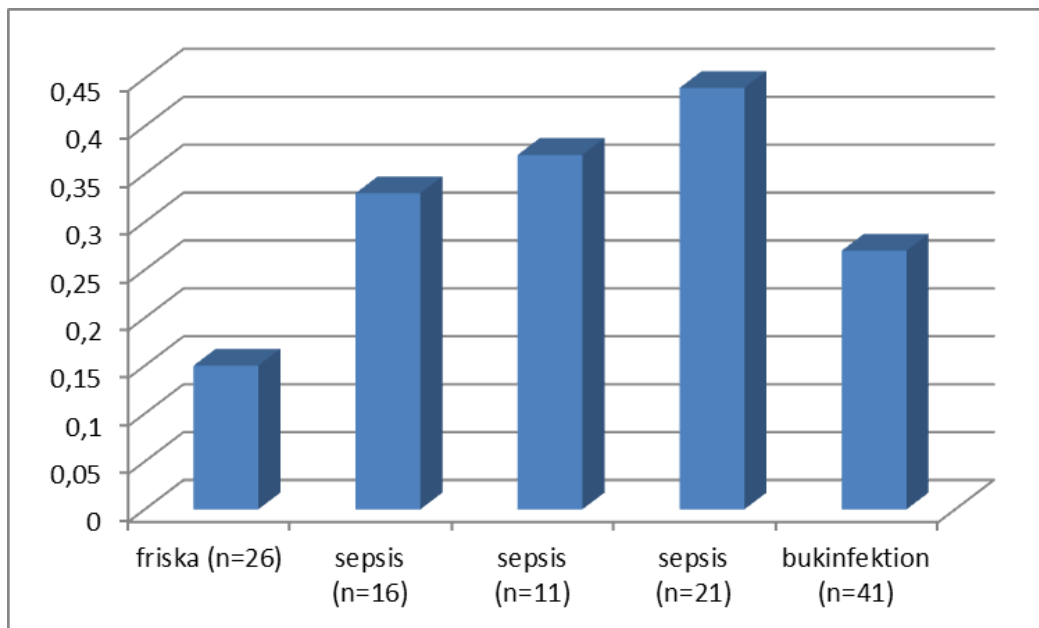
Här är det viktigt att ta hänsyn till underliggande sjukdomar (immunosuppression/neutropeni, tidigare kirurgi, respiratorbehandling, intravaskulära katetrar, KAD mm) och framför allt nyligen avslutad eller pågående antibiotikabehandling. Val av antibiotika beror förstås även på kända odlingsfynd. Här kan, förutom stafylokocker och enterobacteriaceae även patogener som *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas*, multiresistenta Enterobacter och *Klebsiella*, *Acinetobacter* och andra opportunistiska gramnegativa bakterier vara aktuella liksom jästsvamp.

Avgörande för utgången är om ett eventuellt underliggande fokus kan åtgärdas t ex dränering av abscess, åtgärdande av tarmanastomosläckage, åtgärdande av avstängd pyelit, borttagande av infekterad CVK m m.

Man bör också ha i åtanke att patienter med sepsis i behov av intensivvård i allmänhet har en reprogrammering av immunsystemet som innebär en grav immunosuppression som medför att antibiotika bör doseras tätare än hos immunkompetenta patienter (Sundar 2013).

## **Farmakokinetik vid sepsis/septisk chock**

Underdosering av antibiotika leder till terapivikt och risk för selektion av resistent patogener vilket är visat i flera experimentella och kliniska studier. För vattenlösliga antibiotika som ges intravenöst binder sig en del till plasmaproteiner och den fria fraktionen fördelar sig i det extravasala extracellulära interstitiella vattnet som normalt utgör c:a 15% av kroppsvikten. Vid sepsis och septisk chock kan volymen av det interstitiella vattnet mer än fördubblas och göra att antibiotikakoncentrationerna vid normal dosering blir för låga. Som exempel på detta visas i Figur 1 distributionsvolymen för piperacillin vid hälsa och vid sepsis och bukinfektion utifrån några publicerade patientstudier. Distributionsvolymen är 2-3 gånger det normala vid sepsis och fördubblad vid bukinfektion. Samma gäller flera andra betalaktamantibiotika (Seyler 2011). Ökande distributionsvolym vid sepsis förefaller korrelera till sjukdomens svårighetsgrad (Marik 1993). Även för aminoglykosider ser man en ökad distributionsvolym vid svår sepsis/septisk chock som gör att de sjukaste patienterna risker att få subterapeutiska nivåer vid normal dos (Petejova 2012, Montmollin 2014).



**Figur 1.** Distributionsvolym för piperacillin (L per kg kroppsvikt) hos friska, hos patienter med sepsis eller bukinfektion (från Roberts 2010, Shikuma 1990, Bulitta 2007, Li 2005, Seyler 2011 )

En ytterligare faktor som gör att standarddoseringar av antibiotika kan bli för låga vid svår sepsis är otillräckliga vävnadskoncentrationer. Mycket få infektioner äger primärt rum i blodet utan oftast i ett mer svåråtkomligt extravasalt kompartiment. Målet med antibiotikabehandling är att uppnå tillräckliga koncentrationer av aktivt antibiotika i infektionshärden. Med mikrodialysteknik som har utvecklats under senare år kan man med stor precision mäta fria fraktionen av extracellulärt aktivt läkemedel i olika vävnader. Vävnadskoncentrationerna av piperacillin i muskelvävnad och subkutan vävnad hos septiska patienter har uppmätts till bara c:a 10% av de värden som uppmätts hos friska (Joukhadar 2001). Detta är ett uttryck dels för ökad distributionsvolym och därmed lägre antibiotikakoncentrationer i plasma men kanske ännu mer för den otillräckliga vävnadsgenombloodningen vid septisk chock. Liknande resultat har visats för bl a cefpirom (Sauer mann 2005). För antibiotika som även fördelar sig intracellulärt (ex kinoloner, klindamycin och tigecyklin) och har en skenbar distributionsvolym >1 l/kg kroppsvikt spelar den ökade extracellulärvoly men mindre roll. Detsamma gäller vancomycin, linezolid och metronidazol som har en distributionsvolym motsvarande totala kroppsvattnet (30-50 l) (Karjagin 2005, Thallinger 2008). Emellertid förefaller problemet med försämrad vävnadsperfusion vid svår sepsis vara detsamma (Thallinger 2008). Även i lungans ELF (Epithelial Lining Fluid) är antibiotikakoncentration av betalaktamantibiotika betydligt lägre än i plasma vid pneumoni. Koncentrationer kring 25% av plasmanivåer har rapporterats (Boselli 2004, Lodise 2011).

I en stor multicenter observationsstudie av kritiskt sjuka patienter som behandlats med betalaktamantibiotika har man funnit att bara en tredjedel av patienterna når upp till målkoncentration i blod (4xMIC under 24 timmar/dygn) trots normala eller höga doser och att subterapeutisk dosering korrelerar till sämre kliniskt resultat (Roberts 2014a)

## **Dosering av antibiotika vid sepsis/septisk chock**

Konsekvensen av ökad distributionsvolym och minskade vävnadskoncentrationer måste bli att ge högre initiala doser åtminstone av extracellulärt fördelade antibiotika. Det kan inte vara acceptabelt att det dröjer flera dagar att uppnå adekvata plasmakoncentrationer och baktericida vävnadskoncentrationer hos just de patienter som har de svåraste infektionerna. Ibland finns en obefogad oro att ge höga initiala doser hos patienter med sepsis och oliguri och det finns en risk att patienten t o m får en lägre antibiotikados än normalt. Initial dosering ska inte styras av njurfunktion utan istället av förmodad distributionsvolym och infektionsfokus så att terapeutiska nivåer uppnås så snabbt som möjligt. Fortsatt antibiotikadosering styrs av elimination och helst med monitorering av koncentrationer. Det finns viss oro för att aminoglykosid kan förvärra en kronisk/akut njursvikt och att man därför ska undvika att ge det vid septisk chock. Högsta prioritet är dock att bromsa progress av det septiska tillståndet med adekvat antibiotika i adekvata doser. I en studie av gentamicinbehandling vid septisk chock och akut njursvikt i behov av CRRT (n=7) fann man att distributionsvolymen var dubbelt så stor som för friska personer och att CRRT medförde i det närmaste normal clearance av gentamicin (Petejova 2012). Koncentrationsbestämning även av andra antibiotika än aminoglykosider och vancomycin rekommenderas hos kritiskt sjuka patienter, speciellt de som inte har svarat tillfredsställande på insatt adekvat terapi. En ytterligare faktor som kan leda till underdosering är en paradoxalt ökad renal clearance av antibiotika i den akuta fasen av sepsis hos framför allt yngre patienter utan underliggande kroniska sjukdomar (se kapitel 6f).

I Tabell 2 ges förslag till dosering av några antibiotika vid septisk chock. I synnerhet vid behandling med betalaktamantibiotika, men även vancomycin och aminoglykosider, bör laddningsdos ges. (Kumar et al 2014). För betalaktamantibiotika rekommenderar programgruppen att man ger en extra dos några timmar efter den första dosen. För vancomycin rekommenderas i flera guidelines att man ger en initial dos på 25-30 mg/kg och sedan doserar 15-20 mg/kg x2-3 (Rybak 2009). Eftersom distributionsvolymen även för aminoglykosiderna är betydligt högre vid sepsis är risken stor att man med normal dosering hamnar i för låga serum- och vävnadskoncentrationer och därmed riskerar terapivikt (Moore 1987, Rea 2008). Även aminoglykosidbehandlingen bör därför inledas med en hög bolusdos (Rea 2008, Gálvez 2011, de Montmollin 2014).

Konsekvensen blir också att man bör tolka rekommendationer om antibiotikadoseringar och förväntad behandlingsframgång utifrån teoretiska PK/PD resonemang baserade på friska försökspersoner med stor försiktighet om man inte tagit hänsyn till de speciella farmakokinetiska förutsättningar som gäller för svårt septiska patienter.

## **Kontinuerlig infusion av betalaktamantibiotika?**

För vissa antibiotika är avdödningen av bakterier koncentrationsberoende d.v.s. ju högre koncentration av antibiotika desto snabbare avdödas bakterierna. Typexempel på denna grupp av antibiotika är aminoglykosiderna. För betalaktamantibiotika gäller motsatsen: högre koncentrationer än MIC ger inte snabbare avdödning utan istället är det tiden som bakterierna exponeras för antibiotikakoncentrationer över MIC som avgör om bakterierna dödas. Konsekvensen av detta skulle vara att aminoglykosider bör doseras som en enda dygnsdos istället för upprepade doser medan betalaktamantibiotika skulle doseras som en kontinuerlig infusion. För aminoglykosider har denna strategi tillämpats i flera år men sammanfattningsvis har man inte lyckats

visa på en bättre klinisk effekt, men har visat en trend till mindre toxicitet jämfört med flerdos (Turnidge 2003). För betalaktamantibiotika har flera randomiserade studier som jämfört kontinuerlig infusion och intermitternt dosering gjorts med varierande resultat. I en omfattande meta-analys (Roberts 2009) kunde dock ingen fördel med kontinuerlig infusion påvisas. I en senare metaanalys av enbart cefalosporinstudier sågs ingen fördel med kontinuerlig infusion (Korbila 2013) och inte heller i en Cochrane-analys av prospektiva randomiserade studier (Shiu 2013). Det finns flera förklaringar till att den teoretiska modellen inte fungerar som förväntat i den septiska populationen. En möjlig förklaring kan vara att man med kontinuerlig infusion där patogenernas MIC-värden är okända faktiskt kan hamna under MIC-värdet hela dygnet och att man med intermitternt dosering åtminstone tidvis når bakteriedödande koncentrationer. En annan mer sannolik förklaring är att man visserligen får en fluktuerande respektive jämn antibiotikakoncentration i plasma men i mer svåråtkomliga infektionsfoci blir skillnaden i koncentrationsfluktuationer i praktiken mycket liten.

Vävnadskoncentrationen närmar sig så småningom medelkoncentrationen i plasma oberoende av om antibiotika ges som kontinuerlig infusion eller uppdelade doser. För närvarande saknas stöd för att kontinuerlig infusion skulle vara till fördel jämfört med intermitternta injektioner eller infusioner. Emellertid såg man i en liten randomiserad studie på 60 patienter med piperacillin-tazobactam och meropenem som intermitternt infusion jämfört kontinuerlig infusion ett förbättrat kliniskt svar i gruppen med kontinuerlig infusion (BLING I, Dulhunty 2013). I en uppföljande multicenterstudie på 432 patienter kunde man dock inte påvisa någon skillnad i mortalitet eller kliniskt svar (BLING II, Dulhunty 2015). I ytterligare en annan studie på 140 patienter med svår sepsis och utan kontinuerlig dialys jämfördes intermitternt och kontinuerlig infusion av cefepime, piperacillin/tazobactam samt meropenem. Patienterna som behandlades med kontinuerlig infusion hade bättre kliniskt svar och färre dagar i respirator (Abdul-Aziz 2016). Frågan om intermitternt, förlängd eller kontinuerlig tillförsel av betalaktamantibiotika är alltså ännu inte slutgiltigt besvarad men bilden kommer förhoppningsvis att klarna när en planerad multicenterstudie på >7000 patienter är genomförd (BLING III).

### **Dosering av antibiotika vid kraftig övervikt**

Övervikt definieras som BMI >25 kg/m<sup>2</sup> och kraftig övervikt som BMI >30 kg/m<sup>2</sup>. Vid övervikt förändras distributionsvolymen för läkemedel men även renalt clearance, levermetabolism och proteinbindning. Dosering av antibiotika ska anpassas efter vikt men underlag för dosrekommendationer vid övervikt är mycket sparsamma och ibland motsägande. Beroende på läkemedlets vatten/fettlöslighet och metabolism påverkas läkemedel olika av övervikt. För vissa antibiotika rekommenderas att beräkna dosering utifrån den verkliga kroppsvikten (TBW), för andra beräknas dosering efter den ideala kroppsvikten (IBW) och ett ytterligare alternativ är efter en justerad kroppsvikt (ABW). All övervikt är inte fett utan kraftigt överviktiga har även ökad kroppsmassa av andra vävnader, större blodvolym mm. Därav rekommenderas i flera fall att 40% av övervikten räknas som distributionsvolym även för vattenlösliga antibiotika (ABW). Det förekommer olika rekommendationer i olika publikationer och rekommendationerna nedan är osäkra. Om möjligt bör man koncentrationsbestämma antibiotika och justera dosen därefter. För substanser där data saknas kan det vara rimligt att för vattenlösliga antibiotika dosera utifrån ABW och för lipidlösliga efter TBW.



**Tabell 1.** Dosering vid kraftig övervikt:

Dosera utifrån	IBW (Ideal Body Weight) = ge standarddos, bortse från övervikten	ABW (Adjusted Body Weight)	TBW (Total Body Weight)	Saknas uppgift
	aciclovir <sup>1,2,3</sup>			Moxifloxacin <sup>9</sup>
	erytromycin <sup>1,3</sup>		fluconazol <sup>1</sup>	Levofloxacin <sup>9</sup>
	linezolid <sup>3,4,9</sup>	aminoglycosides <sup>1,2,3,9</sup>	amfotericin B <sup>1,8</sup>	Karbapenemer <sup>9*</sup>
	kolistin <sup>2,9#</sup>	penicilliner <sup>1,3,9*</sup>	Ambisome <sup>1</sup>	doxycyklin
	tigecyklin <sup>3</sup>	cefalosporiner <sup>3,9</sup>	vancomycin <sup>9§</sup>	klindamycin
	voriconazol <sup>5</sup>	trimetoprimsulfa <sup>1,2</sup>		metronidazol
		polymyxin B <sup>9α</sup>		aztreonam
		daptomycin <sup>9</sup>		ciprofloxacin <sup>9</sup>

IBW: kan beräknas utifrån längd vikt och kön. Finns kalkylator på nätet t.ex.:

<http://www.medcalc.com/body.html>

ABW:  $IBW + 0,4 \times (TBW - IBW)$

TBW: verklig kroppsvikt

\*: Förlängning av infusionstiden ökar tiden över MIC utan att öka dosen. Bör övervägas vid ex. kraftig övervikt, kritiskt sjuka och/eller höga MIC

# Maxdos 360 mg/dag

α Maxdos 2 millioner E (200 mg)

§ Baseras på TBW men lägre laddningsdos och underhållsdos i överviktiga (20-25 mg/kg följt av 10 mg/kg q12tim) jmf med normalviktiga (25-30 mg/kg följt av 15 mg/kg q8-12tim)

1: RQHR Pharmacy Services

2: Stanford Hospital & Clinics Antibiotic Dosing Reference Guide: 2011

3: Siu 2006

4: Janson 2012

5: Pai 2011

8: Goldberg 2002

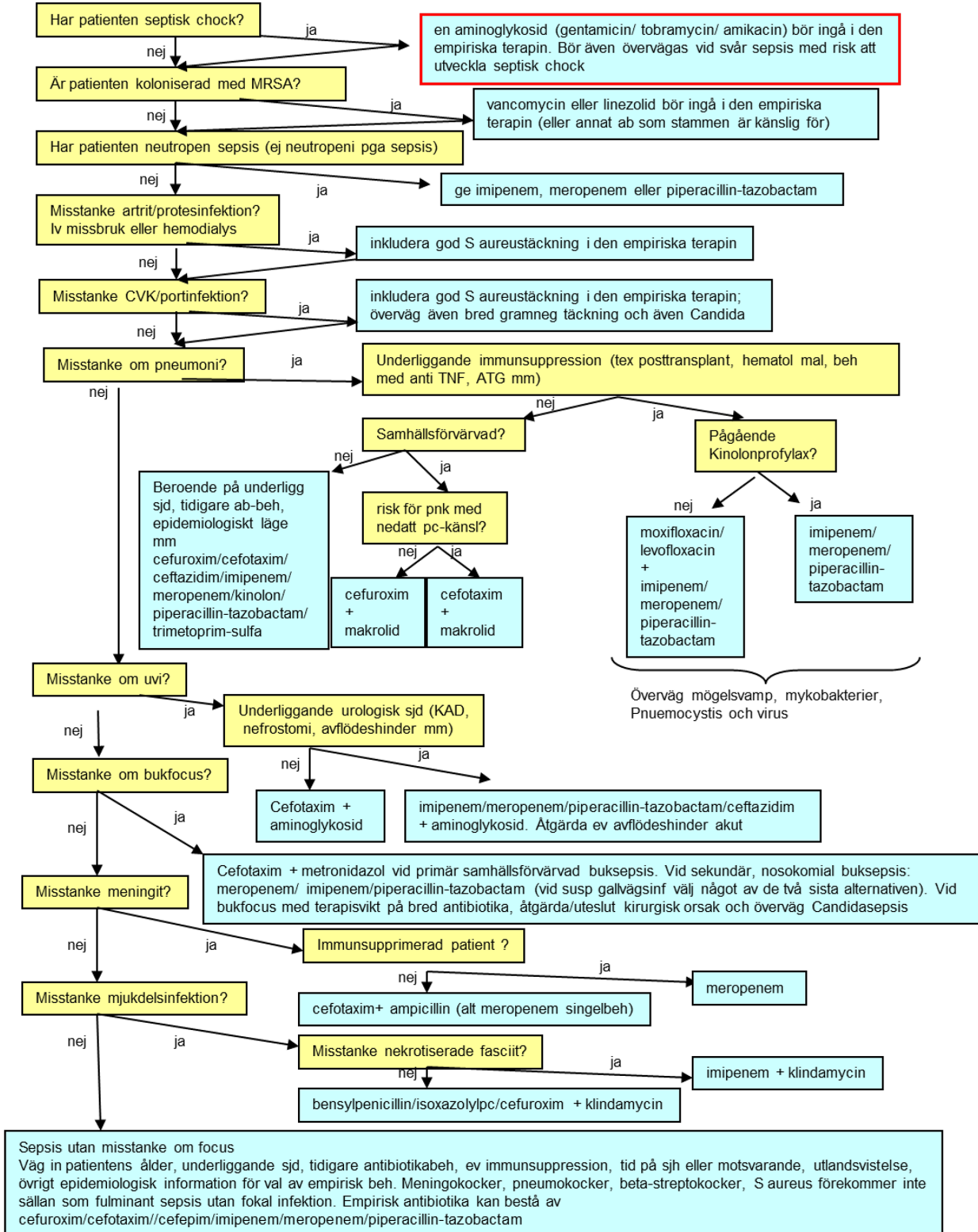
9. Meng 2017

**Figur 3**

**Algoritm för antibiotikaval**

**Empirisk beh av sepsis/septisk chock**

Om pat nyligen beh med antibiotika bör samma preparat eller preparat ur samma grupp undvikas. Frikostig kontakt med infektionskonsult rekommenderas. Alla preparat ges initialt iv. Kirurgiskt 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".



## Tabell 2

**Antibiotika vid sepsis och septisk chock.** Alla doser avser intravenös behandling. Första dosen ges oberoende av njurfunktion – beror på uppskattad distributionsvolym. Dosen skall sedan anpassas efter vikt, ålder, njurfunktion och ibland leverfunktion.

Generiskt namn	Rekommenderad dosering vid sepsis/septisk chock	Initial dos vid septisk chock
Tagit bort		
svår		
Penicilliner		En extra dos ges efter halva dosintervallet mellan första och andra dosen
Bensylpenicillin	3g x 4	
Isoxazolympenicillin	2g x 4	
Ampicillin	2g x 4 (meningit 3g x 4)	
Piperacillin-tazobactam	4g x 4	
Cefalosporiner		
Cefuroxim	1,5g x 3	
Cefotaxim	2g x 3-4	
Ceftazidim	2g x 2-3	
Karbapenemer		
Imipenem-cilastatin	1g x 3-4	
Meropenem	1g x 3-4	
Trimetoprim-sulfametoxazol	10ml x 2	
Makrolid		
Erytromycin	1g x 3	
Azitromycin	0,5g x 1	
Klindamycin	0,6g x 3	
Vancomycin	15-20 mg/kgx2-3	25-30 mg/kg
Linezolid	0,6g x 2	
Kinoloner		
Ciprofloxacin	0,4g x 3	
Levofloxacin	0,5g x 2	
Moxifloxacin	0,4g x 1	
Aminoglykosider		
Gentamicin		5-7 mg/kg
Tobramycin		5-7 mg/kg
Amikacin		30 mg/kg
Metronidazol	1,5g x 1 d 1, sen 1g x 1	

## Fallgropar

Penicillin är förstahandsmedel vid samhällsförvärd pneumoni, men vid svår sepsis eller septisk chock med misstanke om pneumoni duger inte bensylpenicillin som empirisk behandling. Även om den vanligaste mikrobiella genesen vid svår pneumoni är pneumokocker förekommer ibland *S aureus*, *Legionella* och gramnegativa bakterier. Lunginfiltrat kan vara atelektas eller svikt och patienten kan i själva verket ha t ex *S aureus*-sepsis eller urosepsis med gramnegativ bakteriemi. (Dessutom ska en sådan patient inte behöva genomgå lungröntgen innan antibiotika ges).

Den största risken för att missa i det empiriska antibiotikavalet är vid nosokomiala infektioner, tidigare antibiotikabehandlade patienter och bakteriemiska patienter med hög APACHE II score dvs de sjukaste patienterna (Kollef 1999). Speciellt hos dessa patienter är individualiserad och bred initial empirisk antibiotika nödvändig.

Observera att upprepad dosering av aminoglykosider till patient med måttligt nedsatt njurfunktion kan leda till njursvikt med behov av dialys även med dosering som ger koncentrationer inom rekommenderat intervall. En initial dos tolereras dock som regel av alla.

## 10b. Vätskebehandling

Vid sepsis och septisk chock ses ofta uttalad hypovolemi på grund av såväl externa (kräkning, diarré och svettning) som interna (ödembildning, peritonit) vätskeförluster. Till detta adderas relativ hypovolemi på grund av septisk vasodilatation med poolning av blod i periferin. Hypovolemin medför otillräckligt mikrocirkulatoriskt flöde som är en orsaksfaktor för uppkomst av multiorgansvikt.

Adekvat vätskebehandling är därför en grundläggande del i den tidiga behandlingen av svåra sepsistillstånd (Myburgh 2015). Intravenös vätsketillförsel ökar det venösa återflödet till hjärtat vilket omedelbart leder till ökad hjärtminutvolym och förbättrad organperfusion.

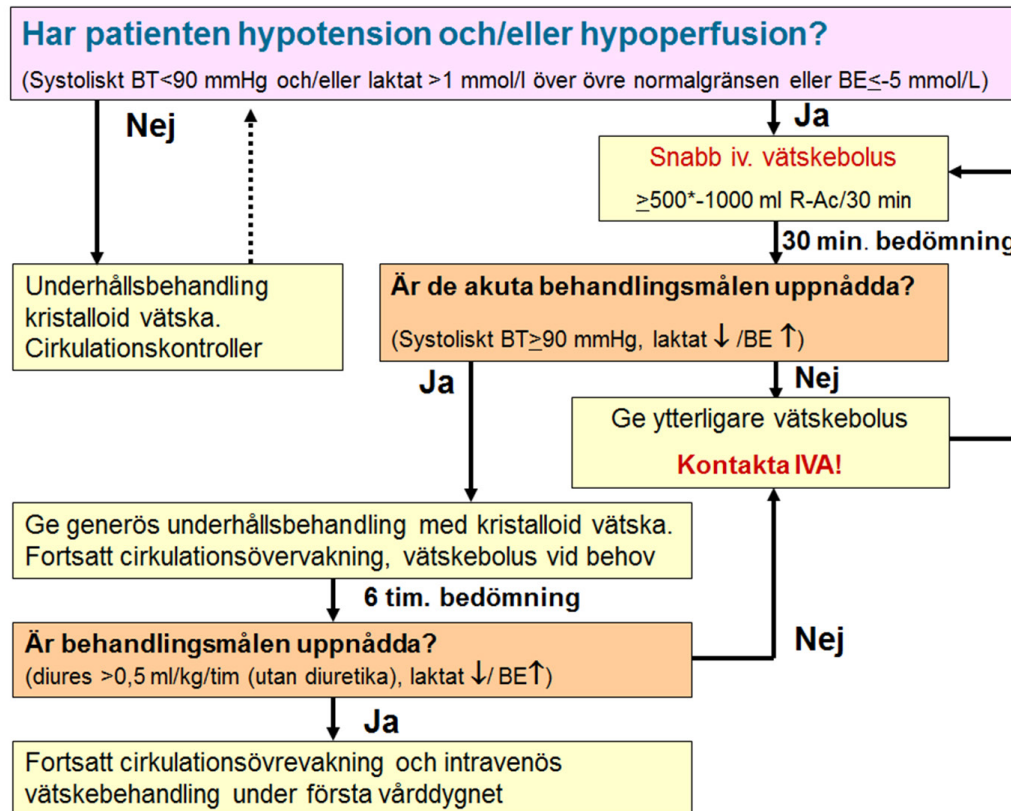
I akutskedet är det mest praktiskt att välja kristalloida vätskor där Ringer-acetat genom balanserat elektrolytinhåll och svagt buffrande egenskaper är att föredra framför isoton koksalt som i stor mängd kan ge hyperkloremisk acidosis. Rena glukoslösningar har nackdelen att de genom bristen på elektrolyter fördelar sig jämnt i hela kroppsvattnet och således ger en mycket liten volymeffekt i blodbanan. Vid snabb tillförsel kan sockerhaltiga lösningar dessutom ge upphov till hyperglykemi. En rad olika syntetiska preparat med kolloidosmotisk effekt, som t ex dextran och hydroxietylstärkelse, har tidigare använts vid sepsis men rekommenderas inte längre då de associerats med allergiska reaktioner, ökad mortalitet och risk för njurskada (Brunkhorst 2008, Myburgh 2012, Perner 2012, Zarychanski 2013).

Humant albumin har inga säkerställda negativa eller positiva effekter och är relativt dyrt. Albumin är dock ett viktigt bärarprotein, har kolloidosmotiska och antioxidativa egenskaper och i en randomiserad studie på patienter med svår sepsis eller septisk chock reducerades inte mortaliteten i hela patientmaterialet men väl i subgruppen med septisk chock (Caironi 2014). Plasma skall betraktas som ett koagulationsläkemedel och har således ingen plats vid ren volymsubstitution

Under senare år har flera observationstudier visat att positiv vätskebalans är koppad till ökad mortalitet (Rhodes 2016). I en nyligen genomförd stor multicenterstudie på patienter med sepsis fann man ingen skillnad i mortalitet efter 24 timmar men väl efter 3 dygn där kvartilen med mest uttalad positiv vätskebalans visade påtagligt högre

mortalitet än övriga kvartiler, även efter justering för andra påverkande variabler (Sakr 2017).

I 2016 års uppdatering av guidelines från Surviving Sepsis Campaign rekommenderas initial uppvätskning med kristalloid och tilläggsbehandling med albumin endast om volymsubstitutionen kräver större mängd vätska (Rhodes 2016).



### Programgruppens rekommendation:

En initial vätskebolus skall ges utan dröjsmål, i tillräcklig mängd och tillräckligt snabbt: 500-1000 ml/≤30 min av kristalloid vätska. Om gravt cirkulationspåverkad eller om cirkulationsmålen inte uppnås under de första timmarna, trots vätsketillförsel på 30 ml/kg, skall kontakt med intensivvård/MIG etableras för diskussion kring fortsatt övervakning och eventuellt kompletterande behandling med infusion av noradrenalin. Utan tillgång till invasiv monitorering innefattar cirkulationsmålen; adekvat blodtryck (systoliskt BT > 90 / MAP > 65 mmg Hg), normaliserad diures (> 0,5 ml/kg/tim) samt god perifer cirkulation med normal hudfärg, hudtemperatur och kapillär återfyllnad. Utvärderingen bör även omfatta förnyad mätning av P-laktat där effektmålet utgörs av normalisering av ett tidigare förhöjt värde.

## 10c. Syrgasbehandling

Jämförande studier av syrgasbehandling vid sepsis eller septisk chock saknas. Vid hypoxiska tillstånd är syrgasbehandlingens nytta uppenbar och okontroversiell med reservation för patienter med kronisk respiratorisk insufficiens och hypoventilation, t ex svår KOL. En ny metod för syrgastillförsel utgörs av så kallade högflödessystem. Systemet utgörs av en specialdesignad näsgrimpa, en högflödesregulator (för gasflöden upp till 70 l/min) samt ett aggregat för uppvärmning och befuktning av den inandade gasblandningen. Vid högflödesbehandling kan man steglöst reglera den inandade syrgasfraktionen upp till 100%. Vidare ger det höga gasflödet en reduktion av anatomiskt dead-space och bidrar därigenom till eliminationen av koldioxid.

Högflödessystem (t ex Optiflow) ger även en varierande grad av postexpiratoriskt positivt tryck (PEEP) vilket kan bidra till att förbättra lungans gasutbyte (Ward 2013, Hernández 2017). I en randomiserad studie på patienter med hypoxisk andningssvikt sågs bättre överlevnad och minskat behov av tracheal intubation vid användning av högflödessystem jämfört med konventionell syrgasbehandling respektive non-invasiv ventilation (NIV) (Frat 2015).

Vid behandling med syrgas bör hyperoxi undvikas. I en metaanalys av ett antal studier av främst observationskaraktär på kritiskt sjuka patienter befanns hyperoxemi vara förenat med ökad mortalitet (Damiani 2014). I en randomiserad prospektiv studie på ett blandat intensivvårdsmaterial fann man en ökad mortalitet i den grupp som hade en saturation >97% (Girardis 2016). Hyperoxemi i den sistnämnda studien var associerat med ökad förekomst av sekundära bakteriemier och chock.

### **Programgruppens rekommendation:**

Vid måttlig hypoxi, SpO<sub>2</sub> 91-95%, inleds behandlingen med 2-3 l O<sub>2</sub> via näsgrimpa medan uttalad hypoxi, SpO<sub>2</sub> ≤90%, behandlas med 5-15 l O<sub>2</sub> via ansiktsmask eller hellre, om sådant finns tillgängligt, med högflödessystem. Målet för syrgasbehandling skall vara en normaliserad saturation eller minst SpO<sub>2</sub> ≥93%. Lägre värden får ofta accepteras hos patienter med KOL på grund av risken för koldioxidretention. Värden >97% bör undvikas.

På vårdavdelningen skall den syrgaskrävande patienten regelbundet kontrolleras avseende SpO<sub>2</sub> och andningsfrekvens.

## 10d. Åtgärdande av infektionsfokus

Så snart som möjligt och senast inom 12 timmar bör eventuellt infektionsfokus dräneras för att minska bakteriebördan och förbättra förutsättningarna för antibiotikapenetrations (Dellinger 2013).

Vid sårinfektion i huden skall debridering ske utan onödigt dröjsmål. Likaså skall yttlig abscess incideras och tömmas. Vid misstanke om djupt liggande abscess ska patienten efter initialt omhändertagande och stabilisering undersökas radiologiskt och vid fynd av abscess skall denna snarast dräneras. Detta gäller för abscesser i mjukdelar, buk och inre organ. Om möjligt bör perkutant dränage väljas i stället för kirurgisk dränering (Dellinger 2013). Likaså skall lungempyem evakueras och avstängd pyelonefrit avlastas med nefropyelostomateter.

Vid misstanke om kärlkateterrelaterad infektion som orsak till svår sepsis eller septisk chock bör katetern avlägsnas så snart ny infart har säkrats (Dellinger 2013, Mermel 2009).

Finns misstanke om nekrotiserande mjukdelsinfektion skall plastikkirurg/kirurg/ortoped omgående kontaktas. Kirurgi är av största vikt och har företräde framför radiologisk utredning vid detta tillstånd.

## 10e. Febernedsättande läkemedel

Det finns starka skäl att ifrågasätta den generella ordinationen av febernedsättande läkemedel som blivit vanlig på våra sjukhus. Såväl kliniska som experimentella studier har visat positiv effekt av förhöjd kroppstemperatur (Greisman 2002, Lee 2012). Uppfattningen att sänkt temperatur i sig upplevs positivt av patienten har aldrig visats. Inte heller har man, hos patienter med svår infektion, kunnat visa någon förbättrad överlevnad om man aktivt givit febernedsättande. Data talar för att det istället är tvärtom (Gozzoli 2001, Su 2005). I en jämförande studie på intensivvårdade trauma patienter fanns en tendens till högre mortalitet i den grupp som fick aggressiv febernedsättande behandling (Schulman 2005). I en aktuell japansk studie på intensivvårdspatienter med och utan sepsis visar man hos icke-septiska patienter att hög feber ( $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$ ) var associerat med mortalitet utan koppling till användandet av febernedsättande läkemedel, för patientgruppen med sepsis var däremot användandet av NSAID eller paracetamol kopplat till ökad dödlighet utan koppling till temperatur (Egi 2012). Detta kan tolkas som att feber och antipyretika har varierande biologisk och klinisk betydelse hos patient med eller utan sepsis.

Hos barn är det känt att feber är kopplat till förekomst av kramper, men det är aldrig visat att antipyretika förebygger feberkramper (van Stuijvenberg 1998).

Feber, definierat som temperatur  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ , hämmar mikroorganismers tillväxt, förstärker antibiotikas effekt och reducerar MIC-nivåer i experimentella studier (Mackowiak 1982, Prescott 1999,). Experimentella data talar för att feber stimulerar immunologiska, endokrina och fysiologiska system som i sin tur aktiverar neutrofila celler, makrofager och T-lymfocyter vilka deltar i avdödningen av patogena mikroorganismer (Hasday 2000, Mackowiak 2000).

Flertalet febernedsättande läkemedel har biverkningar som skall beaktas vid behandling av patienter med svår sepsis och septisk chock, detta gäller framför allt NSAID som kan ge gastrointestinal blödning och njurpåverkan. En mindre studie på patienter med svår samhällsförvärd lunginflammation talar för att patienter som fått NSAID hade en otydligare sjukdomsbild med fler komplikationer än gruppen som inte tagit NSAID. Gruppen hade även en trend mot längre vårdtid och längre tid med antibiotika (Voiriot 2011).

Det finns i detta sammanhang starka skäl att påminna om den osäkerhet som föreligger vid temperaturmätning med öron-, mun- och axilltermometer (Duberg 2007, Edling 2009, Edling 2010).

Det pågår för närvarande två stora randomiserade multicenterstudier, HEAT (Australien och New Zeeland) och FACE II (Japan och Korea), som undersöker effekten av sänkt temperatur hos kritiskt sjuka patienter. I båda har man valt att exkludera patienter med misstänkt neurologisk sjukdom.

Programgruppen rekommenderar, i avsaknad av stora kliniska studier, att febernedsättande läkemedel endast bör ordineras då patienten är klinisk påverkad av sin temperatur, t ex då patienten pga hög feber med ökad metabolism har förhöjd andningsfrekvens eller stort syrgasbehov talande för begränsad respiratorisk reserv. Dock talar data för att febernedsättande läkemedel har en positiv effekt vid misstanke på neurologisk skada som stroke, trauma eller meningit (Azzimondi 1995, Rossi 2001).

## 10f. Övrigt

### **Acidosbehandling med koncentrerade buffertlösningar**

Ett viktigt behandlingsmål vid svår sepsis är att så snabbt som möjligt korrigera patientens laktacidosis. Det kan därför förefalla rimligt att tillföra koncentrerade buffertlösningar som bikarbonat eller Tribonat. Kliniska studier har dock inte visat några positiva effekter av bufferttillförsel vid laktacidosis med  $\text{pH} > 7,15$  (Cooper 1990, Mathieu 1991). För mer uttalad acidosis finns det inga studier genomförda. Studieresultaten talar för att det är den bakomliggande hypoperfusionen som måste angripas vid acidosis. Sett ur detta perspektiv kan tillförsel av buffertlösningar snarast få negativa konsekvenser då det riskerar att dölja den egentliga orsaken till hypoperfusionen. Gruppens rekommendation: Bufferttillförsel vid  $\text{pH} > 7,15$  bör inte ges vid svår sepsis och septisk chock.

### **Diuretika**

Det saknas evidens för att öka diuresen med diuretika hos patienter med septisk njurpåverkan.

### **Steroider**

Det finns ingen indikation för steroider till patienter på akutmottagningen eller vårdavdelning med undantag av patienter med känd binjurebarksinsufficiens och steroidbehandlade patienter vilka kan behöva en ökning av steroiddosen i samband med allvarliga infektioner. Grundregel är att dubblera patientens dos vid feber  $> 38^\circ\text{C}$  och tredubbla dosen vid  $> 39^\circ\text{C}$ . Vid denna indikation används hydrokortison, Solu-Cortef® (20 mg motsvarar 5 mg Prednisolon). Ofta ges 50–100 mg som initial dos, maximal substitutionsdos 200 mg/d. Behandling med hydrokortison på IVA kan övervägas, se kapitel 11.

### **Koagulopati (disseminerad intravasal koagulation, DIC)**

Den första prioriteringen är att söka undanröja den utlösande orsaken till koagulopatin. Vid pågående sepsisinducerad blödning bör patienten intensivvårdas. Behandlingen är symptomatisk. Heparin eller fibrinolyshämmare rekommenderas inte. Kontakt med koagulationslaboratorium rekommenderas. Principerna för behandling finns sammanfattade i "Behandling av svår sepsis och septisk chock" från Läkemedelsverket 2004.



# 11. Behandlingsmål och övervakning de första 24 timmarna

Det många gånger snabba och svåröversäglbara sjukdomsförloppet vid allvarliga sepsistillstånd nödvändiggör tydliga rutiner för övervakning av vitala parametrar och bestämda gränsvärden för läkarkontakt samt kriterier för intensivvård. Framförallt är det under det första dygnet efter sepsisdebut som patienterna riskerar att försämrats vilket motiverar skärpt övervakning och handlingsberedskap under de första 24 timmarna (Rhodes 2016). Övervakningen måste även fortsätta vid längre transporter och i samband med eventuell röntgen eller andra undersökningar.

Följande parametrar skall följas:

- medelartär- eller systoliskt och diastoliskt blodtryck
- andningsfrekvens
- saturation
- hjärtfrekvens
- medvetandegrad
- urinproduktion
- temperatur

Avtagande eller upphörd urinproduktion är i tidigt skede av sepsis ett tecken på hypovolemi och utgör således indikation för ökad vätsketillförsel. Senare i sepsisförloppet kan försämrade diures vara ett uttryck för ischemisk njurskada och akut njursvikt.

Eftersom urinproduktionen är en central parameter för bedömning av patientens volymstatus skall alla patienter med septisk cirkulationspåverkan tidigt, redan på akutmottagningen, förses med urinkateter och uppsamlingsaggregat för mätning av timdiures. Målvärdet för urinproduktion är  $>0,5$  ml/kg/tim (Rhodes 2016).

Trots normala vitala parametrar kan patienter med sepsis ändå ha grav metabol acidosis (BE  $<-5$  mmol/l) och/eller ha laktatstegring varför även blodgas med laktat skall följas. Man bör också kontrollera dessa prover om patienten är konfusorisk, får diures  $<0,5$  ml/kg/timme eller missfärgning av hudkostymen, t ex marmorering.

## Hur ofta skall kontroller ske?

Ansvarig läkare ordinerar hur ofta kontroller skall ske och vilka målvärden som gäller. Mätvärdena skall journalföras. Initialt bör kontrollerna ske minst en gång per timma och i de fall där marginalerna till intensivvårdsbehov bedöms som små en gång per halvtimma. Om patienten tidigt blir stabil kan, efter förnyad läkarbedömning, intervallen för kontroller glesas ut. På många sjukhus används NEWS (National Early Warning Score) där vitala parametrar mäts och dokumenteras i ett poängsystem ( se kapitel 9).

Syftet med övervakningen är att kontrollera om uppsatta behandlingsmål nås, att hitta de patienter som försämrats och att tidigt identifiera de patienter som kan bli i behov av IVA-vård. Det är viktigt att observera trender i mätvärden snarare än ett enskilt mätvärde. Det skall finnas en tydlig instruktion för hur personalen skall agera om

målvärden för vitala parametrar inte uppfylls. Beroende på lokala rutiner kan det innebära kontakt med ansvarig läkare eller i förekommande fall kontakt med MIG-team.

Patienter som inte har uppfyllt behandlingsmålen innan de lämnar akutmottagningen bör övervägas för IMA/IVA-vård. Om inläggning på IMA/IVA inte sker skall de vårdas på avdelning med kunskaper om och erfarenhet av svårt sjuka infektionspatienter.

### **Gruppen rekommenderar följande mål över tid**

#### **Behandlingsmål inom 1 timme efter påbörjad behandling**

- Medelartärtryck  $\geq 65$  mmHg
- Systoliskt blodtryck  $> 90$  mmHg
- Saturation (med syrgas) 93-97%

#### **Behandlingsmål inom 6 timmar efter påbörjad behandling**

- Urinproduktion  $> 0,5$  ml/kg/timme (utan diuretika)
- Laktatnivå Sjunkande

### **Tidig utvärdering 3-6 timmar efter stabilisering**

Förnyad läkarbedömning med utvärdering av behandlingsresultat bör i samtliga fall av sepsis genomföras senast 3 till 6 timmar efter behandlingsstart (Nguyen 2004). I samband med denna bedömning görs även en förnyad laktatmätning om första provtagningen visade patologiska värden (Rhodes 2016). Kontrollera vid behov övriga prover såsom koagulationsprover.

Kontrollera vidare att rätt odlingar och annan diagnostik blivit utförda samt att adekvat antibiotika har givits. På grund av hög distributionsvolym och låg vävnadskoncentration kan det vara aktuellt med ytterligare en antibiotikados efter halva doseringsintervallet (se avsnitt om antibiotikadosering). Ta ställning till om dränering av infektionsfokus är indicerat.

Bedöm om behandlingsmålen enligt ovan är uppfyllda. Särskild vikt fästes vid målet för urinproduktion samt sjunkande laktat som är prognostiskt gynnsamt (Nguyen et al 2004). Om behandlingsmålen inte har uppfyllts eller patienten försämrats skall man diskutera fortsatt handläggning med intensivvårdsläkare. En tidig IVA-kontakt rekommenderas också för att förutse patientens möjlighet att svara på ytterligare vätsketerapi och om det finns behov av tidigt vasopressorstöd. (Rhodes 2016)

## 12. Intensivvård vid svår sepsis och septisk chock

### Indikationer för intensivvård

Sepsispatienter som efter vätskebolus fortfarande uppvisar hypotension (systoliskt BT  $\leq 90$  mmHg) och/eller tecken på hypoperfusion i form av grav hyperlaktemi har en cirkulatorisk svikt som motiverar ofördröjd IVA-kontakt och i de flesta fall inläggning på IVA.

Respiratorisk svikt utgör en annan viktig intensivvårdsindikation för sepsispatienter. Syrgasrefraktär hypoxi ses ofta då lungan är primärt infektionsfokus men kan vid svår sepsis också vara uttryck för ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome). Uttalad takypné (AF  $>30$ /min) kan orsakas av nedsatt lungfunktion men kan också vara ett uttryck för respiratorisk kompensation av metabol acidosis. Respiratorisk intensivvårdsindikation föreligger vid SpO<sub>2</sub>  $<90\%$  och/eller andningsfrekvens  $>30$ /min vid 15 l O<sub>2</sub> via ansiktsmask.

Anuri/oliguri är tidigt i sepsisförloppet ett uttryck för hypovolemi med nedsatt njurgenomblödning och skall följaktligen behandlas med vätskesubstitution och inte med diuretika. Nedsatt urinproduktion som kvarstår efter att patientens cirkulation stabiliserats kan i stället bero på sepsisinducerad njurskada. Oavsett genes är anuri-oliguri som kvarstår efter initial rehydrering ett viktigt observandum som motiverar intensivvårdskontakt.

Desorientering och vakenhetssänkning i samband med sepsis har olika prognostisk betydelse beroende på patientens grundförutsättningar. Hos yngre tidigare friska individer är CNS-påverkan ett allvarligt tecken medan äldre och personer med redan tidigare nedsatt kognitiv förmåga kan uppvisa medvetanderubbning även vid förhållandevis lindriga infektionstillstånd.

I många fall av allvarliga infektioner är den kliniska bilden inte helt entydig och ställningstagandet till intensivvård måste då grunda sig på en komplex värdering som utöver direkta sepsissymtom också innefattar en bedömning av infektionsfokus och hänsynstagande till komorbiditet och patientens immunologiska status. Bedömningen måste också ta hänsyn till kvaliteten på den vård som kan erbjudas patienten utanför IVA. Grundregeln är att man på akutintag och vårdavdelningar bör vara liberal med att tidigt kontakta intensivvårdsläkare för diskussion kring vårdinsatser och vårdnivå för patienter med misstänkt eller säkerställd svår sepsis/septisk chock.

### Handläggning på IVA – en översikt

Vården av patienter med svår sepsis och septisk chock utgör en av intensivvårdens största utmaningar. De viktigaste målen under den tidiga intensivvårdsfasen är optimering av patientens cirkulation och respiration.

#### Cirkulation

Basen för cirkulationsbehandling är fortsatt snabb väsketillförsel, ofta med både kristalloid och kolloid vätska. För att rätt bedöma vätskebehovet förses patienten tidigt med central venkateter (CVK) som möjliggör mätning av centralt venttryck (CVP) och via blodgasprov centralvenös syremättnad (ScvO<sub>2</sub>). CVK är dessutom en förutsättning för att man skall kunna infundera vasopressorläkemedel och inotropa läkemedel. Patienten förses även med artärnål, företrädesvis i arteria radialis, vilket möjliggör kontinuerlig och exakt blodtrycksmonitorering. Artärnålen används också vid provtagning för arteriell blodgas. Vid hypotension ges infusion av vasopressorläkemedel där

noradrenalin är den mest använda substansen. Ett adekvat blodtryck innebär inte per automatik en tillfredsställande syrgasleverans ut i kroppens vävnader. Otillräcklig kärllfyllnad eller sepsisorsakad myokarddysfunktion kan leda till sänkning av hjärtats slagvolym och minskad hjärtminutvolym. Man bör därför ha tillgång till någon form av hjärtminutvolymmätning. Det var tidigare vanligt att man för detta ändamål försåg patienten med en sk PA-kateter men på grund av komplikationsrisker och tolkningssvårigheter används PA-katetern allt mindre och har på många intensivvårdavdelningar ersatts med mindre invasiva metoder. Ekokardiografi med slagvolymsberäkning är en teknik på snabb frammarsch. I vana händer kan metoden ge en god uppfattning om hjärtats fyllnadsgrad och slagvolym men till nackdelarna hör bland annat hög kostnad, höga kompetenskrav och att mätningar inte kan göras kontinuerligt. Det finns även metoder för hjärtminutvolymbestämning som grundar sig på matematisk analys av den arteriella pulsvågen. Det enklaste sättet att avgöra om hjärtminutvolymen svarar mot patientens aktuella metabola krav är att mäta syremättnaden i blodprov draget från CVK (ScvO<sub>2</sub>). Under förutsättning att den arteriella syremättnaden är adekvat så är ett sänkt ScvO<sub>2</sub> (<70 %) uttryck för förhöjd syrgasextraktion i vävnaderna vilket i sin tur talar för att hjärtminutvolymen är otillräcklig. Vid otillräcklig hjärtminutvolym finns indikation för inotropa läkemedel där den syntetiska katekolaminen dobutamin är det mest använda preparatet. Syrgastransporten är förutom hjärtminutvolymen även beroende av blodets syrgasbärande kapacitet och för att uppnå optimal syrgastransport har man vid septisk chock ofta förespråkat en liberal transfusionsgräns med målvärde Hb 100 mg/l. En aktuell skandinavisk randomiserad, kontrollerad studie visade emellertid ingen skillnad i 90 dagarsmortalitet mellan liberal (målvärde Hb >90 mg/l) och mer restriktiv transfusionsstrategi (Hb >70 mg/l) (Holst 2014). Det råder dock osäkerhet om dessa resultat kan generaliseras till alla sepsispatienter och i en aktuell översiktsartikel förespråkas tills vidare en individanpassad transfusionsstrategi med högre transfusionsgränser vid pågående blödning eller tecken på samtidig ischemi i hjärta, hjärna eller ryggmärg (Mirski 2015).

## **Respiration**

Uttalad andningspåverkan och hypoxi är vanligt vid svår sepsis och utgör indikation för syrgastillförsel med högflödessystem, noninvasiv ventilatorstöd (NIV) eller, vid grav hypoxisk andningssvikt invasiv respiratorbehandling. Respiratorbehandling möjliggör tillförsel av syrgas upp till 100% och medför även avlastning av uttröttad respirationsmuskulatur samt reducerar stress och sänker kroppens metabola krav. Till nackdelarna hör risken för respiratorrelaterade komplikationer som t ex ventilatorassocierad pneumoni (VAP) och ibland långdragen respiratorurträning med åtföljande förlängning av vårdtiden på IVA.

## **Glukoskontroll**

Vid svår sepsis och septisk chock kan man ofta även hos icke-diabetiker observera förhöjda blodsockernivåer. Upprätthållande av strikt normoglykemi (P-glukos 4,4-6,1 mmol/l) genom kontinuerlig insulininfusion visade i en belgisk studie förbättrad överlevnad hos intensivvårdspatienter (van den Berghe 2001) men resultaten har inte kunnat konfirmeras i senare studier (van den Berghe 2006, The NICE-SUGAR Study Investigators 2009). En metaanalys omfattande samtliga stora studier i ämnet kunde heller inte påvisa någon övergripande positiv effekt av strikt normoglykemi (Marik 2010). En viktig invändning mot behandlingsmålet strikt blodsockerkontroll är risken

för allvarlig hypoglykemi vilket observerats i flera studier och även anses ha bidragit till negativa utfall i behandlingsgrupperna. De flesta guidelines rekommenderar för närvarande en medelväg där målvärdet för P-glukos sätts till 8-10 mmol/l. Detta behandlingsmål är ännu så länge ofullständigt utvärderad i kliniska studier.

### **Kortison**

Kortison som immunmodulerande behandling vid sepsis saknar stöd. Istället kan kortison vara aktuellt som substitution vid förmodad sepsisutlöst sekundär binjurebarksvikt vid vissa fall av septisk chock i en dos motsvarande det maximala endogena kortisolpåslaget. Enligt gällande konsensus ges kortison till patienter med septisk chock som har fortsatt hypotension trots adekvat vätskesubstitution och vasopressorbehandling (Sprung 2011, Dellinger 2013). Denna behandling är således endast aktuell på intensivvårdsavdelningar. Oftast ges då hydrocortison i doser om 200 mg/dygn fördelat på 4 doseringstillfällen.

### **Immunmodulerande behandling**

Då många av de mest dramatiska skadeeffekterna vid svår sepsis har sitt ursprung i okontrollerad och icke ändamålsenlig aktivering av kroppens inflammatoriska system har under de senaste årtiondena satsats stora resurser på att försöka ta fram effektiva immunmodulerande läkemedel. Trots detta finns för närvarande inget läkemedel registrerat som kan modifiera det inflammatoriska svaret vid svår sepsis/septisk chock och därmed förbättra överlevnaden.

### **Njursvikt**

Många sepsispatienter drabbas av sviktande njurfunktion. Akut njursvikt är prognostiskt ogynnsamt och förenat med hög mortalitet men för dem som överlever är chansen god att återfå normal njurfunktion. De flesta intensivvårdsavdelningar har egen utrustning för kontinuerlig hemodialys vilket till skillnad från intermitterande dialys möjliggör behandling vid instabil cirkulation.

### **Faktaruta**

#### **Indikationer för intensivvårdskontakt**

- Cirkulatorisk indikation:  
Kvarstående hypotension (systoliskt BT < 90 mmHg) trots vätskebolus
- Metabol indikation:  
Oförändrad eller förvärrad laktacidosis (P-laktat > 1 mmol över övre referensvärdet eller BE ≤ -5 mmol/l) trots vätskebolus
- Respiratorisk indikation:  
SpO<sub>2</sub> < 90% och/eller andningsfrekvens > 30/min vid 15 l O<sub>2</sub>
- Annan organdysfunktion som motiverar intensivvårdskontakt:  
Medvetandepåverkan, minskad urinproduktion och koagulopati

# 13. Diagnossättning

## Ny diagnoskodning för svår sepsis/septisk chock påverkar DRG-grupperingen

I den kontinuerliga uppdateringen av ICD-10 har sedan 1 jan 2007 tillkommit en tilläggskod för "svår sepsis" R65.1 och sedan 1 jan 2010 en tilläggskod för "septisk chock", R57.2. Genomslaget av dessa tilläggs-koder utanför infektionsspecialiteten har varit litet.

R57.2 och R65.1 påverkar DRG-grupperingen. Från 1 jan 2011 föreslår Socialstyrelsen att de skall användas mer generellt och att efter en övergångsperiod även ersättning enligt DRG skall styras mot dessa tilläggs-koder. Vare sig R65.1 eller R57.2 är godkända som huvuddiagnoskoder.

För definitionerna av svår sepsis och septisk chock gällande vuxna  $\geq 18$  år, se kapitel 3 i vårdprogrammet.

- **R65** är ett tillägg till ICD 10 och gäller från 1 januari 2007.
- **R65.0** kodar för "systemiskt inflammatoriskt svarssyndrom (SIRS) av infektiöst ursprung utan organsvikt", dvs sepsis. Denna kod behöver i allmänhet inte användas utan kan förutsättas ingå i organinfektioner såsom pneumoni, pyelonefrit och erysipelas. Lokala infektioner, exv. cellulit i fot L03.1 som progredierar med generaliserad organpåverkan, utan att uppfylla kriterierna för svår sepsis eller septisk chock, kan om så önskas, tilläggskodas med R65.0. R65.0 kommer emellertid inte att påverka DRG-gruppering.
- **R65.1** är en tilläggskod för **svår sepsis** och kodar för "Systemiskt inflammatoriskt syndrom (SIRS) av infektiöst ursprung med organsvikt". Diagnostexten ändras till "Svår sepsis".
- **R57.2** är en tilläggskod för **septisk chock**. Används från och med 1 jan 2010. Används som tilläggskod till infektionsdiagnos för att markera svårighetsgraden "septisk chock".

Från 1 jan 2010 togs termen "septisk chock" bort från A41.9, "Septikemi, ospecificerad". Tilläggs-koden R57.8 "Annan chock" som i 2008 års vårdprogram föreslogs användas för septisk chock skall inte längre användas för att beteckna infektionsorsakad chock.

## Principer för kodning av infektiösa septiska tillstånd som huvudsaklig orsak till vård:

1. **Huvuddiagnos = Organdiagnos.**  
Endast när infektionens ursprung i ett organ inte är känt används A40-41 eller andra etiologispecifika sepsisdiagnoser.  
OBS att huvuddiagnosen skall kodas som komplikation med T 80 – 88 + Y-kod vid vårdrelaterad infektion.  
Organdiagnosen blir då bidiagnos.

## 2. **Etiologisk diagnos**

OBS! Ingår i vissa organdiagnoser, exv. J13.9 Pneumokockpneumoni. Glöm inte ev. U-kod U82 - 84 vid speciell antibiotikaresistens - MRSA, ESBL, VRE...

3. Ev tilläggs kod för **svårighetsgrad** – R65.1 svår sepsis och R57.2 septisk chock.
4. Ev **annan tilläggs kod**, E86.9 dehydrering, m m.
5. **Övriga sjukdomar** av betydelse, diabetes mellitus, myelomatos....
6. Ev **Z-koder**, "Faktorer av betydelse för hälsotillståndet" exempelvis Z95.0 "Förekomst av pacemaker"
7. **Åtgärds koder** såsom Isoleringsvård, LP, TEE, CVK, Respiratorvård, Dialys, operativa ingrepp

### **Se även:**

1. Socialstyrelsens informationsblad "Klassifikationer och koder" nr 27, 2010-12-16
2. "Diagnossättning och ICD-10-koder för svår sepsis och septisk chock", (Ljungström 2011).
3. Socialstyrelsens uppdaterade utgåva av "Klassifikationer av sjukdomar och hälsoproblem 1997" **ICD-10SE 2011**.

## Exempel på diagnosättning med användning av tilläggskoderna R65.1 respektive R57.2

### Exempel 1

Bakteriell pneumoni med agensspecifik organdiagnos och pneumokocker påvisade i sputum eller blod eller pneumokockantigen i urin:

- **Pneumokockpneumoni J13.9**
- **Pneumokockpneumoni med svår sepsis J13.9 + R65.1**
- **Pneumokockpneumoni med septisk chock J13.9 + R57.2**

Observera att diagnosen pneumokockpneumoni med septisk chock kan sättas utan att blododlingen är positiv. Notera även att pneumokockpneumoni med positiv blododling men utan organdysfunktion endast får diagnosen J13.9. Positiv blododling i sig är alltså inte grunden för om en infektion klassas som allvarlig eller inte.

### Exempel 2

Bakteriell pneumoni där agens inte är påvisat:

- **Pneumoni J15.9**
- **Pneumoni med svår sepsis J15.9 + R65.1**
- **Pneumoni med septisk chock J15.9 + R57.2**

### Exempel 3

Colondivertikulit där E coli påvisas i blododling:

- **Kolondivertikulit orsakad av E. coli K57.3 + B96.2**
- **Kolondivertikulit orsakad av E. coli med svår sepsis K57.3 + B96.2 + R65.1**
- **Kolondivertikulit orsakad av E. coli med septisk chock K57.3 + B96.2 + R57.2**

### Exempel 4

Positiv blododling med E. coli utan organdiagnos:

- **Sepsis orsakad av E coli med okänt fokus A41.5**
- **Sepsis orsakad av E coli med okänt fokus och med svår sepsis A41.5 + R65.1**
- **Sepsis orsakad av E coli med okänt fokus och septisk chock A41.5 + R57.2**

### Exempel 5

Chock som misstänks ha infektiös orsak men där vare sig fokus eller agens kan påvisas:

- **Misstänkt svår sepsis A41.9 + R65.1**
- **Misstänkt septisk chock A41.9 + R57.2**

Observera att A41.9 inte längre skall användas för att koda septisk chock och att endast en av koderna R65.1 eller R57.2 ska användas!



## 14. Kvalitetsregister

Med utgångspunkt från de avgörande elementen i diagnostik och tidig behandling av allvarliga sepsistillstånd har programgruppen formulerat åtta kvalitetsmål (se Kapitel 4). Avsikten är att dessa mål skall kunna användas vid lokalt kvalitetsarbete. Kvalitetsmålen ligger också till grund för kvalitetsregistret för sepsis och septisk chock. Under 2018 kommer det bli en övergång från Sepsis-2 till Sepsis-3 för registrering i kvalitetsregistret.

Det webbaserade registret omfattar patienter som läggs in på IVA med sepsis/septisk chock inom 24 timmar efter ankomst till sjukhus. Det finns också en möjlighet att registrera samhällsförvärd sepsis/septisk chock som inte vårdas på IVA. Syftet med registret är att visa följsamheten till några av de evidensbaserade kvalitetsmål som angetts ovan. Viktiga mål som mäts är kontroll av andningsfrekvens vid ankomst till sjukhus samt att man inom 60 minuter efter ankomst kontrollerat laktat och givit första antibiotikadosen. Registerdata möjliggör jämförelser mellan enskilda kliniker och nationella resultat vilket förhoppningsvis kan ge inspiration och vägledning för lokalt förbättringsarbete. Registret bidrar också med viktig epidemiologisk kunskap om incidens och mortalitet för intensivvårdskrävande sepsis samt den prognostiska betydelsen av olika uppmätta parametrar. Sedan 2007 är registret en del av det av SKL godkända och understödda nationella kvalitetsregistret för infektionssjukdomar.

## 15. Referenser

- ADT Force. Acute Respiratory Distress Syndrome. The Berlin Definition. JAMA 2012;307(23):2526-33
- Agarwal, R Schwartz DN. Procalcitonin to guide duration of antimicrobial therapy in intensive care units: A systematic review. Clin Inf Dis 2011;53:379-87
- Albanèse J, Leone M, Garnier F, et al. Renal effects of norepinephrine in septic and nonseptic patients. Chest 2004;126:534-39
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001;29:1303-10
- Annane D, Sebille V, Troche G, et al. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. JAMA 2000;283:1038-45
- Antonucci E, Fiaccadori E, Donadello K, et al. Myocardial depression in sepsis: from pathogenesis to clinical manifestations and treatment. J Crit Care 2014;29:500-11
- Arpi M, Renneberg J, Andersen HK, et al. Bacteraemia at a Danish university hospital during a twenty-five-year period (1968-1992). Scand J Infect Dis 1995;27:245-51
- Azzimondi G, Bassein L, Nonino F, et al. Fever in acute stroke worsens prognosis. A prospective study. Stroke 1995; 26:2040-43
- Bakker J. Lactate: may I have your votes please? Intensive Care Med 2001;27:6-11
- Barbieri JS, Fuchs BD, Fishman N, et al. The Mortality Review Committee: a novel and scalable approach to reducing inpatient mortality. Jt Comm J Qual Patient Saf 2013; 39:387-95
- Bastani A, Galens S, Rocchin A, et al. ED identification of patients with severe sepsis/septic shock decreases mortality in a community hospital. Am J Emerg Med 2012; 30:1561-66
- Battle CE, Davies G, Evans PA: Long term health-related quality of life in survivors of sepsis in South West Wales: an epidemiological study. PLoS One 2014; 9(12):e116304
- Behandling av svår sepsis och septisk chock. Information från Läkemedelsverket 2004;15:7-18
- Bergh C, Fall K, Udumyan R, et al. Severe infections and subsequent delayed cardiovascular disease. Eur J Prev Cardiol 2017; 2047487317724009

Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second international consensus conference of the acute dialysis quality initiative (ADQI) group. *Crit Care* 2004a;8:R204-12

Bellomo R, Goldsmith D, Uchino S, et al. Prospective controlled trial of effect of medical emergency team on postoperative morbidity and mortality rates. *Crit Care Med* 2004b;32:916-21

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

Bodey GP, Jadeja L, Elting L. Pseudomonas bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes. *Arch Intern Med* 1985;145:1621-9

Boots R, The Lung in Multiorgan Failure. In Rello, Jordi. *Sepsis Management*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2012. Pp 103-28

Boselli E, Breilh D, Rimmelé T, et al. Plasma and lung concentrations of ceftazidime administered in continuous infusion to critically ill patients with severe nosocomial pneumonia. *Intensive Care Med* 2004;30:989-91

Bouachour G, Tirot P, Gouello JP, et al. Adrenocortical function during septic shock. *Intensive Care Med* 1995;21:57-62

Boussekey N, Leroy O, Alfandari S, et al. Procalcitonin kinetics in the prognosis of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2006;32:469-72

Browning R, Datta D, Gray AJ, et al. Peripheral venous and arterial lactate agreement in septic patients in the Emergency Department: a pilot study. *Eur J Emerg Med* 2014;21:139-41

Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125-39

Buist M, Bernard S, Nguyen TV, et al. Association between clinically abnormal observations and subsequent in-hospital mortality: a prospective study. *Resuscitation* 2004;62:137-41

Bulitta JB, Duffull SB, Kinzig-Schippers M, et al. Systematic comparison of the population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin in cystic fibrosis patients and healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2497-507

Byl B, Clevenbergh P, Jacobs F, et al. Impact of infectious diseases specialists and microbiological data on the appropriateness of antimicrobial therapy for bacteremia. *Clin Infect Dis* 1999;29:60-6

Clec'h C, Ferriere F, Karoubi P, et al. Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:1166-9

Clec'h C, Fosse J-P, Karoubi P, et al. Differential diagnostic value of procalcitonin in surgical and medical patients with septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:102-7

Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41

Conil JM, Georges B, Lavit M, et al. Pharmacokinetics of ceftazidime and cefepime in burn patients: the importance of age and creatinine clearance. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007;45:529-38

Consales G, de Gaudio AR. Sepsis associated encephalopathy. *Minerva Anaesthesiol* 2005;71:39-52

Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, et al. Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med* 1990;112:492-8

Crowe M, Ispahani P, Humphreys H, et al. Bacteraemia in the adult intensive care unit of a teaching hospital in Nottingham, UK, 1985-1996. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17:377-84

Dahaba AA, Hagara B, Fall A, et al. Procalcitonin for early prediction of survival outcome in postoperative critically ill patients with severe sepsis. *Br J of Anesthesia* 2006;97:503-8

Danai PA, Sinha S, Moss M, et al. Seasonal variation in the epidemiology of sepsis. *Crit Care Med* 2007;35:410-15

Davies N, Sharief MK, Howard RS. Infection-associated encephalopathies - their investigation, diagnosis and treatment. *J Neurol* 2006;253:833-45

Davis JS, He V, Anstey NM, et al. Long term outcomes following hospital admission for sepsis using relative survival analysis: a prospective cohort study of 1,092 patients with 5 year follow up. *PLoS One* 2014; 9(12):e112224.

Davis B, Olsen SH, Ahmad E, et al. Neutrophil CD64 is an improved indicator of infection or sepsis in emergency department patients. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:654-61

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

Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013;39:165-228

Dellinger RP, Rhodes A, Evans LE, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016. *Intensive Care Med* 2017;43(3):304-77.

de Montmollin E, Bouadma L, Gault N, et al. Predictors of insufficient amikacin peak concentration in critically ill patients receiving a 25 mg/kg total body weight regimen. *Intensive Care Med* 2014;40:998-1005

Dremsizov T, Clermont G, Kellum JA, et al. Severe sepsis in CAP: when does it happen, and do systemic inflammatory response syndrome criteria help predict the course? *Chest* 2006;129:968-78

Duberg T, Lundholm C, Holmberg H. Örontermometer inte fullgott alternativ till rektaltermometer. *Läkartidningen* 2007;104:1479-82

Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, et al. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2013;56:236-44

Dvorchik BH, Dampousse D. The pharmacokinetics of daptomycin in moderately obese, morbidly obese, and matched nonobese subjects. *J Clin Pharmacol*. 2005;45:48-56

Edling L, Carlsson R, Magnusson A, et al. Rektaltermometern fortfarande bäst för temperaturmätning. *Läkartidningen* 2009;106:2680-3

Edling L, Carlsson R, Magnusson A, et al. Temperaturmätning i panna eller axill inte tillförlitliga. *Läkartidningen* 2010;107:2888-90

Egi M, Kim JY, Suh GY, et al. Association of body temperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: multi-centered prospective observational study. *Crit Care* 2012;16:R33

Eidelman LA, Putterman D, Putterman C, et al. The spectrum of septic encephalopathy. Definitions, etiologies and mortalities. *JAMA* 1996;275:470-3

Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med* 2007;35:1284-9

Fariñas MC, Saravia G, Calvo-Montes J, et al. Adherence to recommendations by infectious disease consultants and its influence on outcomes of intravenous antibiotic-treated hospitalized patients. *BMC Infect Dis* 2012;12:292

Finfer S, McEvoy S, Bellomo R, et al: Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 2011;37:86-96

Flaatten H. Epidemiology of sepsis in Norway in 1999. *Crit Care* 2004;8:R180-4

Fluckiger U, Zimmerli W, Sax H, et al. Clinical impact of an infectious disease service on the management of bloodstream infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:493-500

Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Resp Crit Care Med* 2016;193(3):259-72

Fowler VG Jr., Sanders LL, Sexton DJ et al. Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists: experience with 244 patients. *Clin Infect Dis* 1998;27:478-86

Fowler RA, Filate W, Hartleib M, et al. Sex and critical illness. *Curr Opin Crit Care*. 2009; 5:442-49

Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *N Engl J Med* 2015; 372:2185-96

Fuster-Lluch O, Gerónimo-Pardo M, Peyró-García R, et al. Glomerular hyperfiltration and albuminuria in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care* 2008;36:674-80

Gadjic O et al. Early Identification of Patients at Risk of Acute Lung Injury. *Am J Resp Crit Care Med*, Vol. 183, No. 4, 2011:462-70

Gallagher EJ, Rodriguez K, Touger M. Agreement between peripheral venous and arterial lactate levels. *Ann Emerg Med*. 1997;29:479-83

Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, et al. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Medicine* 2013 41(5):1167-74

Gálvez R, Luengo C, Cornejo R, et al. Higher than recommended amikacin loading doses achieve pharmacokinetic targets without associated toxicity. *Int J Antimicrob Agents* 2011;38:146-51

Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R. Sepsis-associated hyperlactatemia. *Crit Care* 2014;18:503-14

Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero Almodovar A, et al. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003;31:2742-51

Geier A, Fickert P, Trauner M. Mechanisms of disease: mechanisms and clinical implications of cholestasis in sepsis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3:574-85

Gille-Johnson P, Hansson KE, Gårdlund B. Severe sepsis and systemic inflammatory response syndrome in emergency department patients with suspected severe infection. *Scand J Infect Dis* 2013; 45(3):186-93

Girometti N, Lewis RE, Giannella M, et al. Klebsiella pneumoniae bloodstream infection: epidemiology and impact of inappropriate empirical therapy. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93:298-309

Glickman SW, Cairns CB, Otero RM, et al. Disease progression in hemodynamically stable patients presenting to the emergency department with sepsis. *Acad Emerg Med* 2010; 17(4):383-90

Gofton TE and Young GB. Sepsis-associated encephalopathy: *Nat Rev Neurol* 2012; 8: 557-66

Goscinski G, Tano E, Thulin P, et al. Release of SpeA from *Streptococcus pyogenes* after exposure to penicillin: dependency on dose and inhibition by clindamycin. *Scand J Infect Dis*. 2006;38:983-87

Gozzoli V, Schottker P, Suter PM, et al. Is it worth treating fever in intensive care unit patients? Preliminary results from a randomized trial of the effect of external cooling. *Arch Intern Med* 2001;161:121-3

Green R, Scott LK, Minagar A, et al. Sepsis associated encephalopathy (SAE): A review. *Frontiers in Bioscience* 2004;9:1637-41

Greisman LA, Mackowiak PA. Fever: beneficial and detrimental effects of antipyretics. *Curr Opin in Infect Dis* 2002;15:241-5

Gros H, Aslangul E, Lesprit P, et al. Positive blood culture in hospital: notification methods and impact of recommendations by an infectious disease specialist. *Med Mal Infect* 2012;42:76-9

Guyton AC, Hall JE. In *Textbook of Medical Physiology*. 11th edition 2006. Elsevier Saunders, Philadelphia, Pennsylvania. Chapter 73 Body temperature, Temperature and Fever.

Hall MJ, Williams SN, DeFrances CJ, et al. Inpatient care for septicemia or sepsis: A challenge for patients and hospitals. NCHS data brief, no 62. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2011.

Hamad SA, Hamed EA, Abdella MM. Septic encephalopathy: relationship to serum and cerebrospinal fluid levels of adhesion molecules, lipid peroxides and S100B protein. *Neuropediatrics* 2011;40:66-72

Harbarth S, Garbino J, Pugin J, et al. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med*. 2003;115:529-35

Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care* 2006;10:R42

Hasday JS, Singh IS. Fever and the heat shock response: distinct, partially overlapping processes. *Cell Stress Chaperones* 2000;5:471-80

Henriksen DP, Laursen CB, Jensen TG, et al. Incidence rate of community-acquired sepsis among hospitalized acute medical patients-a population-based survey. *Crit Care Med* 2015; 43(1):13-21

Hernandez G, Castro R, Romero C, et al. Persistent sepsis-induced hypotension without hyperlactatemia: Is it really septic shock? *J Crit Care* 2011;26:435.e9-14

Heyland DK, Johnson AP, Reynolds SC, et al. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: A systematic review and an economic evaluation. *Crit Care Med* 2011;39:1792-99

Holmbom M, Giske CG, Fredrikson M, et al. 14-Year Survey in a Swedish County Reveals a Pronounced Increase in Bloodstream Infections (BSI). Comorbidity - An Independent Risk Factor for Both BSI and Mortality. *PLoS One* 2016. 11(11):e0166527

Holst, LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 2015;371:1381-91

Honda H, Krauss MJ, Jones JC, et al. The value of infectious diseases consultation in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Am J Med* 2010;123:631-7

Hoste EA, Kellum JA. Incidence, classification and outcomes of acute kidney injury. *Contrib Nephrol* 2007,156:32-8

Hotchkiss RS, Karl IE. Reevaluation of the role of cellular hypoxia and bioenergetic failure in sepsis. *JAMA* 1992;267:1503-10

Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348:138-50

Howell MD, Donnino M, Clardy P, et al. Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. *Intensive Care Med* 2007;33:1892-9

Howell MD, Talmor D, Schuetz P, et al. Proof of principle: The predisposition, infection, response, organ failure sepsis staging system. *Crit Care Med* 2011;39:322-7

Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000;118:146-55

Ince C. The microcirculation is the motor in sepsis. *Crit Care* 2005;9 Suppl 4:S13-9

Jaderling GMD, Bell MMDP, Martling C-RMDP, et al. ICU Admittance by a Rapid Response Team Versus Conventional Admittance, Characteristics, and Outcome\*. *Crit Care Med* 2013;41(3):725-31



Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, et al; LACTATE study group. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010

Janson B, Thursky K. Dosing of antibiotics in obesity. *Curr Opin Infect Dis*. 2012 Dec;25(6):634-49

Javaloyas M, Garcia-Somoza D, Gudiol F. Epidemiology and prognosis of bacteremia: A 10-y study in a community hospital. *Scand J Infect Dis* 2002;34:436-41

Jensen JU, Hein L, Lundgren B, et al. Procalcitonin-guided interventions 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

Johansson D, Ekström H, Stanovski Beronius E et al. Diagnoskodning vid svår sepsis och septisk chock – riktlinjerne efterföljs inte. *Läkartidningen*. 2015;112:DI7S

Jonsson B, Nyberg A, Henning C. Theoretical aspects of detection of bacteraemia as a function of the volume of blood cultured. *APMIS*. 1993;101:595-601

Jones D, Bellomo R, Bates S, et al. Long term effect of medical emergency team on cardiac arrests in a teaching hospital. *Crit Care* 2005;9:R808-15

Jones AE, Leonard MM, Hernandez-Nini J, et al. Determination of the effect of in vitro time, temperature, and tourniquet use on whole blood venous point-of-care lactate concentrations. *Academic Emerg Med* 2007;14:587-91

Joukhadar C, Frossard M, Mayer BX, et al. Impaired target site penetration of  $\beta$ -lactams may account for therapeutic failure in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2001;9:385-91

Jung C, Inder WJ. Management of adrenal insufficiency during the stress of medical illness and surgery. *Med J Aust* 2008;188:409-13

KDIGO Documents. *Kidney International Supplement* 2012, 2: 1-136

Karjagin J, Pähkla R, Karki T, et al. Distribution of metronidazol in muscle tissue of patients with septic shock and its efficacy against *Bacteroides fragilis* in vitro. *J Antimicrobial Chemotherapy* 2005;55:341-6

Karlsson S, Heikkinen M, Pettilä V, et al. Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care* 2010,14:R205

Kaukonen K.M, Bailey M, Suzuki S, et al. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA* 2014; 311(13):1308-16

Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, et al. Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis. *N Engl J Med* 2015;372:1629-38

Kaul R, McGeer A, Norrby-Teglund A, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic shock syndrome--a comparative observational study. The Canadian Streptococcal Study Group. *Clin Infect Dis* 1999;28:800-7

Kawanami GH, Fortaleza CH. Factors predictive of inappropriateness in requests for parenteral antimicrobials for therapeutic purposes: a study in a small teaching hospital in Brazil. *Scand J Infect Dis* 2011;43:528-35

Keep JW, Messmer AS, Sladden R, et al. National early warning score at Emergency Department triage may allow earlier identification of patients with severe sepsis and septic shock: a retrospective observational study. *Emerg Med J*. 2015 May 13, [Epub ahead of print]

Kellum JA, Levin N, Bouman C, et al. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:509-14

Kerremans JJ, Verbrugh HA, Vos MC. Frequency of microbiologically correct antibiotic therapy increased by infectious disease consultations and microbiological results. *J Clin Microbiol*. 2012;50:2066-8

Kollef MH, Sherman G, Ward S, et al. Inadequate antimicrobial treatment of infections: A risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999;115:462-74

Konrad D, Jäderling G, Bell M, et al. Reducing in-hospital cardiac arrests and hospital mortality by introducing a medical emergency team. *Intensive Care Med* 2010;36:100-6

Korbila IP, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, et al. Extended or continuous versus short-term intravenous infusion of cephalosporins: a meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013;11:585-95

Korvick JA, Bryan CS, Farber B, et al. Prospective observational study of *Klebsiella* bacteremia in 230 patients: outcome for antibiotic combinations versus monotherapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:2639-44

Kreger BE, Craven DE, McCabe WR. Gram-negative bacteremia: IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *Am J Med* 1980;68:344-55

Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589-96

Kumar A, Ellis P, Arabi Y al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*. 2009;136:1237-48

Kumar A, Zarychanski R, Light B, et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 2010a;38:1773-85

Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, et al. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: a meta-analytic/meta-regression study. *Crit Care Med* 2010b;38:1651-64

Kumar A. An alternate pathophysiologic paradigm of sepsis and septic shock: implications for optimizing antimicrobial therapy. *Virulence* 2014;5:80-97

Langenberg C, Bellomo R, May C, et al. Renal blood flow in sepsis. *Crit Care* 2005;9:R363-74

Lark RL, Saint S, Chenoweth C, et al. Four-year prospective evaluation of community-acquired bacteremia: Epidemiology, microbiology, and patient outcome. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001;41:15-22

Lee BH, Inui D, Suh GY et al. Association of body temperature and antipyretic treatment with mortality of critically ill patients with and without sepsis: multi-centered prospective observational study. *Crit Care* 2012;16:R33

Leong JV, Boro MS, Winter M. Determining vancomycin clearance in an overweight and obese population. *Am J Health Syst Pharm*. 2011;68:599-603.

Leibovici L, Paul M, Poznanski O, et al. Monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination treatment for gram-negative bacteremia: a prospective, observational study. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1127-33

Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-6

Levy MM, Macias WL, Vincent JL, et al. Early changes in organ function predict eventual survival in severe sepsis. *Crit Care Med* 2005;33:2194-201

Levitt J, Matthay M. Clinical review: Early treatment of acute lung injury - paradigm shift toward prevention and treatment prior to respiratory failure. *Crit Care* 2012, 16:223

Li C, Kuti JL, Nightingale CH, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam in patients with complicated intra-abdominal infection. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:388-95

Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003;58:377-82

Lipcsey M, Olovsson M, Larsson E, et al. The brain is a source of S100B increase during endotoxemia. *Anesth Analg* 2010;110:174-80

Linder A, Guh D, Boyd JH et al. Long-term mortality of younger previously healthy patients with severe sepsis/septic shock is worse than that of patients with nonseptic critical illness and of general population. *Crit Care Med* 2014a; 42(10):2211-8

Linder A, Fjell C, Levin A, et al. Small acute increases in serum creatinine are associated with decreased long-term survival in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014b;189(9):1075-81

Lippi G, Guidi GC. Acute kidney injury: time to shift from creatinine to the estimated glomerular filtration rate? (Letter) *Crit Care*. 2008;12:423; authors reply 423

Ljungström LR, Steinum O, Brink M, et al. Diagnostik och diagnoskodning av svår sepsis och septisk chock. ICD-10 bör kompletteras med tilläggs-koder. *Läkartidningen* 2011;108:276-8

Lodise TP, Sorgel F, Melnick D, et al. Penetration of meropenem into epithelial lining fluid of patients with ventilator-associated pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:1606-10

Mackowiak PA, Marling-Cason M, Cohen RL. Effects of temperature on antimicrobial susceptibility of bacteria. *J Infect Dis* 1982;145:550-3

Mackowiak PA. Physiological rationale for suppression of fever. *Clin Infect Dis* 2000; 31:(Suppl 5):S185-189

Mariansdatter SE, Eiset AH, Sogaard KK, et al. Differences in reported sepsis incidence according to study design: a literature review. *BMC Med Res Methodol* 2016; 16(1):137

Marik PE. Aminoglycoside volume of distribution and illness severity in critically ill septic patients. *Anaesth Intensive Care* 1993;21:172-3

Marik PE, Preiser JC. Toward understanding tight glycemic control in the ICU: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2010;137:544-51

Martin GS, Bernard GR, International Sepsis Forum. Airway and lung in sepsis. *Intensive Care Med* 2001;27 Suppl 1:S63-79

Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-54

Martin GS, Eaton S, Mealer M, et al. Extravascular lung water in patients with severe sepsis: a prospective cohort study. *Crit Care* 2005;9:R74-82

Mathieu D, Neviere R, Billard V, et al. Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med* 1991;19:1352-6

Medico CJ, Walsh P. Pharmacotherapy in the critically ill obese patient. *Crit Care Clin*. 2010;26:679-88

Melamed A and Sorvillo FJ. The burden of sepsis-associated mortality in the United States from 1999 to 2005: an analysis of multiple-cause-of-death data. *Crit Care* 2009;13:R28

Mellhammar L, Wullt S, Lindberg A, Lanbeck P, Christensson B, Linder A: Sepsis Incidence: A Population-Based Study. *Open Forum Infect Dis* 2016; 3(4):ofw207

Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;49:1-45

Metha RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcome in acute kidney injury, *Crit Care*. 2007,11:R31

Mikkelsen ME, Miltiades AN, Galeski DF, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 2009;37:1670-77

Mikkelsen M, Christie JD, Lanken PD et. al. The Adult Respiratory Distress Syndrome Cognitive Outcomes Study: long-term neurophysiological function in survivors of acute lung injury.. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1307-15

Mills GD, Lala HM, Oehley MR, et al. Elevated procalcitonin as a diagnostic marker in meningococcal disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:501-9

Mirski MA, Frank SM, Kor DJ, et al. Restrictive and liberal red cell transfusion strategies in adult patients: reconciling clinical data with best practice. *Crit Care* 2015;19:202

Moore JD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration *J Infectious Dis* 1987;155:93-9

Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med*. 2012;367:1901-11

Myburgh JA. Fluid resuscitation in acute medicine: what is the current situation? *J Intern Med* 2015;277:58-68

Nascente AP, M. Assuncao M, Coats TJ, et al. Comparison of lactate values obtained from different sites and their clinical significance in patients with severe sepsis. *Sao Paulo Med J* 2011;129:11-6

National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney diseases: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(suppl 1): S 76-S92

Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:1637-42

Nguyen DM, Spapen H, Fuhong S, et al. Elevated serum levels of S-100B protein and neuron-specific enolase are associated with brain injury in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1967-74

Ou SM, Chu H, Chao PW, et al. Long-Term Mortality and Major Adverse Cardiovascular Events in Sepsis Survivors. A Nationwide Population-based Study. *Am J Resp Crit Care Med* 2016; 194(2):209-217.

Pai MP, Lodise TP. Steady-state plasma pharmacokinetics of oral voriconazole in obese adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:2601-5

Papadopoulos M, Davies C, Moss R, et al. Pathophysiology of septic encephalopathy: A review. *Crit Care Med* 2000;28:3019-24

Paul M, Silbiger I, Grozinsky S, et al. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD003344

Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, et al. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Jan 7:CD003344.doi:10.1002/14651858.CD003344.pub3

Pavoa P, Coelho L, Almeida E, et al. Early identification of intensive care unit-acquired infections with daily monitoring of C-reactive protein: a prospective observational study. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:101-8

Pedersen G, Schønheyder HC, Sørensen HT. Source of infection and other factors associated with case fatality in community-acquired bacteremia - a Danish population-based cohort study from 1992 to 1997. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:793-802

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

Petejova N; Zahalkova J; Duricova J, et al. Gentamicin pharmacokinetics during continuous venovenous hemofiltration in critically ill septic patients. *J Chemotherapy* 2012;24, 107-12

Piazza O, Russo E, Cotena S, et al: Elevated S100B levels do not correlate with the severity of encephalopathy during sepsis. *Br J Anesth* 2007;99:518-21

Piazza O, Cotena S, De Robertis E, et al. Sepsis associated encephalopathy studied by MRI and cerebral spinal fluid S100B measurement. *Neurochem Res* 2009;34:1289-92

Prescott LM. *Microbiology*. Boston, MA:WCB/McGraw-Hill; 1999

Pytel P, Alexander JJ. Pathogenesis of septic encephalopathy. *Curr Opin Neurol* 2009;22:283-7

Prescott HC, Osterholzer JJ, Langa KM, et al. Late mortality after sepsis: propensity matched cohort study. *BMJ* 2016; 353:i2375

RQHR Pharmacy Services: <http://www.cshp-sk.org/documents/Obese%20Patients%20-%20Medication%20Dosing%20RQHR.pdf>

Raineri E, Pan A, Mondello P, et al. Role of the infectious diseases specialist consultant on the appropriateness of antimicrobial therapy prescription in an intensive care unit. *Am J Infect Control* 2008;36:283-90

Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) A prospective study. *JAMA* 1995;273:117-23

Rea RS, Capitano B, Bies R, et al. Suboptimal aminoglycoside dosing in critically ill patients. *Ther Drug Monit* 2008;30:674-81

Redl-Wenzl EM, Armbruster C, Edelmann G, et al. The effects of norepinephrine on hemodynamics and renal function in severe septic shock states. *Intensive Care Med* 1993;19:151-4

Rhee C, Dantes R, Epstein L, et al. Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009-2014. *JAMA* 2017; 318(13):1241-49.

Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med* 2017; 45:486-552.

Rieg S, Peyerl-Hoffmann G, de With K, et al. Mortality of *S. aureus* bacteremia and infectious diseases specialist consultation--a study of 521 patients in Germany. *J Infect* 2009;59:232-9

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

Rivers EP, Jaehne AK, Eichhorn-Wharry L, et al. Fluid therapy in septic shock. *Curr Opin Crit Care* 2010;16:297-308

Roberts JA, Lipman J. Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. *Clin Pharmacokinet* 2006;45:755-73

Roberts JA, Webb S, Paterson D, et al. A systematic review on clinical benefit of continuous administration of  $\beta$ -lactam antibiotics. *Crit Care Med* 2009;37:2071-8

Roberts JA, Kirkpatrick CM, Roberts MS, et al. First-dose and steady-state population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin by continuous or intermittent dosing in critically ill patients with sepsis. *Int J Antimicrobial Agents* 2010;35:156-63

Roberts JA, Paul SK, Akova, et al. DALI: Defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current  $\beta$ -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Inf Dis* 2014a;58:1072-83

Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: Challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis* 2014b;14:498-509

Rossi S, Zanier ER, Mauri I et al. Brain temperature, body core temperature, and intracranial pressure in acute cerebral damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:448-54

Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS): Standardising the assessment of acute illness severity in the NHS. Report of a working party. London: RCP, 2012

Rush B, Wiskar K, Celi LA, et al. Association of Household Income Level and In-Hospital Mortality in Patients With Sepsis: A Nationwide Retrospective Cohort Analysis. *J Int Care Med* 2017; 885066617703338

Russel JA, Singer J, Wheeler A, et al. Changing pattern of organ dysfunction in early human sepsis related to mortality. *Crit Care Med* 2000;28:3405-11

Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm* 2009;66:82-98

SBU. Skattning av njurfunktion. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm:Statens beredning för medicinsk utvärdering. 2012, Rapport nr 214

Sands KE, Bates DW, Lanke PN, et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centres. *JAMA* 1997;278:234-40

Sauermann R, Delle-Karth G, Marsik C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefpirome in subcutaneous adipose tissue of septic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:650-5

Sawyer RR, Claridge J-A, Nathens AB, et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med* 2015;372:1996-2005

Schlesinger PM, Grozinsky-Glasberg S, Soares-Weiser K, et al. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003,CD003038

Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* 2004;351:159-69

Schulman CI, Namias N, Doherty J, et al. The effect of antipyretic therapy upon outcomes in critically ill patients: A randomized, prospective study. *Surgical Infections* 2005;4:369-75

Scicluna BP, van Vught LA, Zwinderman AH, et al. Classification of patients with sepsis



according to blood genomic endotype: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2017; 5(10):816-826.

Sebat F, Musthafa AA, Johnson D, et al. Effect of a rapid response system for patients in shock on time to treatment and mortality during 5 years. *Crit Care Med* 2007;35:2568-75

Seligman R, Meisner M, Lisboa TC, et al. Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2006;10:R125

Seyler L, Cotton F, Taccone FS, et al. Recommended beta-lactam regimens are inadequate in septic patients treated with continuous renal replacement therapy. *Critical Care* 2011;15:R137

Seymour C. SIRS is dead. 35th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine, Brussels, Belgium. March 17 2015. Oral presentation

Shapiro NI, Wolfe RE, Moore RB, et al. Mortality in emergency department sepsis (MEDS) score: A prospectively derived and validated clinical prediction rule. *Crit Care Med* 2003;31:670-5

Shapiro NI, Howell MD, Bates DW, et al. The association of sepsis syndrome and organ dysfunction with mortality in emergency department patients with suspected infection. *Ann Emerg Med* 2006;48:583-90

Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med* 2005;45:524-8

Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, et al. A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis. *Crit Care Med* 2009; 37(1):96-104

Sharshar T, Hopkinson NS, Orlikowski D, et al. Science Review: The brain in sepsis – culprit and victim. *Crit Care* 2005;9:37-44

Shikuma LR, Ackerman BH, Weaver RH, et al. Effects of treatment and the metabolic response to injury on drug clearance: A prospective study with piperacillin. *Crit Care Med* 1990;18:37-41

Shiu JR, Wang E, Tejani AM, et al. Continuous versus intermittent infusions of antibiotics for the treatment of severe acute infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 3. Art. No.: CD008481. DOI: 10.1002/14651858.CD008481.pub2

Sierra R, Rello J, Balien MA, et al. C-reactive protein used as an early indicator of infection in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* 2004; 30: 2038-45

Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39:206-17

Siu D. "Weighing in" on antibiotic dosing in obese patients. *Drug Therapy Topics*. 2006;35:1-4

Society of Critical Care Medicine. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients. *Crit Care Med* 1999;27:639-60

Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS et al. Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50:133-64

Soni A, Pepper GM, Wyrwinski PM, et al. Adrenal insufficiency occurring during septic shock: incidence, outcome, and relationship to peripheral cytokine levels. *Am J Med* 1995;98:266-71

Sorensen TI, Nielsen GG, Andresen PK et al. Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. *N Engl J Med* 1988;318:727-32

Sprung C, Brezis M, Godman S, et al. Corticosteroid therapy for patients in septic shock: some progress in a difficult decision. *Crit Care Med* 2011;39:571-4

Stanford Hospital & Clinics Antibiotic Dosing Reference Guide: 2011 <http://errolozdalga.com/medicine/pages/OtherPages/2011%20Antibx%20Dosing%20Guide.pdf>

Stevens DL, Bryant AE, Yan S. Invasive group A streptococcal infection: New concepts in antibiotic treatment. *Int J Antimicrob Agents* 1994;4:297-301

Strehlow MC, Emond SD, Shapiro NI, et al. National study of emergency department visits for sepsis, 1992 to 2001. *Ann Emerg Med* 2006;48:326-31

Su F, Nguyen ND, Wang Z, et al. Fever control in septic shock: beneficial or harmful? *Shock* 2005;23:516-20

Sundar KM, Sires M. Sepsis induced immunosuppression: Implications for secondary infections and complications. *Indian J Crit Care Med*. 2013;17:162-9

Thallinger C, Buerger C, Plock N, et al. Effect of severity of sepsis on tissue concentrations of linezolid. *J Antimicrobial Chemotherapy* 2008;61:173-6

Tang BM, Eslick GD, Craig JC, et al. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:210-7

Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001;86:1327-30

The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992;101:1644-55

The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97

Toh CH, Hoots WK, SSC on Disseminated Intravascular Coagulation of the ISTH. The scoring system of the scientific and standardisation committee on disseminated intravascular coagulation of the international society on thrombosis and haemostasis: a 5-year overview. *J Thromb Haemost* 2007;5:604-6

Turnidge J. Pharmacodynamics and dosing of aminoglycosides. *Inf Dis Clin N Amer*. 2003;17:503-28

Udy AA, Roberts JA, Boots RJ, et al. Augmented renal clearance. Implications for antibacterial dosing in the critically ill. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:1-16

Walkey AJ, Wiener RS, Ghobrial JM et al. Incident stroke and mortality associated with new-onset atrial fibrillation in patients hospitalized with severe sepsis. *JAMA* 2011;206:224

Valles J, Rello J, Ochagavia A, et al. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 2003;123:1615-24

Valles J, Ferrer R: Bloodstream infection in the ICU. *Infect Dis Clin North Am* 2009; 23(3):557-569

van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67

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

van Gestel A, Bakker J, Veraart CPWM, et al. Prevalence and incidence of severe sepsis in Dutch intensive care units. *Crit Care* 2004; 8:R153-62

van Gool WA, van de Beek D, Eikelenboom P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *Lancet* 2010; 375: 773-75

van Stuijvenberg M, Derksen-Lubsen G, Steyerberg EW, et al. Randomized controlled trial of ibuprofen syrup administered during febrile illnesses to prevent febrile seizure recurrences. *Pediatrics* 1998;102:E51

Wacker C , Prkno A , Brunkhorst FM, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases* 2013;13:426-35

Wang HE, Deveraux RS, Yealy DM, et al. National variation in United States sepsis mortality: a descriptive study. *Int J Health Geogr* 2010;9:9

Ward JJ. High-flow oxygen administration by nasal cannula for adult and perinatal patients. *Respir Care* 2015;58: 98-122

Wenzel RP. Treating sepsis. *N Engl J Med* 2002;347:966-7

Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 1999;340:207-14

Wheeler AP, Bernard G. Acute lung injury and the respiratory distress syndrome: a clinical review. *Lancet* 2007; 369:1553-65

Widmann CN, Heneka MT. Long-term cerebral consequences of sepsis. *Lancet Neurol* 2014;13:630-36

Wilhelms SB, Huss FR, Granath G, et al. Assessment of incidence of severe sepsis in Sweden using different ways of abstracting International Classification of Diseases codes: Difficulties with methods and interpretation of results. *Crit Care Med* 2010; 38(6):1442-49

Villa P, Jiménez M, Soriano M-C, et al. Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. *Crit Care* 2005;9:R139-43

Vincent JL, Gerlach H. Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32:S451-54

Vincent J, Gottin L. Type of fluid in severe sepsis and septic shock. *Minerva Anestesiol* 2011;77:1190-6

Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, et al. Sepsis definitions: time for change. *Lancet*. 2013;381(9868):774-5

Voiriot G, Dury S, Parrot A, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs may affect the presentation and course of community-acquired pneumonia. *Chest* 2011;139:387-94

Wong HR, Cvijanovich NZ, Anas N, et al. Developing a clinically feasible personalized medicine approach to pediatric septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:309-15

Vorwerk C, Loryman B, Coats TJ, et al. Prediction of mortality in adult emergency department patients with sepsis. *Emerg Med J* 2009; 26:254-8

Yende S, Linde-Zwirble W, Mayr F, et al. Risk of cardiovascular events in survivors of severe sepsis. *Am J Resp Crit Care Med* 2014; 189(9):1065-1074

Yokota PK, Marra AR, Martino MD, et al. Impact of appropriate antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock--a quality improvement study. *PLoS One* 2014;9:e104475

Zaidi M, Sifuentes-Osornio J, Rolón AL, et al. Inadequate therapy and antibiotic resistance. risk factors for mortality in the intensive care unit. *Arch Med Res* 2002;33:290-4

Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013;309:678-88

Zenaide PV, Gusmao-Flores D. Biomarkers in septic encephalopathy: a systematic review of clinical studies. *Rev Bras Ter Intensiva* 2013; 1: 56-62