

Jan Wernerman, professor, överläkare, anestesi- & intensivvårdskliniken, Huddinge Universitetssjukhus
(jan.wernerman@hs.se)

Bengt Gårdlund, docent, överläkare, infektionskliniken, Huddinge Universitetssjukhus, Stockholm

Anders Larsson, professor, överläkare, anestesi- & intensivvårdskliniken, Gentofte sjukhus, Köpenhamn

Stefan Lundin, docent, överläkare, anestesi- & intensivvårdskliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg, SFAls Intensivvårdsgrupp

Sten Rubertsson, docent, överläkare, anestesi- & intensivvårdskliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala, SFAls Intensivvårdsgrupp

Jan Sjölin, docent, överläkare, infektionskliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Septisk chock – ett sjukdomstillstånd med betydande förbättringspotential

Omhändertagande och terapi

II Den medicinska professionen måste kontinuerligt utvärdera behandlingsprinciper så att patienterna får adekvat behandling. Inom intensivvården är detta särskilt viktigt då vården både är kostsam och riskerar att utsätta patienterna för onödigt lidande. Nya behandlingsprinciper införs efter att ha utvärderats i kliniska studier, och gamla terapier som visats överksamma skall utrangeras som ett led i den kontinuerliga utvecklingen av sjukvården. Oproportionerligt mycket forskningsresurser avsätts för utveckling av nya läkemedel medan forskningen kring äldre läkemedel och icke-farmakologiska terapier, där vinstpotentialerna för industrin är mindre, oftast kommer i bakgrunden. Det finns en risk att effektiv behandling som inte backas upp av stora internationella multicenterstudier inte utnyttjas på rätt sätt. Även marknadsföringen för nya läkemedel kan i vissa fall bli mycket högljudd, och det är viktigt att nya terapier sätts in i sitt sammanhang av oberoende representanter för professionen.

Allvarligt tillstånd med hög mortalitet

Sepsis med dess allvarligaste form, septisk chock, är ett allvarligt sjukdomstillstånd med hög mortalitet. Trots tillgång till moderna antibiotika och välutrustade intensivvårdsavdelningar har mortaliteten fortsatt att vara hög. Denna mortalitet drabbar inte bara patienter med allvarliga underliggande sjukdomar eller hög ålder utan skördar offer även bland yngre vuxna och barn. Under den senaste tioårsperioden har ett antal studier med olika typer av immunmodulerande terapi genomförts utan att någon säker effekt på mortalitet kunnat demonstreras.

Under de senaste två åren har däremot ett flertal uppmuntrande studier med olika och delvis kompletterande angreppspunkter kunnat visa en reducerad mortalitet vid sepsis. Det är därför viktigt och angeläget att akutsjukvården utformar en samlad strategi för att nyttiggöra dessa landvinningar på ett effektivt sätt samt att företagsobundna behandlingsrekommendationer och rutiner utarbetas i nära samarbete mellan företrädare för intensivvården och infektionsspecialiteten.

SAMMANFATTAT

Behandlingen av septisk chock har kommit i blickpunkten genom ett antal intressanta undersökningar som publicerats under den senaste tvåårsperioden. Det finns skäl att tro att behandlingsresultaten avsevärt kan förbättras genom en ändamålsenlig organisation för att optimera och påskynda behandlingen av patienter med septisk chock.

Samtidigt har läkemedel lanserats med en mycket kraftfull marknadsföring, vilket gör det särskilt angeläget att rekommendationer och behandlingsrutiner utarbetas och föreslås av experter inom intensivvård och infektion, oberoende av läkemedelsindustrin.

I denna artikel beskrivs de studier som ligger till grund för den nya behandlingsoptimismen. De olika terapierna sätts in i ett sammanhang avseende såväl effekt som tempo i behandlingen, och en grund till upprättandet av ett sepsisteam på det enskilda sjukhuset föreslås.

Se även artikeln på sidan 2292 i detta nummer.

mendationer och rutiner utarbetas i nära samarbete mellan företrädare för intensivvården och infektionsspecialiteten.

Tidig volymsubstitution kan förändra mortaliteten

I en studie, tidigare refererad i Läkartidningen, visar Rivers och medarbetare att ett tidigt omhändertagande med aggressiv konventionell chockterapi kan förändra mortaliteten i sep-

sis relativt dramatiskt [1]. Uttrycket »gyllene timme« har myntats för att understryka att det finns ett intervall tidigt i förloppet där konventionell och relativt enkel terapi ofta kan förhindra utvecklingen av irreversibel chock. I Rivers studie gavs vätska i form av kristalloid och kolloid (samt erythrocytkoncentrat med målsättningen att upprätthålla en hematokrit på >30 procent) snabbt med början redan på akutmottagningen. Rivers använde centralvenös oxygenmättnad som terapimål, vilket är en avsevärt mer funktionell parameter än att enbart mäta exempelvis systoliskt blodtryck. Valet av centralvenös oxygenmättnad är också en pragmatisk lösning som ger en uppfattning om effektiv oxygentransport och oxygenutnyttjande utan att man behöver använda Swan-Ganzkateter. Det senare är kontroversiellt och avsevärt mer resurskrävande, vilket begränsar användningen. Att effektuera budskapet från Rivers studie är enkelt och billigt men kräver nytänkande i form av organisation. Sjukhusen måste organisera sina resurser så att tidig livräddande terapi kan ges utan fördröjning. En tillfällig koncentration av personella resurser kring varje patient med sepsis på akutmottagningen eller vårdavdelningen kommer att kunna rädda liv på samma sätt som en akut koncentration av kompetens kring traumapatienter har visats göra. Varje sjukhus bör upprätta en plan och ett behandlingsschema där resurser i form av medicinjour, infektionsjour, anestesijour och röntgenjour under en relativt kort tid fokuserar patienten och ser till att livräddande behandling ges.

Adekvat antibiotikabehandling ökar överlevnaden

Att välja adekvat empirisk antibiotikabehandling till patienter med sepsis, innan resultat från odlingar föreligger, har avgörande betydelse för överlevnaden. Denna kanske självklara sanning har bekräftats i flera kliniska kohortstudier. Fel, utebliven eller försenad antibiotikabehandling är några av de viktigaste oberoende riskfaktorerna för mortalitet i sepsis [2]. Det finns stöd för att träffsäkerheten i antibiotikavalet ökar med utbildning och erfarenhet i infektionsmedicin [3], och det är troligt att utbildningsinsatser för att höja kunskapen i antibiotikaanvändning vid sepsis på våra akutmottagningar och intensivvårdsavdelningar kan vara mycket kostnadseffektiva. Man skulle kunna överväga kvalitetskontrollsystem där antibiotikaval och tidsfördröjning i insättandet av antibiotika hos patienter med bakteriemi kontinuerligt utvärderas med återkoppling till ansvarig läkare. Om man inte har lyckats ordinera adekvat antibiotika till en patient med svår sepsis är det knappast meningsfullt att fundera på annan kostsam adjuvant terapi som – i jämförelse med antibiotikabehandlingen – endast marginellt bidrar till ökad överlevnad.

Steroidbehandling har omprövats

Under senare år har flera väldesignade studier visat på vinsten med steroidbehandling i de allvarligaste fallen. Steroiderna minskar den inducerbara NO-frisättningen, ökar kärlens känslighet för katekolaminer samt reducerar frisättning av proinflammatoriska cytokiner. Behandling av septisk chock med steroider i varierande dosering har varit en kontroversiell fråga i flera decennier. För 15 år sedan förkastades steroiderna som behandlingsalternativ sedan man i två större kliniska studier inte kunnat påvisa effekt. Den statistiska styrkan var emellertid liten, och i just dessa studier användes extremt höga doser. Denna suprafysiologiska dosering innebar att inflammatoriska symtom kunde kamoufleras, varvid risk för försenad diagnos och ökad mortalitet i sekundära infektioner uppstod.

Under senare år har studier med steroidbehandling mer fokuserat kring frågan huruvida binjuresvikt föreligger vid septisk chock eller ej. Frekvensen av en sådan har i olika undersökningar varierat från några få procent till 75 procent, främst beroende på skiftande definitioner, olika analysmetoder och

en stor intra- och interindividuell spridning. Kortisonbehandling har emellertid visat lovande resultat vid septisk chock i två små dubbelblinda randomiserade kliniska prövningar [4, 5]. En stor multicenterstudie av Annane och medarbetare har senare också bekräftat den gynnsamma effekten [6]. Doseringen i dessa studier är avsevärt lägre än tidigare och motsvarar i princip maximal binjureproduktion, dvs ca 200–300 mg per dygn till en vuxen patient. I Annanes studie gavs förutom lågdos hydrokortison även mineralkortikoiden fludrokortison. Samtliga studier visade att chockbilden snabbare kunde hävas och att vasopressorer tidigare kunde sättas ut hos de patienter som fått kortison än hos dem som inte fått det. I Annanes studier kunde dessutom en signifikant reduktion av mortaliteten påvisas. Hur en eventuell binjurebarkssvikt påverkar effekten av kortisonbehandling är för närvarande oklart. I studien av Annane och medarbetare fann man säkerställt resultat endast i den grupp som hade binjurebarkssvikt medan i studien av Bollaert och medarbetare endast patienter som efter kortikotropintest befunnits inte ha binjurebarkssvikt inkluderades. Ökad komplikationsrisk i form av sekundära infektioner, gastrointestinal blödning eller hyperglykemi har inte kunnat påvisas i någon av ovan nämnda tre studier.

Förutom frågan om huruvida behandlingseffekt är begränsad till patienter med binjuresvikt kvarstår andra frågor, t ex om den mortalitetsminskning som sågs hos dessa svårt sjuka patienter med en mortalitet i placebogruppen på över 60 procent även gäller för patienter med lindrigare sjukdomsbild. En ny multicenterstudie som även inkluderar lindrigare former av septisk chock och där kortisolanalyserna kommer att göras såväl på lokala som på ett centralt laboratorium har initierats. I avvaktan på resultatet från denna studie stödjer emellertid tillgängliga data avseende effekt och biverkningar ett användande av lågdos hydrokortison redan idag. Lågdos steroidbehandling bör rekommenderas till patienter med septisk chock som inte omedelbart förbättras med insatt terapi av antibiotika, volym och vasopressorer.

Protein C har visats ge sänkt mortalitet vid svår sepsis

Nyligen har rekombinant aktiverat protein C (APC) blivit tillgängligt för kliniskt bruk (Xigris). Detta innebär ett genombrott inom sepsisforskningen. En lång rad andra substanser som modulerar det inflammatoriska sepsisförsvaret har tidigare misslyckats med att visa ökad överlevnad vid svår sepsis i kliniska prövningar. För APC har dock visats en klinisk och statistiskt signifikant sänkning av mortaliteten vid svår sepsis [7]. Behandlingen innebär dock en risk för allvarliga blödningskomplikationer och bör bara användas till de svårast sjuka med chock och organsvikt där den positiva effekten är visad. Kontraindikationerna för användandet av APC som syftar till att minska risken för blödningsproblem bör respekteras. Tillgängliga data talar för att man utan att minska den terapeutiska effekten av APC kan vänta med behandling åtminstone 24 timmar från sepsisdebuten. Fördelar och risker med APC-behandling diskuteras mer ingående i anslutande artikel i detta nummer av Läkartidningen [8].

På marknaden finns även icke-aktiverat protein C registrerat på indikationen allvarlig medfödd protein C-brist (Ceptin). I litteraturen förekommer positiva resultat från fallbeskrivningar och icke-randomiserade studier av patienter med fulminant meningokocksepsis. Klinisk effekt har emellertid inte visats i någon randomiserad studie, och dessutom föreligger tvivel om i vad mån administrerat protein C verkligen aktiverats till APC vid denna allvarliga form av sepsis.

Plasmaferes och ultrafiltration har påtaglig effekt

Sedan lång tid tillbaka har hypotesen funnits att plasma hos patienter med svår sepsis innehåller faktorer som borde elimine-

ras, vilket kan ske genom ultrafiltration eller plasmaferes. Om samtidigt patientens egen plasma ersätts med donatorplasma kan en eventuell brist på faktorer tänkas motverkas. I en randomiserad studie har nu Busund och medarbetare visat att patienter med septisk chock som randomiserats till plasmaferes hade en näst intill signifikant lägre mortalitet än de som enbart erhölet konventionell behandling [9]. Litteraturen har tidigare endast bestått av icke-randomiserade studier med oftast positiva resultat i jämförelse med historiska kontroller. Parallellt med detta finns också rapporter om gynnsam effekt med sk högflödesultrafiltration, vilket eliminerar molekyler ur plasma med en molekylvikt mindre än 15 000–20 000 dalton, men här ges normalt inte plasma som ersättningslösning. Självklart leder en randomisering till plasmaferes eller högflödesultrafiltration till en intensivare aktivitet av läkare och sjuksköterskor runt patienten, vilket möjliggör att andra faktorer än randomiserad behandling kan ha påverkat resultatet. Större randomiserade studier saknas fortfarande, men behandlingsresultaten i de publicerade materialen är klart intressanta. Även här anger författarna att det gäller att starta behandlingen snarast för att effekten ska kunna säkerställas. För denna typ av behandling krävs en fokusering av personalresurser kring patienten under en längre tid. Emellertid är det knappast svårt att försvara detta om man har en påtaglig effekt på mortaliteten.

Andra behandlingsstrategier vid tertiär sepsis

De hittills diskuterade behandlingsstrategierna gäller insättande av behandling under första dygnet av en progredierande svår sepsis eller septisk chock. Beträffande tertiär sepsis, dvs nosokomial sepsis, torde erfarenheterna med tidig och optimal vätske- och vasopressorterapi samt behandling av miss-tänkt binjurebarksvikt också kunna användas med hopp om goda resultat medan behandling med aktiverat protein C eller plasmaferes däremot inte har någon plats i terapiarsenalen.

Blodsockerkontroll enkel terapi utan biverkningar

I en annan mycket uppmärksam studie på respiratorbehandlade intensivvårdspatienter har man funnit att noggrann blodsockerkontroll förhindrar uppkomst av sekundär sepsis och reducerar mortaliteten [10]. Även detta förefaller vara en terapi som är enkel och billig och som saknar allvarliga biverkningar, varför den har fått ett kraftigt genomslag även om den publicerade dokumentationen hittills främst omfattar patienter som genomgått elektiv öppen hjärtkirurgi.

Tidsförloppet av stor vikt

Som beskrevs inledningsvis finns idag ett antal kompletterande behandlingar som tillsammans gör att mortaliteten vid sepsis kan sänkas. Behandlingarna bör inte ges urskillningslöst, utan en god organisation med tidiga behandlingsscheman i relation till sjukhusets resurser bör snarast skapas överallt. En koncentration av personal och resurser kring patienter med sepsis är nödvändig. Riskpatienter kan identifieras med hjälp av SIRS-kriterierna samt lågt blodtryck och/eller högt laktat. SIRS (systemic inflammatory response syndrome) definieras av temperatur (<36°C eller >38°C), pulsfrekvens (>90 slag/minut), andningsfrekvens (>20 andetag/minut) samt LPK (<4 eller >12 109/l). Behandling med vätska, antibiotika och eventuella vasopressorer bör inledas snarast efter det att relevanta odlingar är tagna. Koncentrationen av personella resurser bör göra att ingen onödig tidsspilla uppstår. Det är även önskvärt att patienten utrustas med central venkateter och i många fall även artärnål och urinkateter. Att enligt Rivers exempel använda centralvenös oxygenmättnad som ett dynamiskt mått på framgången i återupplivning kan visa sig vara klokt. Här får dock det enskilda sjukhuset bestämma sig för en strategi som passar organisation och kompetens lokalt. I de fall där patienten trots

optimering med vätska, antibiotika och vasopressor inte kan stabiliseras bör lågdos hydrokortison övervägas. Ett sådant beslut bör kunna tas inom några timmar efter behandlingens början. För de patienter som trots detta försämras bör behandling med aktiverat protein C övervägas. I de fall där detta inte är aktuellt kan högflödesultrafiltration eller plasmaferes prövas.

Sepsisteam för optimalt omhändertagande

Tyngdpunkten i denna framställning ligger i att understryka vikten av att skapa en optimal organisation kring patienter med sepsis och septisk chock. Utbildning av olika personal-kategorier bör ske så att alla kan känna igen dessa patienter. Detta är nödvändigt för att kunna aktivera en optimal organisation kring den septiska patienten. Erfarenheter av traumaomhändertagande finns av »medical emergency teams« på flera håll i världen [11] och genom ATLS i Sverige. Om patientens belägenhet inte blir korrekt diagnostiserad kan ibland den »gyllene timmen« missas, och tillståndet hinner förvärras innan effektiv behandling sätts in. Generellt sett gäller att behandling med vätskor, såväl kristalloider som kolloider, vasoaktiva och inotropa farmaka, lågdos hydrokortison är billig och förhållandevis ofarlig, samt att envar doktor inom akutmedicin bör besitta tillräcklig kompetens. Användning av högre doser vasoaktiva och inotropa farmaka, aktiverat protein C, ultrafiltration eller plasmaferes kräver normalt sett tillgång till större kompetens och intensivvårdsavdelning. Det enskilda sjukhuset bör snarast försöka ge riktlinjer för när ett »sepsisalarm« skall utlösas, liksom försöka utarbeta ett tids-schema över hur den akuta sepsisbehandlingen bör läggas upp. Här lämnas inga konkreta förslag i dessa frågor, men diskussioner på nationell nivå bör också komma till stånd.

Internationell kampanj för ökad kunskap

För att öka kunskaperna om septisk chock och de förbättrade behandlingsmöjligheterna hos all sjukvårdspersonal och även hos allmänheten har en internationell informationskampanj, »Surviving sepsis campaign«, startats. Initiativtagare är de europeiska och nordamerikanska intensivvårdsorganisationerna (ESICM och SCCM) samt International Sepsis Forum, och kampanjen sponsras av läkemedelsindustrin. Kampanjen syftar till att förbättra kunskapen samt uppmuntra till en förbättrad organisation kring patienter med sepsis och till att de behandlingsinstrument vi har använts på rätt sätt. Dyra och potentiellt effektiva farmaka som kan ges senare i förloppet kan aldrig vara en ursäkt för att slarva med effektiv behandling tidigt i förloppet. Det är vidare viktigt att fortlöpande utvärdera de behandlingsstrategier som tillämpas. Behandlingseffekter uppnådda i kontrollerade studier måste fortsätta att utvärderas i klinisk praxis. Det är essentiellt att vi i Sverige får kunskap om sjukdomspanoramat vad gäller sepsis och septisk chock under svenska förhållanden. Det finns anledning att tro att panoramat i exempelvis Sverige skiljer sig från det som rapporterats från andra länder. Rapporter av stickprovskaraktär, exempelvis den sk SOAP-studien (en incidensstudie över sepsispatienter inom intensivvården i Europa, som ännu inte publicerats), visar tydligt att så kan vara fallet. Inom ramen för det skandinaviska nätverket för intensivvårdsstudier, SCCTG, kommer inom kort en sådan kartläggning att ske.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

1. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic chock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
2. Zaidi M, Sifuentes-Osornio J, Lilia Rolón A, Vázquez G, Rosado R,

- Sánchez M, et al. Inadequate therapy and antibiotic resistance. Risk factors for mortality in the intensive care unit. *Arch Med Res* 2002;33:290-4.
3. Byl B, Clevenbergh P, Jacobs F, Struelens MJ, Zech F, Kentos A, 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.
 4. Briegel J, Forst H, Haller M, Schelling G, Kilger E, Kuprat G, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized, double-blind single-center study. *Crit Care Med* 1999;27:723-32.
 5. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998;26:645-50.
 6. Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Kochanek JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-71.
 7. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
 8. Gårdlund B, Sjölin J. Aktiverat protein C – ett nytt skott i sepsisbehandlingen. *Läkartidningen* 2003;100:2292-6.
 9. Busund R, Koukline V, Utrobin U, Nedashkovsky E. Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. *Intens Care Med* 2002;28:1434-9.
 10. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
 11. Parr MJ, Hadfield JH, Flabouris A, Bishop G, Hillman K. The Medical Emergency Team: 12 month analysis of reasons for activation, immediate outcome and not-for-resuscitation orders. *Resuscitation* 2001;50:39-44.

SUMMARY

Septic shock – a condition with great potential for improvement. Management and therapy

Jan Wernerman, Bengt Gårdlund, Anders Larsson, Stefan Lundin, Sten Rubertsson, Jan Sjölin

Läkartidningen 2003;100:2288-91

There is a recent focus upon treatment of septic shock, related to the publication of a number of interesting studies during the last two years. These studies indicate that patient outcome can be improved, provided care is organized so as to optimize and expedite initial treatment of the patient in septic shock. In parallel, new drugs have been launched using rather aggressive marketing, which calls for recommendations and advice from professional experts who are independent of the pharmaceutical industry. This article reviews the studies that have engendered a new optimism in the treatment of septic shock. These »new« therapies are presented in a total context with a temporal perspective. It is suggested that emergency sepsis teams be instituted at hospitals.

Correspondence: Jan Wernerman, Dept of Anesthesiology & Intensive Care, Huddinge Universitetssjukhus, SE-141 86 Stockholm, Sweden