

GRADEN AV SEPSIS BÖR DEFINIERAS

Stadieindelning kan ge bättre övervakning

Septisk chock är idag, trots utvecklingen inom intensivvården, ett fruktat tillstånd med en betydande mortalitet, vilken i olika studier varierat mellan 30–80 procent [1-3]. Variationerna i prognos har främst berott på chockens allvarlighetsgrad, dess duration samt vilken definition man använt sig av. Av dessa skäl är det synnerligen angeläget att kunna identifiera förstadiet till septisk chock och att om möjligt ha likartade definitioner världen över.

Patofysiologiska mekanismer

Symtomen vid allvarlig akut infektion med risk för septisk chock orsakas främst av en aktivering av kroppens försvarsmekanismer [1]. I de flesta fall orsakas dessa infektioner av bakterier, men ibland även av svamp, virus och protozoer. Infektioner orsakade av endotoxininnehållande gramnegativa bakterier har större förmåga att progrediera till svårare former av sepsis och septisk chock än de som orsakas av grampositiva bakterier.

Endotoxin från gramnegativa bakterier och exotoxiner från grampositiva bakterier aktiverar framför allt kroppens makrofager att producera IL-1 (interleukin-1), TNF- α (tumor necrosis factor) och andra cytokiner, vilka i sin tur genom ett komplext samspel dels med varandra, dels med ytterligare andra cytokiner och med aktiverade kallikrein-kinin-, koagulations-, fibrinolytiska och komplementsystem leder till mikroembolisering och endoteladherens av aktiverade granulocyter med ökad kärlpermeabilitet som följd.

I samband med aktiveringen av IL-1 och TNF- α -produktionen initieras också produktionen av hämmande faktorer. De viktigaste hämmarna till TNF- α är främst lösliga receptorer, som binder sig till TNF- α innan bindning till cell-

bunden receptor sker. Den viktigaste hämmaren till IL-1 är en receptorantagonist, vilken har förmåga att binda till den cellbundna IL-1-receptorn utan att utlösa någon intracellulär signal. Man har hos patienter med allvarlig sepsis och septisk chock visat en korrelation mellan nivåerna av proinflammatoriskt cytokin och dess hämmare upp till en viss nivå. Vid ännu högre cytotokinnivåer ökar inte hämmarkoncentrationen lika mycket, varför man då får en uttalat proinflammatorisk balans intravasalt.

Vid septisk chock leder frisatta substanser som TNF- α , PAF (platelet activating factor), bradykinin och prostaglandiner även till en vasodilatation på såväl artär- som vensida. Denna dilatation, liksom ökade vätskeförluster och ökad kärlpermeabilitet, ger en initial hypovolemi. Hypovolemi, generell vasodilatation, mikroembolisering och vävnadsödem leder så småningom till att en hypoxisk organskada läggs till den inflammatoriska, med symptom på hypoperfusion och organdysfunktion – som t ex ARDS (acute respiratory distress syndrome), DIC (disseminated intravascular coagulation) och ARF (acute renal failure) – som följd. Av dem som dör avlider 75 procent i en behandlingsrefraktär hypotension under den första veckan. Resterande 25 procent dör oftast inom tre veckor på grund av multipel organsvikt, MODS (multiple organ dysfunction syndrome).

Ökade kunskaper ger nya behandlingsmetoder?

Grundpelaren i behandlingsstrategin vid allvarlig infektion är fortfarande antibiotikabehandling och, om så behövs, kirurgi. Vid svårare former av sepsis eller septisk chock tillkommer vätskebehandling av hypovolemi, behandling av hypoxi och stöd till sviktande organ.

Med tanke på våra kunskaper om patofysiologin torde det vara tilltalande att försöka reducera den intravasala, initialt överaktiverade inflammatoriska reaktionen. Givetvis vore det bäst att intervensera under tidig fas med läkemedel som påskyndar elimination och/eller neutraliserar frisatt endotoxin eller and-

ra initierande toxiner. Emellertid måste sådan terapi sannolikt sättas in i mycket tidigt skede. Om man däremot väljer en terapi som interagerar med de inflammatoriska mekanismerna, kan man sannolikt starta en framgångsrik behandling i ett något senare skede. Detta sker dock till priset av att man riskerar att hämma de inflammatoriska reaktionerna så mycket att man får en antingen försämrad läkning av den primära infektionen eller en försenad diagnos och därmed försämrad prognos av en eventuell sekundär infektion.

Eftersom patienterna med de högsta nivåerna av proinflammatoriska cytokiner i kombination med till synes otillräcklig produktionen av hämmare har visat sig ha de svåraste sjukdomsbilderna och den högsta mortaliteten, har läkemedel som hämmar främst TNF- α och IL-1 testats i stora kliniska prövningar [4-6]. Monoklonala antikroppar mot TNF- α , en IL-1-receptorantagonist och steroider i högdos har i stora studier visat tendens till effekt i de subgrupper som varit allvarligast sjuka, dock utan signifikant effekt på totalmortalitet efter 28 dagar [3, 5, 6]. Ett genomgående problem i dessa studier har varit att patienter med mycket varierande prognos har inkluderats, vilket tydliggjort behovet av bättre klinisk diagnostik och stadieindelning av allvarliga infektioner.

Många begrepp

Flera olika begrepp har under de senaste åren använts för att beteckna allvarliga infektionstillstånd med systempåverkan: bl a bakteriemi, septikemi, sepsis och septiskt syndrom.

Bakteriemi är en laboratoriediagnos som föreligger om patienten har en positiv blododling. För diagnosen septikemi har förutom positiv blododling även krävts vissa kliniska symptom, vilka oftast inte närmare specificerats. Sepsis har av många i Sverige använts synonymt med septikemi, medan andra har använt sepsis för att beteckna en invasiv infektion.

Ett problem med septikemidiagnosen har varit att kriterierna kunnat upp-

Författare

JAN SJÖLIN

docent, överläkare, infektionsklinik, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

FAKTARUTA 1

Definition av SIRS

Två eller fler av nedanstående kriterier skall vara uppfyllda (om patienten har en infektion gäller kriterierna för sepsis):

1. Feber >38°C eller <36°C.
2. Hjärtfrekvens >90/minut.
3. Andningsfrekvens >20/minut eller aB-PCO₂ <4 kPa.
4. B-LPK >12 × 10⁹/l, <4 × 10⁹/l eller >10 procent omogna former.

fyllas såväl av tillstånd med mycket god prognos – som exempelvis en urinvägsinfektion med övergående positiv blododling hos en yngre kvinna – som av tillstånd med mycket allvarlig prognos – t ex en septisk chock med sviktande funktion i ett flertal organ. Av denna anledning föreslogs under slutet av 1980-talet ett nytt begrepp, »septiskt syndrom». Kriterierna för detta var, förutom kliniska tecken på infektion, ett feberkrav, ett hjärtfrekvenskrav, ett andningsfrekvenskrav samt tecken på organ dysfunktion eller hypoperfusion [7]. Jämfört med den tidigare septikemi diagnosen beskrev diagnosen septiskt syndrom en något mindre inhomogen patientpopulation. Ytterligare en fördel var att diagnosen kunde ställas direkt utan att vara beroende av en först flera dagar senare fastställd positiv blododling.

Emellertid visade det sig att endast hälften av alla intensivvårdspatienter med allvarliga infektionstillstånd kom att få diagnosen septiskt syndrom [2], samtidigt som denna diagnos ställdes både på många lindriga infektioner hos äldre patienter och på tillstånd som över huvud taget ej orsakats av en infektion.

Efter en konsensuskonferens 1992 introducerades då ett nytt begrepp »systemic inflammatory response syndrome», SIRS, för dessa allvarliga tillstånd med systempåverkan [8]. Samtidigt enades man om att diagnoserna septikemi och septiskt syndrom ej längre skulle användas. Definitionen av SIRS framgår av Faktaruta 1. Inte bara infektioner utan även icke-infektiösa tillstånd som trauma, pankreatit och brännskador kan orsaka detta syndrom. Om patienten har en klinisk bild som uppfyller kraven för SIRS och samtidigt har kliniska tecken på infektion föreligger en sepsis; om så ej är fallet har patienten enbart SIRS. Med denna defini-

tion på sepsis omfattas i stort sett alla allvarliga infektionstillstånd hos intensivvårdade patienter.

Nackdelen är dock att sepsisdiagnosen nu även inkluderar lindriga infektioner, sådana som t ex uppfyller endast kraven på feber och leukocytos. Av detta skäl infördes en ny nivå, »svår sepsis», vilken föreligger vid tecken på endera hypoperfusion, organ dysfunktion eller hypotension (Figur 1). Hypotension definierades som ett systoliskt blodtryck under 90 mm Hg eller en reduktion på minst 40 mm Hg jämfört med ett tidigare uppmätt blodtryck (Faktaruta 2). Hypoperfusion och organ dysfunktion definierades ej i detalj i detta förslag. Metabolisk acidosis, förhöjda laktatvärden eller oliguri kan vara tecken på hypoperfusion medan akut förändring av mentalt status, hypoxi, förhöjning av serumkreatinin, förhöjning av serumbilirubin eller reduktion av antalet trombocyter indikerar organ dysfunktion.

I de flesta nu pågående kliniska prövningar och i de som för närvarande planeras har man för organ dysfunktion oftast krävt minst två kriterier med syftet att patienter ej skall kunna inkluderas på ett kriterium som i det närmaste uppfylls av en grundsjukdom. Då några förslag på definition av hypoperfusion och organ dysfunktion ej angavs i konsensusrapporten skulle ett alternativ vara att specialdesigna kriterier för begreppen »svår sepsis» och »septisk chock» för patientpopulationer med olika underliggande sjukdomar, som exempelvis lung-, lever- och njursjukdom.

Septisk chock föreligger om patientens hypotension ej snabbt kan hävas med adekvat vätsketillförsel samtidigt som tecken på antingen organ dysfunktion eller hypoperfusion finns (Figur 1). Adekvat vätsketillförsel definierades ej i konsensusrapporten, men har i de flesta kliniska studier angetts till minst 500 ml givet på 30 minuter.

Prospektiv studie

För att studera om SIRS, sepsis, svår sepsis och septisk chock, med de definitioner de givits vid konsensusmötet 1992, verkligen representerar ett kliniskt korrelerat till en progredierande inflammatorisk reaktion utfördes en prospektiv kohortstudie, som nyligen publicerats [9]. Tre intensivvårdsavdelningar och tre vårdavdelningar på ett universitetssjukhus i Iowa följdes dagligen under en niomånadersperiod. Antalet intagna patienter under denna period

FAKTARUTA 2

Kriterier

Exemplen är hämtade från kliniska prövningar på indikationen svår sepsis [5, 6, 12-15]. Oftast har två kriterier krävts.

Hypotension

Systoliskt blodtryck <90 mm Hg eller reduktion av minst 40 mm Hg från ett tidigare under dygnet uppmätt blodtryck.

Hypoperfusion

Metabolisk acidosis BE <-5 mEq/l. Laktatkoncentration >3 mmol/l.

Oliguri <0,5 ml/kg × tim.

Hög hjärtminutvolym och lågt perifert motstånd. Cardiac index >4 l/min × m² plus SVR (Systemic vascular resistance) <800 dyn × sek/cm⁵.

Organ dysfunktion

Akut förändring av mentalt status, t ex konfusion.

aB-PO₂ reduktion <8,0 kPa.

S-bilirubin >45 µmol/l, eller S-ALAT >1,5 µkat/l.

S-kreatinin >180 µmol/l.

B-trombocyter >100 × 10⁹/l, eller förändring >25 procent av värdet på under dygnet tidigare uppmätt koagulationsparameter.

var totalt 3 708. Kraven på blododlingsverifierad septisk chock uppfylldes hos 110 av dessa; 71 procent av patienterna hade utvecklat septisk chock under vårdtiden, medan 29 procent hade septisk chock redan vid ankomsten till sjukhuset. Av 467 patienter med svår sepsis hade 58 procent tidigare under vårdtiden bedömts ha en sepsis, medan 42 procent hade svår sepsis redan vid ankomsten. Hos 44 procent av patienterna med sepsis hade tillståndet tidigare under vårdtiden klassificerats som SIRS.

Ju fler SIRS-kriterier som var uppfyllda desto större var tendensen till sepsis. Av patienterna med blododlingsverifierad sepsis utvecklade 64 procent svår sepsis inom 14 dagar, och av patienter med svår sepsis utvecklade 23 procent septisk chock inom samma tidsrymd. Progress till svår sepsis respektive septisk chock skedde i de flesta fall under det första dygnet. Resultaten för blododlingsnegativa patienter som mot sin infektion erhållit empirisk antibiotikaterapi var i stort sett desamma som för de blododlingspositiva pati-

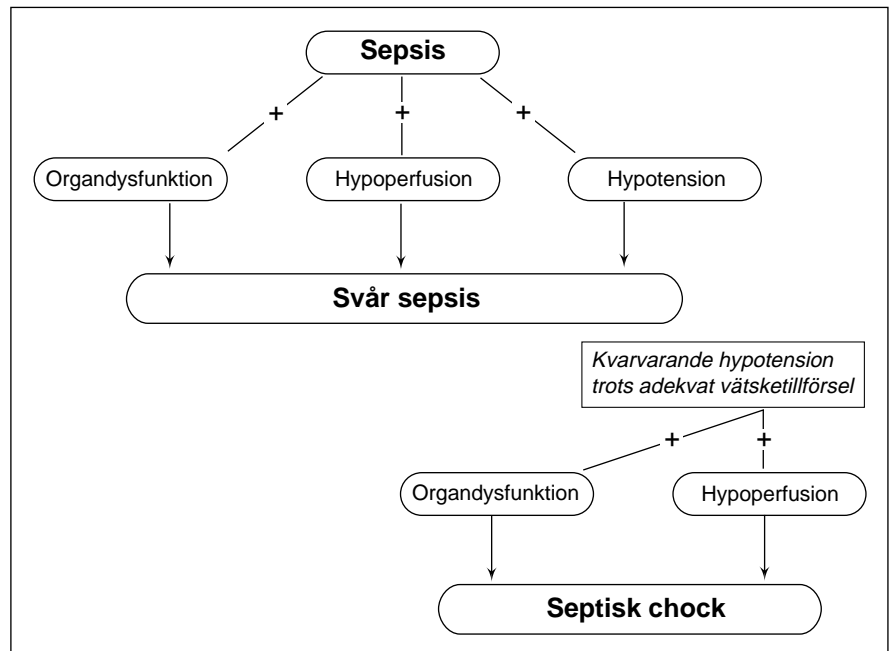
enterna. Med ökande grad av inflammatoriskt svar ökade risken för ARDS, DIC och ARF.

Mortaliteten i denna studie var 46 procent för patienter som hade septisk chock, 20 procent för patienter med svår sepsis och 16 procent för patienter med sepsis. Även antalet uppfyllda SIRS-kriterier påverkade mortaliteten. Vid samtliga fyra uppfyllda kriterier var mortaliteten 17 procent, vid tre 10 procent och vid två kriterier 7 procent. Patienter utan SIRS hade en mortalitet på 3 procent.

Kritik mot att införa ytterligare ett nytt sepsisbegrepp har baserats framför allt på att primär diagnos och underliggande sjukdom spelar större roll för prognos och mortalitet än gradering av den septiska sjukdomen [10]. Ovan refererade prospektiva väldesignade studie utgör dock ett starkt stöd för att SIRS, sepsis, svår sepsis respektive septisk chock utgör olika stadier av ett progredierande inflammatoriskt tillstånd med successivt ökande mortalitetsrisk. Till samma slutsats kommer även en stor italiensk multicenterstudie, vars preliminära resultat redovisades vid den internationella konferensen i Maastricht i juni 1995 (abstract av de Cian och medarbetare). Här demonstrerades dessutom mycket tydligt att mortaliteten i svår sepsis och septisk chock ökade om patienten utvecklade dessa tillstånd under vårdtiden, vilket även iakttagits i andra studier [11]. Sammanfattningsvis validerar dessa studier begreppen SIRS, sepsis, svår sepsis samt septisk chock på ett sätt som ej gjorts för tidigare definitioner av allvarliga infektionstillstånd.

Bättre kliniska prövningar behövs

I hittills publicerade studier med monoklonala antikroppar mot endotoxin [12, 13], en IL-1-receptorantagonist [5], monoklonala antikroppar mot TNF- α [6] och steroider i högdos [14, 15] har septiskt syndrom, eventuellt med vissa mindre variationer, utgjort huvudsakligt inklusionskriterium. I flera av dessa blev dock placebo-mortaliteten betydligt lägre än den man räknat med i kalkylerna för patientmaterialets storlek. Detta har lett till ett större statistiskt beta-fel och därmed till en ökad risk att ett i verkligheten effektivt läkemedel förkastas som ineffektivt [3]. De flesta nu pågående studier kräver för inklusion septisk chock eller svår sepsis, med minst två uppfyllda organ dysfunktionskriterier. Med dessa diagnoser blir



Figur 1. Definition av svår sepsis och septisk chock.

det mindre problematiskt att med kliniskt lätt erhållna variabler exkludera patienter med god prognos, vilket torde leda till högre placebomortalitet och mindre variation i prognos.

Trots denna förbättring krävs sannolikt ytterligare något prognosystem för att bedöma jämförbarheten mellan behandlingsgrupperna. Prognossystemen har med allt större databaser som grund förfinats. I de mest avancerade tas hänsyn till avvikelser från det normala vad beträffar ett flertal fysiologiska parametrar, typ av infektion, ålder, underliggande sjukdom och huruvida patienten har utvecklat sitt septiska tillstånd vid ankomsten till sjukhuset eller senare [11].

Mycket talar dock för att ytterligare en faktor bör vägas in vid bedömning och planering av studier med immunmodulerande läkemedel, nämligen typ av inflammatoriskt svar. En frisk person som får en infektion med virulenta bak-

terier som meningokocker, beta-hemolytiska streptokocker grupp A, pneumokocker eller Haemophilus influenzae kan få en mycket fulminant aktivering av sina inflammatoriska system och ett förlopp som snabbt progredierar till svår sepsis och septisk chock.

Patienter som i stället får sin allvarliga infektion efter ett föregående trauma eller en operation har redan till en del aktiverat dessa system och därmed deras hämmare och andra nedreglerande mekanismer, varför inflammatorisk reaktion och klinisk bild oftast blir mindre fulminanta.

En tredje patientgrupp, vars infektionstillstånd kan uppfylla föreslagna kriterier på svår sepsis och septisk chock, utgörs av intensivvårdspatienter med långdragna infektionssymtom som efter relativt lång tid på intensivvårdsavdelningen slutligen, som ett resultat av ett allt sämre inflammatoriskt svar, får infektioner orsakade av lågvirulenta organismer som koagulasnegativa stafylokocker, enterokocker eller Candida.

Ett läkemedel som hämmar den inflammatoriska reaktionen har sannolikt bättre effekt i den förstnämnda gruppen än i den sista, i vilken ett sådant läkemedel närmast torde vara kontraindicerat. Indelning i primär, sekundär och tertiär sepsis har föreslagits för dessa olika typer av sepsis, men ännu ej vunnit internationell acceptans.

Arbete för att bättre karakterisera dessa patientgrupps inflammatoriska

Medicinsk kommentar är Läkartidningens forum för signerade medicinska ledare. Merparten av dessa är beställda av redaktionen, och vi välkomnar förslag om aktuella frågor som bör tas upp i denna form. Vi vill där även fånga in och belysa aktuella medicinska rön presenterade annorstädes.

Finns något i din specialitet att kommentera? Ta kontakt med redaktionen innan du börjar skriva för att undvika dubbelarbete!



svar samt studier av betydelsen av det septiska tillståndets duration pågår för närvarande på flera håll. På sikt borde detta ge bättre kliniska prövningar och därmed öka möjligheten att få fram ett eller flera immunmodulerande medel med dokumenterad effekt.

Snart användbart i kliniken?

Begreppen SIRS, sepsis, svår sepsis och septisk chock betecknar allvarlighetsgraden hos den progredierande septiska processen, de har definierats och befunnits korrelera till mortalitet på ett sätt som inte visats för tidigare definitioner, och de används alltmer internationellt. Det finns därför skäl att överväga att använda dessa begrepp inte bara vid planering av studier på patienter med allvarliga infektionstillstånd, utan kanske så småningom även i kliniken.

Kriterierna för de olika stadierna anger vilka parametrar som är viktiga att följa, vilket torde kunna leda till bättre övervakning främst av patienter med SIRS och sepsis. Det förtjänar dock att påpekas att eftersom det rör sig om en process med kontinuerligt ökande allvarlighetsgrad är det i det individuella fallet inte de gränser som anges i Tabell I och II som är det viktigaste, utan förändringarna över tiden. Med bättre övervakning ökar möjligheterna till tidig diagnos och därmed bättre prognos även för patienter med svår sepsis och septisk chock.

Litteratur

1. Darville T, Giroir B, Jacobs R. The systemic inflammatory response (SIRS): Immunology and potential immunotherapy. *Infection* 1993; 21: 279-90.
2. Knaus WA, Sun X, Nyström PO, Wagner DP. Evaluations of definitions of sepsis. *Chest* 1992; 101: 1656-62.
3. Sjölin J. High-dose corticosteroid therapy in human septic shock: Has the jury reached a correct verdict? *Circ Shock* 1991; 35: 139-51.
4. Lynn WA, Cohen J. Adjunctive therapy for septic shock: a review of experimental approaches. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 143-58.
5. Fisher CJ, Dhainaut JF, Opal SM, Pribble JP, Balk RA, Slotman GJ et al. Recombinant human interleukin 1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome. *JAMA* 1994; 271: 1836-43.
6. Abraham W, Wunderink R, Silverman H, Perl TM, Nasraway S, Levy H et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor α in patients with sepsis syndrome: a randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *JAMA* 1995; 273: 934-41.
7. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA et al. The sepsis syndrome: a valid clinical entity. *Crit Care Med* 1989; 17: 389-93.

8. 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.
9. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): A prospective study. *JAMA* 1995; 273: 117-23.
10. Vincent JL. The »at risk« patient population. In: Sibbald WJ, Vincent JL, eds. *Clinical trials for the treatment of sepsis*. Berlin: Springer-Verlag, 1995: 13-34.
11. Knaus WA, Harrell FE, Fisher CJ, Wagner DP, Opal SM, Sadoff JC et al. The clinical evaluation of new drugs for sepsis: a prospective study design based on survival analysis. *JAMA* 1993; 270: 1233-41.
12. Ziegler EJ, Fisher CJ, Sprung CL, Straube RC, Sadoff JC, Foulke GE et al. Treatment of gram-negative bacteraemia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *New Engl J Med* 1991; 324: 429-36.
13. Greenman RL, Schein RMH, Martin MA, Wenzel RP, MacIntyre NR, Emmanuel G et al. A controlled clinical trial of E5 murine monoclonal IgM antibody to endotoxin in the treatment of gram-negative sepsis. *JAMA* 1991; 266: 1097-102.
14. The Veterans Administration Systemic Study Group. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med* 1987; 317: 659-65.
15. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA et al. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; 317: 653-8.

Riskabelt för litet foster bli för stor som vuxen

Enligt en undersökning av 1 333 svenska 50-åriga män finns det ett samband mellan hämmad fostertillväxt och förhöjt blodtryck i vuxen ålder. Särskilt högt blodtryck fick de män som hade låg födelsevikt men som blev över medellängd. Vid dessa förlösningar var placentavikten låg, vilket tyder på otillräcklig funktion.

I hela populationen, som bestod av individer födda efter 38–41 graviditetsveckor, motsvarade 1 000 g ökning i födelsevikt omkring 2 mm Hg lägre systoliskt och 1 mm lägre diastoliskt tryck. Fyra gånger större utslag noterades hos de fetaste, dvs den tredjedel som hade högst kroppsmasseindex.

Forskarna tror att fynden i varje fall delvis kan förklaras av metaboliska störningar i fosterlivet, sannolikt relaterade till insulinresistens.

En annan undersökning av samma kohort tyder på att hämmad fostertillväxt ökar risken också för icke-insulinberoende diabetes hos medelålders män. Det tycks vara särskilt farligt för dem som var magra vid födelsen att bli överviktiga.

Brittiska forskare har i en undersökning av 538 kvinnors kost kommit fram till att placentans och fostrets tillväxt hämmas vid stort intag av kolhydrater tidigt i graviditeten, särskilt om kvinnan senare äter proteinfattig kost. Detta skulle kunna öka barnets risk för kardiovaskulär sjukdom, men fynden är inte så säkra att det finns skäl att ändra kostråden för gravida.

BMJ 1996; 312: 401-14.

Plötslig hjärtdöd ökade vid jordbävning

Antalet plötsliga dödsfall som berodde på aterosklerotiska kardiovaskulära sjukdomar ökade kraftigt, till 24 per dygn, i samband med den kraftiga jordbävningen i Los Angeles-området den 17 januari 1994. Under veckan före katastrofen var motsvarande antal omkring 5, för att under den följande veckan sjunka till omkring 3 per dygn.

Två tredjedelar av infarktpatienterna dog eller hade symtom som bröstsmärtor redan under den första timmen efter jordbävningen. Endast tre av dödsfallen hade samband med fysisk ansträngning, de övriga kopplas samman med känslomässig stress.

N Eng J Med 1996; 334: 413-9, 438-44, 460-1.