

# Behandling av sepsis/septisk sjokk

20.-21. mai 2003 arrangerte Läkemedelsverket i Sverige i samarbeid med Statens legemiddelverk et terapiverksted med den hensikt å komme fram til terapianbefalinger for behandling av progredierende alvorlig sepsis/septisk sjokk.

## Bakgrunn

Denne terapianbefalingen tar for seg behandling av pasienter med alvorlig sepsis/septisk sjokk (se Faktarute 1 for definisjon, samt modifisert oversettelse fra Internasjonal Sepsis Definitions Conference 2001).

Insidensen av sepsis er vanskelig å beregne ettersom definisjonen av sepsis i publiserte studier har variert. Insidensen i Norge beregnes til 1,5/1000 innbyggere og år (ca 7000 pasienter/år) som kan sammenlignes med amerikanske tall på 2,4/1000 innbyggere og år.

De vanligste mikroorganismer som gir opphav til sepsis utenfor sykehus er *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae* og *Staphylococcus aureus*. Ved sepsis oppstått på sykehus (nosokomial sepsis) ses høyere forekomst av andre gramnegative bakterier som f.eks *Pseudomonas aeruginosa* og *Enterobacter spp.* samt grampositive bakterier som enterokokker og koagulasenegative stafylokokker.

Mortaliteten ved sepsis varierer i ulike pasientgrupper og er avhengig av mange faktorer, som pasientens underliggende sykdom og alder, grad av organ dysfunksjon, mikrobiologisk agens, og infeksjonsfokus (evidensgrad 1a). I kliniske studier ses derfor mortalitetstall som varierer fra noen få prosent ved sepsis, til over 60 prosent ved septisk sjokk.

## Faktarute 1

**Definisjoner** modifisert fra American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference (ACCP/SCCM fra 1992)

Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS):

Minst to av følgende kriterier:

Temp > 38°C eller < 36°C

Puls > 90/min

Respirasjonsfrekvens > 20/min eller PCO<sub>2</sub> < 4,3 kPa

Leukocytter > 12x10<sup>9</sup>/l eller < 4x10<sup>9</sup>/l eller > 10 % umodne former

Sepsis: SIRS som følge av infeksjon

Alvorlig sepsis: Sepsis med organ dysfunksjon, hypoperfusjon eller hypotensjon.

Septisk sjokk: Sepsis med hypotensjon til tross for adekvat væsketerapi samt forekomst av perfusjonsforstyrrelser eller organ dysfunksjon.

Hypotensjon defineres som systolisk blodtrykk <90 mm Hg eller en reduksjon av systolisk blodtrykk med > 40 mm Hg fra basisverdien, når andre årsaker er utelukket. Pasienter som får inotrope eller vasoaktive legemidler behøver ikke være hypotensive når perfusjonsforstyrrelsene måles.

## Faktarute 1 forts.

**DIAGNOSEKRITERIER FOR SEPSIS** (modifisert fra SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS Internasjonal Sepsis Definisjons Conference fra 2001)

Ved denne konferansen ble det besluttet å beholde definisjonen fra 1992, men med en utvidelse av listen over tegn og symptomer på sepsis (se nedenfor).

**DIAGNOSEKRITERIER**

Dokumentert eller mistenkt infeksjon <sup>a</sup> og noen av følgende:

**ALLMENNE VARIABLER**

Feber (temperatur > 38,3 °C)

Hypotermi (kroppstemperatur < 36 °C)

Hjertefrekvens > 90/min eller > 2 SD over normalverdien for alderen

Takypné

Forandret mental status

Signifikant ødem eller positiv væskebalanse (> 20 ml/kg over 24 h)

Hyperglykemi (B-glukose > 7,7 mmol/l) ved fravær av diabetes

**INFLAMMATORISKE VARIABLER**

Leukocytose (LPK > 12x10<sup>9</sup>/l)

Leukopeni (LPK < 4x10<sup>9</sup>/l)

Normalt antall hvite blodlegemer med > 10% umodne former

Plasma CRP > 2 SD over normalverdien

Plasma prokalsitonin > 2 SD over normalverdien

**HEMODYNAMISKE VARIABLER**

Arteriell hypotensjon (systolisk blodtrykk < 90 mm Hg, middelarteretrykk

< 70 mm Hg eller reduksjon av systolisk blodtrykk > 40mm Hg hos voksne eller < 2 SD under normalverdien for alderen hos barn)

Blandet venøs oksygenmetning, Svo<sub>2</sub> > 70% <sup>b</sup>.

Cardiac index, CI > 3,5 l/min/m<sup>2b</sup>

**ORGANDYSFUNKSJONSVARIABLER**

Mental konfusjon

Arteriell hypoksemi (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 40, PaO<sub>2</sub> målt i kPa)

Akutt oliguri (timediurese < 0,5ml/kg/time eller < 45ml/time de to siste timene)

Kreatininøkning > 45 mikromol/l

Koagulasjonsforstyrrelse (INR > 1,5 eller APTT (cephotest) > 60 sek)

Ileus (fravær av tarmlyd)

Trombocytopeni (TPK < 100x10<sup>9</sup>/ml)

Hyperbilirubinemi (S-bilirubin > 70 mikromol/l)

**VEVSPERFUSJONSVARIABLER**

Hyperlaktatemi (> 1mmol/l over øvre normalgrense)

Redusert kapillærfyllning

Kald og fuktig hud eller marmorering

**FORKLARING**

LPK, leukocyttopartikkelkonsentrasjon; TPK, trombocyttopartikkelkonsentrasjon; PaO<sub>2</sub>, partialtrykket av oksygen i arterieblod; FiO<sub>2</sub>, fraksjon innåndet oksygen.

<sup>a</sup> Infeksjon definert som en patologisk prosess forårsaket av en mikroorganisme;

<sup>b</sup> Blandet venøs oksygenmetning, Svo<sub>2</sub> > 70% er normalt hos barn (normalt 75-80%), og cardiac index, CI 3,5-5,5 er normalt hos barn; derfor skal verken Svo<sub>2</sub> eller CI anvendes som tegn på sepsis hos nyfødte eller barn; diagnosekriterier for sepsis hos barn er tegn og symptom på inflammasjon pluss infeksjon med hyper- eller hypotermi (rektal temperatur >38,5 eller <35°C), takykardi (kan være fraværende hos hypoterme pasienter), og minst en av følgende indikatorer på endret organfunksjon: forandret mental status, hypoksemi, laktatstigning.

## Innledende patofysiologiske mekanismer

Sepsis og septisk sjokk er en konsekvens av en inflammatorisk reaksjon forårsaket av mikroorganismer som f.eks bakterier og sopp, hvor det foreligger en overstimulering av det primære immunforsvaret (innate immune system). De viktigste aktørene er vevsmakrofager, monocytter, nøytrofile granulocytter og endotelceller. Stimulering av disse cellene med bakterielle produkter som lipopolysakkarider (endotoksin), peptidoglykan, lipoproteiner og eksotoksiner fører til en oppregulering av en rekke pro- og antiinflammatoriske mediatorer som tumor nekrose faktor (TNF alfa) og interleukin (IL-) 1-beta, IL-6, IL-8, og IL-10 samt high mobility chromosomal boxprotein 1, HMGB1. Dertil kommer aktivering av ulike kaskadesystemer som interagerer innbyrdes, slik som koagulasjons-, komplement-, kallikrein-kininsystemet og det fibrinolytiske systemet. Endotelceller og glatt muskulatur i blodkarene har dessuten en viktig rolle i utviklingen av perifer vasodilasjon og kapillærlekkasje, som kjennetegner det kliniske bildet ved sepsis.

## Hemodynamisk patofysiologi

Ved sepsis kan hemodynamikken forverres og sjokk utvikles. Det er derfor svært viktig at alle pasienter med mistenkt sepsis monitoreres tett med hensyn til hjerterefrekvens, blodtrykk og respirasjonsfrekvens.

Den forverrede sirkulasjonen ved septisk sjokk kjennetegnes av kardilatasjon, nedsatt myokardkontraktilitet og økt kapillær permeabilitet med væskelekkasje ekstravasalt som fører til redusert blodvolum. Hjerterminuttvolumet er initialt økt, men avtar etterhvert om det ikke gis adekvat væsketilskudd. I kombinasjon med den generelle inflammasjonen fører vevshypoksien deretter til en progredierende organdysfunksjon. Klinisk ses takykardi, redusert blodtrykk og i senere faser ødem, samt multiorgansvikt om behandling ikke settes inn.

## Klinisk bilde

Tidlig diagnostikk av sepsis er avgjørende for utfallet. Symptombildet ved alvorlig sepsis og septisk sjokk framgår av Faktarute 1. Begrepene sepsis, alvorlig sepsis og septisk sjokk har blitt validert i store studier og funnet å korrelere med prognosen. Faktarute 1 gir således informasjon om verdifulle kliniske parametre av prognostisk betydning, som kan følges om en mistenker at pasienten har en alvorlig infeksjon. Det er viktig at en også utenfor intensivavdelingene har en høy beredskap når det gjelder å mistenke alvorlig sepsis og septisk sjokk. Om pasienten oppfyller kriteriene for sepsis og forverres, er det derfor svært viktig å overvåke pasienten med hensyn til blodtrykk, puls, respirasjonsfrekvens og eventuelt timediurese. Relevante laboratorieprøver er arterielle blodgasser, koagulasjonsprøver, nyre- og leverfunksjonsprøver.

Pasienten kan i enkelte tilfeller ha en livstruende akutt alvorlig infeksjon til tross for at de initiale kliniske symptomene er sparsomme. Laboratorieprøvene kan også tidlig i forløpet være normale. Hos nyfødte barn og eldre pasienter kan feber i blant mangle. Om hypotermi forekommer i forbindelse med invasiv bakteriell infeksjon, utgjør dette et alvorlig prognostisk tegn.

Ved alvorlig sepsis som progredierer eller ved etablert septisk sjokk er det viktig at pasienten tas hånd om så hurtig som mulig. Om pasienten befinner seg i akuttmottak eller på en vanlig sykehusavdeling, gis i første omgang oksygen på maske eller via nesekateter og intravenøs behandling med krystalloid- eller kolloidløsninger. Etter at dyrkningsprøver er tatt fra blod og eventuelt andre lokalisasjoner, gis antibiotika etter retningslinjene nedenfor. Om pasienten ikke bedres raskt, bør han/hun overføres til intensivavdeling for intensivt væskebehandling, eventuelt med tillegg av vasopressorer, inotrope legemidler og steroider, samt støttebehandling av sviktende organer. I alvorligere tilfeller kan det også bli aktuelt å behandle den septiske koagulopati med plasmatilførsel og aktivert protein C. I enkelte tilfeller kan det være indikasjon for plasmaferease eller behandling med intravenøst immunglobulin.

## I. Antibiotikabehandling

Det er viktig i hvert enkelt tilfelle å vurdere om infeksjonen er ervervet på sykehus eller utenfor sykehus, sykdommens alvorlighetsgrad, eventuelt bakenforliggende sykdom og infeksjonsfokus. Generelt gjelder at det er viktig å avdekke eventuelle bakenforliggende årsaker, som f.eks infiserte katetre og andre infiserte fremmedlegemer, udrenerte abscesser, obstruksjon i urin- og galleveier samt perforerte hulorgan og anastomoselekkasje. Det bør spørres om eventuelle utenlandsreiser med tanke på bakterier med avvikende resistensmønster. Når dyrkningssvar foreligger bør antibiotika med så smalt spektrum som mulig velges, for å redusere risikoen for ugunstig økologisk påvirkning og resistensutvikling (anbefalingsgrad A).

### Prinsipper for initialt antibiotikavalg

Nedenforstående anbefalinger for initialt antibiotikavalg ved behandling av pasienter med sepsis er generelle og kan ha behov for å modifiseres avhengig av lokal epidemiologi og resistenssituasjon. De fleste studier som er gjort har vist at inadekvat initial antibiotikabehandling fører til økt mortalitet (evidensgrad 1a).

(For alle anbefalinger i den nedenforstående anbefalingen om antibiotikavalg, gjelder anbefalingsgrad C.)

### Sepsis med ukjent primærfokus:

- Benzylpenicillin i kombinasjon med aminoglykosid (Norge)
- Cefuroksim/cefotaksim i kombinasjon med aminoglykosid (Sverige)

Under forutsetning av at infeksjonen med rimelig sikkerhet ikke vurderes å utgå fra buk eller urinveier, ettersom disse antibiotikakombinasjonene ikke dekker anaerobe tarmbakterier (fr.a. *Bacteroides fragilis*) og enterokokker optimalt. Høydose benzylpenicillin kan dog ha effekt mot enterokokker.

**Utredning av infeksjonsfokus må ikke forsinke oppstarten av antibiotikabehandling.**

### Sepsis oppstått utenfor sykehus

#### Sepsis oppstått utenfor sykehus med mistenkt fokus i nedre luftveier:

- Benzylpenicillin eventuelt i kombinasjon med aminoglykosid
- Benzylpenicillin eventuelt i kombinasjon med et kinolon
- Cefuroksim/cefotaksim eventuelt i kombinasjon med et aminoglykosid

**Kommentar:** Ved mistanke om atypisk pneumoni inklusive legionella, anbefales tillegg av et makrolid alternativt et kinolon. Benzylpenicillin bør erstattes av cefuroksim alternativt kloksacillin ved mistenkt *Stafylococcus aureus pneumoni*.

#### Sepsis oppstått utenfor sykehus med mistenkt fokus i buk/genitalia:

- Cefuroksim/cefotaksim i kombinasjon med metronidazol og aminoglykosid
- Piperacillin/tazobactam eventuelt i kombinasjon med aminoglykosid
- Imipenem/cilastatin eller meropenem eventuelt i kombinasjon med aminoglykosid

#### Sepsis oppstått utenfor sykehus med mistenkt fokus i urinveiene:

- Ampicillin i kombinasjon med aminoglykosid
- Cefuroksim/cefotaksim i kombinasjon med aminoglykosid

**Kommentar:** Kombinasjonen Cefuroksim/cefotaksim / aminoglykosid dekker ikke enterokokker, som en bør være oppmerksom på ved tidligere urinveisinfeksjoner i anamnesen og ved bakenforliggende kompliserende urologisk sykdom eller galleveissykdom.

#### Sepsis oppstått utenfor sykehus med mistenkt fokus i hud og bløtdeler:

Ved mistanke om streptokokkinfeksjon

- Benzylpenicillin eventuelt i kombinasjon med klindamycin

Ved mistanke om stafylokokkinfeksjon, eventuelt som blandingsinfeksjon med streptokokker

- Dikloksacillin/kloksacillin

Ved mistanke om nekrotiserende fasciitt

- Benzylpenicillin i kombinasjon med klindamycin
- Meropenem eller imipenem/cilastatin i kombinasjon med klindamycin.

**Kommentar:** Nekrotiserende fasciitt kan forårsakes av gramnegative bakterier som ikke dekkes av benzylpenicillin/klindamycin.

### Nosokomial sepsis

Ved nosokomiale infeksjoner bør alltid soppetiologi overveies, særlig hos pasienter med hematologisk sykdom. Også hos pasienter med langvarig antibiotikabehandling, sentralt venekateter, gjennomgått kirurgi, spesielt buk- og pankreaskirurgi, og hos pasienter med nyresvikt er sopp ikke sjelden etiologisk agens.

#### Nosokomial sepsis med mistenkt fokus i nedre luftveier:

- Meropenem eller imipenem/cilastatin
- Piperacillin/tazobaktam

#### Nosokomial sepsis med mistenkt fokus i buk/genitalia:

- Piperacillin/tazobactam eventuelt i kombinasjon med et aminoglykosid
- Meropenem eller imipenem/cilastatin eventuelt i kombinasjon med et aminoglykosid
- Ampicillin i kombinasjon med et kinolon og metronidazol

**Kommentarer:** Hos pasienter som ligger på sykehus over lengre tid, bør infeksjon med *Enterococcus faecium* overveies. I slike tilfeller er ovenstående antibiotika oftest ikke effektive og behandling med vankomycin kan derfor bli aktuelt.

#### Nosokomial sepsis med mistenkt fokus i urinveiene:

- Ampicillin i kombinasjon med aminoglykosid
- Piperacillin/tazobaktam i kombinasjon med aminoglykosid

**Kommentarer:** Hos pasienter som ligger på sykehus over lengre tid, bør infeksjon med *Enterococcus faecium* overveies. I slike tilfeller er ovenstående antibiotika oftest ikke effektive og behandling med vankomycin kan derfor bli aktuelt.

#### Nosokomial sepsis med mistenkt fokus fra karkateter:

- Kloksacillin/dikloksacillin kombinert med aminoglykosid

**Kommentar:** Denne kombinasjonen dekker ofte ikke koagulasenegative stafylokokker. Vankomycinbehandling bør derfor overveies om pasienten ikke svarer på behandlingen.

#### Nosokomial sepsis sekundært til sårinfeksjoner:

- Kloksacillin/dikloksacillin eventuelt i kombinasjon med aminoglykosid
- Kloksacillin/dikloksacillin eventuelt i kombinasjon med kinolon

### Prinsipper for antibiotikadosering

Når det gjelder dosering av  $\beta$ -laktamantibiotika, (dvs. penicilliner, cefalosporiner og karbapenemer) er effekten avhengig av den tid den frie (ikke proteinbundne) serumkonsentrasjonen ligger over den minste hemmende konsentrasjonen (MIC) ( $T > MIC$ ) for den aktuelle bakterien. På grunn av den korte halveringstiden av f.eks benzylpenicillin ( $T_{1/2} = 50$  min) bør dette preparatet doseres 4 ganger per døgn for å oppnå en  $T > MIC$  på 100% ved normal nyrefunksjon. Høye doser av disse antibiotika leder ikke til en hurtigere eller bedre klinisk effekt, men gir snarere en økt risiko for bivirkninger. Unntak fra denne regelen utgjør infeksjoner der en ønsker å utnytte en høyere diffusjonsgradient for å oppnå optimal konsentrasjon i ulike kompartment (f.eks CNS-infeksjon og endokarditt). Til forskjell fra  $\beta$ -laktamantibiotika har en kunnet vise at effekten av aminoglykosider og kinoloner er avhengig av arealet under serumkonsentrasjonskurven (AUC/MIC) og også  $C_{max}/MIC$  for aminoglykosidene. Dette har ført til at vi idag, med unntak for endokarditter, doserer aminoglykosider en gang per dag, noe som foruten bedre effekt, også gir mindre bivirkninger. Aminoglykosidenes hurtige baktericide effekt og deres synergisme med  $\beta$ -laktamantibiotika gjør at de er hensiktsmessige ved behandling av pasienter med sepsis. Kunnskapen om farmakokinetikk/farmakodynamikk for øvrige antibiotikaklasser er begrenset.

I Faktarute 2 angis doseringen for antibiotika det første døgnet. Deretter må det tas hensyn til pasientens nyrefunksjon, se bakgrunnsdokumentasjonen. Pasienter med kontinuerlig hemofiltrasjon har ofte kreatininclearance på omkring 30 ml/min og bør doseres ut fra dette. For vancomycin og aminoglykosider er det viktig å monitorere serumkonsentrasjonene.

#### Faktarute 2

Antibiotika	Initial dosering til pasienter med normal nyrefunksjon
Ampicillin	2 g x 3-4
Benzylpenicillin	3 g x 3-4
Cefotaksim	2 g x 3
Cefuroksim	1.5 g x 3
Ciprofloksacin	400 mg x 2-3
Dikloksacillin	2 g x 3-4
Gentamicin	4.5 – 6 mg/kg x 1
Imipenem/cilastatin	0.5-1 g x 3
Klindamycin	600 mg x 3
Kloksacillin	2 g x 3-4
Levofloksacin	500 mg x 2
Meropenem	0.5 -1g x 3
Netilmicin	4.5-6 mg/kg x 1
Piperacillin/tazobactam	4 g x 3
Tobramycin	4.5-6 mg/kg x 1
Vankomycin	1g x 2

## II. Væskebehandling

Metaanalyser av studier av væskebehandling til kritisk syke pasienter med ulike diagnoser, har ikke kunnet påvise noen forskjeller i effekt på mortalitet mellom krystalloide og kolloide løsninger (evidensgrad 1a). Krystalloider fordeler seg normalt med en firedel intravaskulært og tre firedeler ekstravaskulært. Normalt fordeler kolloider seg med halvparten intra- respektive ekstravasalt og beholdes 3-6 timer intravaskulært. Ved sepsis fordeles imidlertid en større mengde ekstravaskulært og fordelingen ligner dermed den en får med krystalloide løsninger. Infusjon av kolloider forårsaker likevel oftest den ønskede volumeffekt hurtigere enn krystalloider.

#### Behandling ved synkende respektive lavt blodtrykk hos en pasient med sepsis

Ved hjerterefrekvens >100 der annen årsak enn hypovolemi er utelukket, systolisk blodtrykk <90 mm Hg eller middel-BT <70 mm Hg eller synkende blodtrykk, gis væske (anbefalingsgrad A) forslagsvis 500 ml væske i løpet av 15-30 minutter (anbefalingsgrad D). Krystalloid løsning

#### Aktuelle adrenerge legemidlers reseptoragonisteffekter.

	Alfa <sub>1</sub>	Alfa <sub>2</sub>	Beta <sub>1</sub>	Beta <sub>2</sub>	DA <sub>1</sub>	DA <sub>2</sub>
Noradrenalin	+++	++	+++	+	0	0
Dopamin	0 - +++	0 - +	0 - +++	0 - ++	+++	++
Dobutamin	0 - +	0	+++	++	0	0
Adrenalin	+++	+++	+++	++	0	0

(Ringeracetat) anbefales som førstevalg, såfremt ikke hurtig blodtrykksstigning etterstrebes. I slike tilfeller anbefales syntetiske kolloider. Løsninger med hydroksyetylstivelse og dekstran er i denne sammenheng likeverdige. Behandling med blod, albuminløsninger og plasma blir vanligvis aktuelt først ved samtidig behandling av behandlingsskrevende anemi, albuminmangel, eller koagulasjonsforstyrrelse. Om pasienten straks responderer med blodtrykksstigning og synkende hjerterefrekvens gis 500 ml væske ytterligere 2-3 ganger i løpet av et par timer. Ved fortsatt respons gis væske tilsvarende basalt væskebehov.

Pasienter med ustabil sirkulasjon, lavt blodtrykk og risiko for sjokkutvikling overvåkes med kontroll av puls, blodtrykk, timediurese, mental status og allmenntilstand, arteriell blodgassmåling (og eventuelt sentralvenøs blodgassmåling via CVK) samt eventuelt måling av laktat. Det bør tidlig tas kontakt med anestesi- eller intensivslege for vurdering og fortsatt behandling.

Hos pasienter som ikke responderer på den initiale væskebehandlingen må det settes inn blærekateter og CVK og gis ytterligere væske med det mål å nå systolisk BT >90 mm Hg eller middel-BT >70 mm Hg. Ofte kreves store volum, 5-10 liter første døgnet er ikke uvanlig. Med væsketilførselen etterstrebes et CVP 8-12 mm Hg (anbefalingsgrad A), men enkelte pasienter kan kreve enda høyere verdi for optimal fylling. Pasienter som når målet og får god diurese (>0,5 ml/kg kroppsvekt og time) gis fortsatt væske tilsvarende det basale væskebehovet. Om blodtrykket synker på nytt, prøves ytterligere væsketilførsel til anbefalt CVP-verdi. Om ikke dette oppnås må vasoaktive og inotrope legemidler overveies.

## III. Behandling med vasoaktive og inotrope legemidler

Ved lavt blodtrykk eller tegn på utilstrekkelig organperfusjon (f.eks diurese <0,5 ml/kg, lav blandet venøs eller sentralvenøs metning) til tross for optimalt CVP, blir behandling med vasoaktive og inotrope legemidler aktuelt.

Behandling med adrenerge reseptorstimulerende midler forbedrer hemodynamikk og prognose ved septisk sjokk. Valget av adrenerge legemidler bør gjøres ut fra pasientens kliniske tilstand. Ingen enkeltsubstans kan generelt anbefales framfor andre ut fra de studier som foreligger, men legemiddelvalget må først og fremst gjøres ut fra kunnskap om reseptoreffekter inklusive bieffekter, aktuell hemodynamikk og klinisk erfaring.

Behandling med vasopressin og milrinon må betraktes som eksperimentell terapi, og deres plass i behandlingen av septisk sjokk bør undersøkes i kliniske studier.

**Ulemper med de ulike legemidlene:**

LEGEMIDDEL	ULEMPER
Noradrenalin	risiko for eksessiv karkontraksjon
Dopamin	takykardi, hormonelle og immunologiske effekter
Dobutamin	takykardi, vasodilatasjon
Adrenalin	hypermetabolisme, hyperglykemi, laktatstigning, nedsatt splanknikusperfusjon

Ut fra de aktuelle legemidlenes effektprofil og klinisk dokumentasjon kan noradrenalin anvendes som førstevalg hos pasienter hvor det ses en utpreget vasodilatasjon (anbefalingsgrad C).

Behandling med noradrenalin krever ressurser for god monitorering.

Til pasienter som viser tegn på hemmet hjertefunksjon foreslås dobutamin eller dopamin (anbefalingsgrad B-C).

I spesielle tilfeller kan adrenalin overveies. Mange ganger kreves

en kombinasjon av legemidler, og behandlingen bør styres av den hemodynamiske responsen under nøye monitorering.

Etter primær væskebehandling kan det, ut fra mål på organperfusjon (sentralvenøs oksygenmetning, SvcsO<sub>2</sub>; eller blandet venøs oksygenmetning, SvO<sub>2</sub>) og middelarterietrykk, gis følgende sterkt forenklede anbefalinger (anbefalingsgrad B-C);

Ved normal SvcsO <sub>2</sub> eller SvO <sub>2</sub> (> 70%) og normalt middelarterietrykk (> 70 mm Hg)	overvei ytterligere væsketerapi
lavt middelarterietrykk (< 70 mm Hg)	gi noradrenalin, overvei ytterligere væsketerapi
Ved lav SvcsO <sub>2</sub> eller SvO <sub>2</sub> (< 70%) og normalt middelarterietrykk (>70 mm Hg)	gi dobutamin, overvei ytterligere væsketerapi
lavt middelarterietrykk (< 70 mm Hg)	gi dopamin eller dobutamin eller kombinasjon dobutamin+ noradrenalin overvei ytterligere væsketerapi

Disse anbefalingene gjelder tidligere vesentlig friske pasienter. Ved samtidig forekomst av eksempelvis nyre- eller hjertesykdom må behandlingen modifiseres ut fra pasientens tilstand.

#### IV. Behandling av septisk koagulopati

Diagnostikk og monitorering av septisk koagulopati skjer med analyse av trombocytall, screeningprøver som protrombinkompleks (målt som INR), APTT, D-dimer, fibrinogen og antitrombin samt schistocytter (fragmenterte erythrocytter) i perifert blod. Randomiserte studier av behandling med blodkomponenter og koagulasjonsfaktorer savnes og anbefalingene baseres i hovedsak på fysiologiske resonnement og klinisk erfaring. Effekten av koagulasjonshemmere (antitrombin, heparin, aktivert protein C) har vært studert hos pasienter med alvorlig sepsis/septisk sjokk, men det er ikke utført randomiserte studier som har fokusert på pasienter med septisk sjokk og koagulopati.

- **Plasma**

Lang klinisk erfaring taler for at plasmatilførsel har gunstige effekter ved septisk koagulopati med blødningsmanifestasjoner, men randomiserte studier er ikke gjort. Profylaktisk plasmabehandling av pasienter med septisk koagulopati anbefales bare før invasive inngrep. I Norge brukes kun virusinaktivert plasma. 15 ml plasma per kg kroppsvekt anbefales og infusjonshastigheten skal være høy (anbefalingsgrad D). Plasmavolumet som må transfunderes må være temmelig stort for at tilstrekkelig stigning av konsentrasjonen og aktiviteten av koagulasjonsfaktorer og hemmere skal oppnås.

Ingen indikasjon for plasmatransfusjon foreligger i den tidlige fasen av koagulopati, da fibrin deponeres i blodkarene uten at pasienten blør.

- **Trombocytter**

Indikasjon for å gi trombocyttkonsentrat (minst en buffycoat-

enhet/10 kg alternativt en trombafereseenhet/60 kg) foreligger når det er en pågående alvorlig blødning i tillegg til lavt trombocytall (<50 x 10<sup>9</sup>/l), spesielt om en ved vanlig sepsisbehandling inkludert plasma, ikke oppnår kontroll over situasjonen. Videre kan det være nødvendig å tilføre trombocytter til septiske pasienter med grav trombocytopeni, før det blir foretatt punksjoner og inngrep.

I andre tilfeller anbefales det å være tilbakeholden med trombocyttransfusjoner på grunn av en ofte svært kortvarig effekt samt infeksjonsrisiko. Videre foreligger en teoretisk risiko for negative effekter av frisatte vasoaktive faktorer (anbefalingsgrad D).

- **Faktorkonsentrat**

Behandling med faktorkonsentrat er kun indisert ved uttalt selektiv koagulasjonsfaktormangel med blødning, eksempelvis fibrinogenkonsentrat ved fibrinogennivå mindre enn 1 g/l eller protrombinkomplekskonsentrat ved svært lave nivåer av de K-vitaminavhengige koagulasjonsfaktorene. Konsentrat som inneholder aktiverte koagulasjonsfaktorer kan i mangel av studier og pga risiko for tromboseutvikling ikke anbefales (anbefalingsgrad D).

- **Heparin**

Heparin er kontraindisert ved septisk koagulopati med blødninger eller hodetraume, men kan gis ved symptomgivende venøs tromboembolisme. Det mangler dokumentasjon på at heparinbehandling skulle ha en gunstig effekt på mortalitet ved septisk sjokk og denne behandlingen medfører en tendens til økt insidens av alvorlige blødninger (anbefalingsgrad D).

- **Fibrinolysehemmere**  
Generelt frarådes behandling med fibrinolysehemmere (traneksamsyre) ved septisk koagulopati da fibrinolysen allerede er kraftig hemmet (anbefalingsgrad D).
- **Desmopressin**  
Nytteverdi av desmopressin ved septisk koagulopati er ikke dokumentert.
- **Antitrombin**  
Behandling med antitrombinkonsentrat har vist seg uten positiv effekt i en uselektert gruppe pasienter med alvorlig sepsis (evidensgrad 1b). En har relativt lang erfaring med antitrombinbehandling i selekterte tilfeller med septisk koagulopati som progredierer til tross for behandling med adekvate mengder plasma. Pasienter som kan bli aktuelle for slik behandling er f.eks de med fulminant septisk sjokk forårsaket av meningokokker eller pneumokokker og symptomgivende koagulopati i form av purpura eller andre blødninger. Randomiserte studier på denne indikasjonen foreligger imidlertid ikke (anbefalingsgrad D).  
Om behandling gis, finnes det ikke belegg for at supranormale antitrombinnivåer bør etterstrebes. En lav antitrombinverdi utgjør i seg selv ikke indikasjon for behandling.
- **Rekombinant humant aktivert protein C (rhAPC) (Xigris)**  
Eksperimentelt er det vist at rekombinant humant aktivert protein C har effekt i form av hemming av koagulasjon og inflammasjon, samt stimulering av fibrinolyse. Behandling med rhAPC innebærer et nytt behandlingsprinsipp og kan

utgjøre et verdifullt tilskudd ved behandling av alvorlig sepsis. I en stor randomisert studie (PROWESS) ble det vist en absolutt risikoreduksjon av mortaliteten etter 28 dager på 6,1 % (95% konfidensintervall 1,9-10,4) sammenlignet med placebo. Pasienter som kan bli aktuelle for behandling med rhAPC er de som har en akutt infeksjon med systemisk inflammasjon og påvirket allmenntilstand med septisk sjokk og ytterligere annen organdysfunksjon, se Faktarute 3 (anbefalingsgrad A). Behandlingen bør reserveres for de pasienter som i løpet av noen timer ikke har respondert tilfredsstillende på væskebehandling, antibiotika, vasoaktive legemidler og kortison. I PROWESS-studien ble kun pasienter med organsvikt i mindre enn 24 timer og behandlingsstart maksimum 48 timer etter debut av organdysfunksjon undersøkt. Pasienter med et mer langvarig forløp av sepsisassosierte organsviktssymptomer ble ikke inkludert i studien. Angitte kontraindikasjoner og advarsler må nøye tas hensyn til, ettersom behandlingen er assosiert med en økt risiko for alvorlige blødninger, intrakranielle blødninger såvel som blødninger sekundært til inngrep. Behandling gis som infusjon i fire døgn. Heparin i høyere doser enn for eventuell profylakse skal ikke gis under rhAPC infusjonen. Behandling av barn er ikke undersøkt. Konklusjonen er at kun en mindre del av pasientene med septisk sjokk bør være aktuelle for slik behandling pga omfattende kontraindikasjoner. Ved alvorlig blødning eller før invasive inngrep bør behandlingen avbrytes og effekten av rhAPC vil da hurtig avta.

Disse anbefalingene vil eventuelt kunne bli revidert når resultater fra pågående, kompletterende kliniske studier blir tilgjengelige.

### Faktarute 3

#### Behandlingsindikasjoner for rhAPC

##### Tegn på alvorlig infeksjon som forårsaker:

A) Minst tre av følgende fire kriterier:

- 1) Sentral kroppstemperatur på  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  eller  $\leq 36^{\circ}\text{C}$ ,
- 2) Hjerterefrekvens  $\geq 90/\text{min}$  (for pasient med AV-blokk eller betablokkade som hindrer takykardi er det tilstrekkelig at 2 kriterier er oppfylt),
- 3) Respirasjonsfrekvens  $\geq 20/\text{min}$  eller  $\text{PaCO}_2 < 4,3 \text{ kPa}$  eller respiratorbehandling,
- 4)  $\text{LPK} \geq 12 \times 10^9/\text{l}$  eller  $\leq 4 \times 10^9/\text{l}$  eller  $> 10\%$  stavkjernede nøytrofile

og

B) Tegn på sjokk (systolisk blodtrykk  $\leq 90 \text{ mm Hg}$  (eller middelarteretrykk  $\leq 70 \text{ mm Hg}$ ) i minst 1 time til tross for adekvat væsketilførsel eller vasopressorbehandling (=dopamin  $\geq 5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  eller katekolaminer) for å opprettholde blodtrykket.

og

C) Et ytterligere organsviktssymptom av følgende:

- 1) Renal: Urinproduksjon  $< 0,5 \text{ ml}/\text{kg}/\text{time}$  i minst 1 time til tross for adekvat væsketilførsel. For pasient med kreatinin over dobbel øvre normalgrense før sepsisdebut, kreves det et annet organsviktiskriterium.
- 2) Respiratorisk:  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 33,3$  (eller  $\leq 26,7$  om respirasjonsorganene er fokus for infeksjonen). ( $\text{Fi}$  = fraksjon oksygen i inhalert luft)
- 3) Hematologisk:  $\text{TPK} < 80 \times 10^9/\text{l}$  eller  $> 50\%$  reduksjon fra høyeste verdi siste 3 døgn,
- 4) Metabolsk:  $\text{pH} \leq 7,30$  (eller  $\text{BE} \leq -5 \text{ mmol/l}$ ) og plasmalaktat  $> 1,5$  ganger øvre normalgrense.

Den første sepsisinduserte organdysfunksjonen skal ha debutert mindre enn 48 timer før behandlingsstart.

#### Kontraindikasjoner for behandling med rhAPC

- Pågående blødning (inkludert postoperativ)
- Intrakraniell sykdom (neoplasme/aneurisme/A-V-misdannelse)
- Operasjon (siste 12 timer) eller umiddelbart forestående
- Hodetraume (sykehusbehandlet) eller intrakraniell/intraspinal operasjon for mindre enn tre måneder siden
- Samtidig heparinbehandling utover profylaksedose
- Pågående, anlagt eller planlagt epiduralanestesi/kateter
- Traume med blødningsrisiko
- Kjent blødningstendens med unntak av akutt koagulopati i forbindelse med sepsis
- Trombocytall  $< 30 \times 10^9/\text{l}$
- Hjerneblødning i løpet av de siste tre måneder
- Gastrointestinal blødning de siste seks ukene om ikke blødningskilden er fjernet
- Kronisk alvorlig leversykdom
- Overfølsomhet mot Aktivert Protein C

#### Relative kontraindikasjoner

- Trombolytisk behandling i løpet av de siste tre dagene
- Administrering av orale antikoagulantia, acetylsalicylsyre eller trombocyttaggregasjonshemmende midler i løpet av de siste sju dagene
- Iskemisk slagtilfelle (siste tre måneder)

#### Tilstander hvor effekt av rhAPC ikke er undersøkt eller hvor behandlingserfaringene er begrenset

Alder  $< 18$  år, adipositas ( $> 135 \text{ kg}$ ), kronisk hemodialyse, benmargs/organtransplantasjon med akseptabel blødningsrisiko. Sepsis med varighet av organsvikt  $> 48$  timer før behandlingsstart

- **Ikke aktivert Protein C**

Grunnlag for behandling med ikke aktivert protein C ved sepsis foreligger ikke per i dag. Behandling med denne typen konsentrat er kun omtalt i kasusbeskrivelser og i en ukontrollert kohortstudie hos barn med purpura fulminans assosiert med meningokokk-utløst sepsis.

## V. Steroidbehandling

Binyresvikt ved septisk sjokk angis å forekomme med varierende frekvens, først og fremst på grunn av ulike definisjoner. Behandling med steroider tilsvarende maksimal binyreproduksjon har i mindre studier vist seg å redusere behovet for vasopressorer og redusere mortaliteten. Steroider i slik dosering øker blodkarenes følsomhet for katekolaminer og reduserer den inflammatoriske responsen, uten at infeksjonsforsvaret hemmes i særlig grad.

Selv om steroidbehandling ved septisk sjokk fremdeles er omdiskutert, støtter likevel tilgjengelige data anvendelsen av hydrokortison i dosen 200-300 mg/døgn, fordelt på minst tre doser, ved septisk sjokk som trenger vasopressorbehandling (anbefalingsgrad B). Behandlingen fortsettes så lenge vasopressorbehandling er nødvendig for å opprettholde adekvat blodtrykk og trappes deretter ned i løpet av tre til seks dager. Verdien av lengre behandlingstider enn sju dager er ikke dokumentert. Tillegg av separat mineralkortikoid vurderes ikke til å være nødvendig og per i dag er verdien av en forutgående ACTH stimuleringsstest i denne situasjonen ikke klarlagt.

## VI. Behandling med plasmaferese/hemofiltrasjon

### Plasmaferese

På nåværende tidspunkt foreligger ikke tilstrekkelig grunnlag for en generell anbefaling av plasmaferese ved septisk sjokk. Plasmaferese kan likevel overveies i enkelte fulminante tilfeller (anbefalingsgrad C). Behandlingen bør da initieres så snart som mulig etter sjokkdebut og kan gjentas ved uteblitt effekt eller ved forverring. Ved hver plasmaferese erstattes minst halvparten av et plasmavolum med virusinaktivert plasma og resten med 5%-albuminløsning. Om samtidig intravenøs immunglobulinbehandling planlegges, skal denne gis etter avsluttet plasmaferese.

### Hemofiltrasjon

Hemofiltrasjon ved septisk sjokk er kun indisert ved etablert nyresvikt (anbefalingsgrad B). Data taler for at kontinuerlig hemofiltrasjon (CVVH) med en ultrafiltrasjon på ca 35 ml/kg/time da skal anvendes.

## VII. Behandling med polyklonalt immunglobulin

Per i dag er det ikke grunnlag for en allmenn anbefaling av intravenøs behandling med polyklonalt immunglobulin (IVIG) til septiske pasienter. Derimot finnes eksperimentelle og kliniske data som talar for at IVIG-behandling kan redusere mortaliteten ved septisk sjokk, i tilfeller der det foreligger sterk mistanke om gruppe A streptokokketiologi. I disse tilfellene innledes behandlingen med 1 g/kg kroppsvekt (anbefalingsgrad C). Om sjokktilstanden ikke heves, gjentas behandlingen med 0,5 g/kg etter 24 respektive 48 timer.

### Kvalitetsgradering av evidens

(etter NHS Research and Development, 1999; <http://cebmr2.ox.ac.uk/docs/levels.html>)

- 1a Systematisk analyse av randomiserte kontrollerte studier med homogenitet.
- 1b Minst én stor randomisert kontrollert studie.
- 1c «Alt eller intet»-kriteriet oppfylles når alle pasienter døde før behandlingen ble tilgjengelig, men noen overlever med behandlingen, eller – noen overlevde uten behandling, men med behandling overlevde alle.
  
- 2a Systematisk analyse av kohortstudier med homogenitet.
- 2b Individuelle kohortstudier inklusive randomiserte kontrollerte studier med lav bevisverdi (lav kvalitet, vide konfidensintervall, lav inklusjon av visse subgrupper i en studie).
- 2c «Utfallsstudier» (“Outcomes Research”).
  
- 3a Systematisk analyse av kaskontrollstudier med homogenitet.
- 3b Individuelle kaskontrollstudier.
  
- 4 Kasus-serier, i tillegg til kaskontrollstudier og kohortstudier med lav kvalitet.
  
- 5 Ekspertsynpunkter uten kritiske analyser eller basert på fysiologi.

### Gradering av anbefalinger

- A Baseres på evidensgrad 1a, b og c
- B Baseres på evidensgrad 2a, b og c samt 3a og b
- C Baseres på evidensgrad 4
- D Baseres på evidensgrad 5

Faglig redaktør: Magnhild Berge, seniorrådgiver, cand.med.

## Deltakerliste

### Behandling av alvorlig sepsis/septisk sjokk

Senior ekspert Jane Ahlqvist-Rastad

Läkemedelsverket

Box 26

SE-751 03 Uppsala

Professor Jan Andersson

Infektionskliniken

Huddinge universitetssjukhus

SE-141 86 Stockholm

Professor Björn Beermann

Läkemedelsverket

Box 26

SE-751 03 Uppsala

Overlege Rolf Busund

Avd. for hjerte/lunge/karkirurgi

Universitetssykehuset Nord-Norge

Boks 102

9038 Tromsø

- Overlege Jan Erik Berdal  
Medisinsk avdeling  
Infeksjonsmedisinsk seksjon  
Akershus universitetssykehus  
1474 Nordbyhagen
- Överläkare Sören Berg  
Thorax-kärkliniken  
Univ sjukhuset  
SE-581 85 Linköping
- Seniorrådgiver Magnhild Berge  
Statens legemiddelverk  
Sven Oftedals vei 8  
0950 Oslo
- Overlege Arvid Bjørneklett  
Medisinsk avdeling  
Rikshospitalet  
0027 Oslo
- Prosjektamordnare Christina Brandt  
Läkemedelsverket  
Box 26  
SE-751 03 Uppsala
- Professor Petter Brandtzæg  
Barnesenteret  
Ullevål universitetssykehus  
0407 Oslo
- Professor Peter Ernst  
Hematologisk seksjon  
Haukeland universitetssykehus  
5021 Bergen
- Overlege Anne Berit Guttormsen  
Kirurgisk serviceklinikk  
Anestesi- og Intensivavdelingen  
Haukeland universitetssykehus  
5021 Bergen
- Infeksjonsläkare Mia Furebring  
Infektionskliniken  
Akademiska sjukhuset  
SE-751 85 Uppsala
- Docent Bengt Gårdlund  
Infektionskliniken  
Huddinge universitetssjukhus  
SE-171 86 Stockholm
- Överläkare Sofie Jacobson  
Opcentrum/intensivvårdsavdelingen  
Norrlands universitetssjukhus  
SE-901 85 Umeå
- Rådgiver Tove G Jahr  
Statens legemiddelverk  
Sven Oftedals vei 8  
0950 Oslo
- Prosjektassistent Maria Karlsson  
Läkemedelsverket  
Box 26  
SE-751 03 Uppsala
- Overlege Pål Klepstad  
Anestesi- og intensivavdelingen  
St. Olavs Hospital HF  
7006 Trondheim
- Professor Nina Langeland  
Med. Avd. Infeksjonsseksjonen  
Haukeland universitetssykehus  
5021 Bergen
- Med dr Bengt Ljungberg  
Läkemedelsverket  
Box 26  
SE-751 03 Uppsala
- Statistiker Hans Melander  
Läkemedelsverket  
Box 26  
SE-751 03 Uppsala
- Docent Erling Myhre  
Infektionskliniken  
Universitetssjukhuset i Lund  
Getingevägen 4  
SE-221 85 Lund
- Cand. pharm. Marianne Møller  
Institut for Rationel Farmakoterapi  
Lægemiddelstyrelsen  
Frederikssundsvej 378,  
DK-2700 Brønshøj
- Docent Anna Norrby-Teglund  
Centrum för infektionsmedicin/F59  
Huddinge sjukhus  
SE-141 86 Huddinge
- Docent Inga Odenholt  
Infektionskliniken, Ing 77  
Universitetssjukhuset MAS  
SE-205 02 Malmö
- Konsulent Heidi Reinnel  
Statens legemiddelverk  
Sven Oftedals vei 8  
0950 Oslo
- Docent Sam Schulman  
Koagulationsmottagningen  
Karolinska sjukhuset  
SE-171 76 Stockholm
- Docent Jan Sjölin  
Infektionskliniken  
Akademiska sjukhuset  
SE-751 85 Uppsala
- Seksjonsoverlege Arne Skagseth  
Anestesiavdelingen Intensiv  
Universitetssykehuset i Nord-Norge  
Postboks 44  
9038 Tromsø
- Docent Hans Stiernström  
Anestesi-kliniken  
Akademiska sjukhuset  
SE-751 85 Uppsala
- Professor Tor Inge Tønnessen  
Anestesiavd/Intensivjonssenteret  
Rikshospitalet  
0027 Oslo

### Interessekonflikter:

Deltakerne har oppgitt eventuelle interessekonflikter og innsyn i disse kan fås ved henvendelse til Statens legemiddelverk.