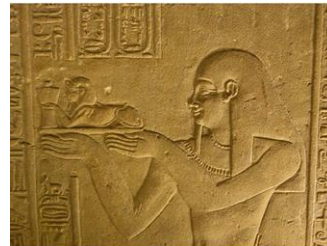


# Hva er sepsis, hvordan gjenkjenner vi det og hvordan skal det behandles

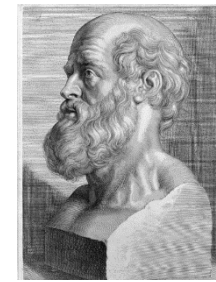
Jan-Erik Berdal MD.PhD  
Infeksjonsmedisinsk avdeling  
Ahus

# Sepsis historikk

- I motsetning til eksempelvis pest og kolera er ikke sepsis en veldefinert tilstand i medisinsk litteratur fra antikken frem til vår tid
- «Fenomenet sepsis» likevel erkjent allerede i tidlige egyptisk medisinske skrifter.
  - Tidsrelasjonen mellom sår og tilkomst av feber var velkjent.
  - Sammenhengen mellom lokal inflammasjon og sekundær systemisk involvering var også kjent.
- Mikrober var ikke kjent, men erkjent at tarmen inneholdt et farlig materiale «*ukhedu*» som via blodbanen kunne forgifte hele kroppen.



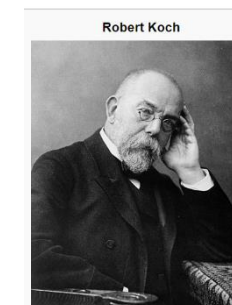
# Homer i Iliaden ; *Sepo* : «jeg råtner»



- Hippokrates
  - Sepsis
  - Pepsis



- 1834 første gang i fransk medisinsk leksikon (førbakteriologisk tid) : «forråtnelse»
- Med Robert Koch oppdagelse av bakterier og «germ theory»
  - Sepsis= alvorlig infeksjon
  - Sepsis, septicemia, pyemia (puss i blod), sapremia (forgiftning forårsaket bakterielle forråtnelses prosesser)



# 1900 tallet.....

- Erkjennelsen av at klinisk bilde ved sepsis sees ved ikke infeksjøs tilstander:
  - Multitraume
  - Isjemi
  - Store blødninger
  - Pankreatitt
- 1960 tallet, Edward Franck utvikler første behandlingstrategier for septisk sjokk.
- 1991 Første sepsiskonferanse drevet av behov for konsensus av definisjonen av sepsis, «SIRS» kriterier utviklet
- 2001 andre sepsiskonferanse for ytterligere definere diagnostiske kriterier
  - Utvidet listen over symptomer og tegn ved sepsis men ellers ikke funnet evidens for å endre definisjonen sepsis fra 1991
  - presisert at SIRS er utviklet som et sepsis forskningsverktøy for ensartet inklusjon av pasienter i kliniske sepsis studier, ikke som et sepsisometer

# Ny sepsis definisjon

- **Sepsis** er en livstruende organdysfunksjon utløst av en dysregulert vertsrespons på Infeksjon.
- Det som skiller **sepsis** fra **infeksjon** er etablert organdysfunksjon
- **Klinisk sepsis kriterier** er organdysfunksjon definert som en økning  $\geq 2$  poeng i “Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) skår”

# Begrepet «alvorlig sepsis» er forlatt. Kun sepsis eller septisk sjokk

Septisk sjokk som begrep beholdes og reserveres til pasienter:

Som trenger vasopressor for å holde MAP (middelarterietrykk)  $\geq 65$  mm Hg, og

Som fortsatt har s-laktat  $> 2$  mmol/l etter initial væskeresucitering

Sepsis er et syndrom. Det har ulike faser og ulike biologiske forløp over tid som avhenger av så vel medfødte og utviklede vertsfaktorer (kirurgi, medikamentell behandling, m.m.), som mikrobefaktorer.



# Hva er en organdysfunksjon?

**Tabell 2: Sequential Organ Failure Assessment Score\***

		SCORE				
		0	1	2	3	4
Organsystem						
Respirasjon						
	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (kPa)	>53,3	<53,3	<40	<26,7 <sup>a</sup>	<13,3 <sup>a</sup>
Koagulasjon						
	trombocytall (x10 <sup>3</sup> /μl)	≥150	<150	<100	<50	<20
Hepatisk						
	bilirubin (μM)	<20	20-32	33-101	102-204	>204
Sirkulatorisk						
	MAP (mm Hg)	>70	<70	DA < 5 DB	DA 5,1-15 A≤0,10 N≥0,10	DA >15 A>0,10 NA>0,10
Sentral-nervesystem						
	Glasgow koma skala (15/15)	15	13-14	10-12	6-9	<6
Nyrer						
	kreatinin (μM)	110	110-170	171-299	300-400	>440
	urinproduksjon (mL/døgn)				<500	<200

Klinisk sepsis kriterier er organdysfunksjon definert som en økning ≥ 2 poeng i “Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) skår”

# SOFA skår lite praktisk, derfor forenklet SOFA skår: qSOFA

## Tabell 1: Quick SOFA (qSOFA)

KLINISK INFEKSJON OG MINST 2 AV  
KRITERIENE:

- Respirasjonsfrekvens  $\geq 22$
- Endret mental status
- Systolisk blodtrykk  $\leq 100$  mm Hg



# Skåringsssystemer og sepsis

- qSOFA kritisert for manglende sensitivitet, og grove målinger (Måle endring i GCS fra 12-10? RF 22 og ikke 21 ? BT 101 og ikke 100 ?)
- SIRS mer sensitivt men mindre spesifikt, krever blodprøver
- NEWS mer sensitivt og mer spesifikt, krever flere målinger
- Ingen av skåringsystemene «måler sepsis» men organdysfunksjon

## ORIGINAL ARTICLE

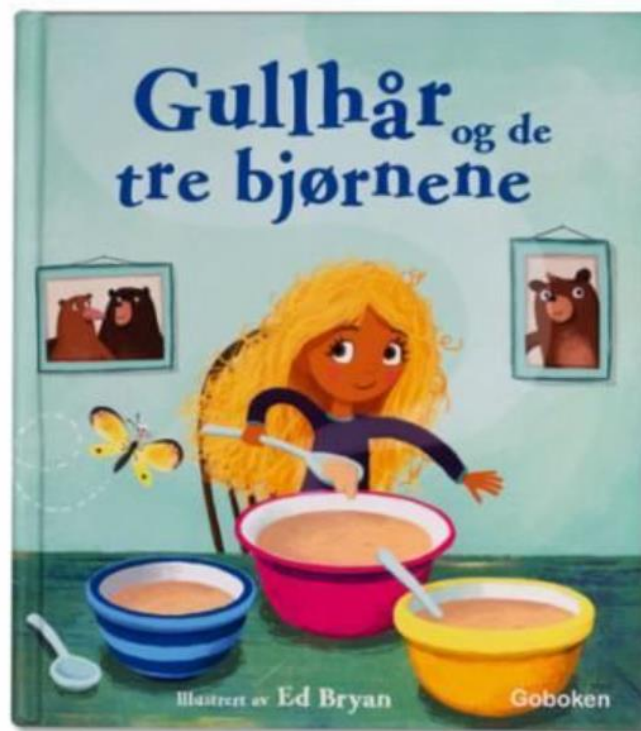
### Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment, Systemic Inflammatory Response Syndrome, and Early Warning Scores for Detecting Clinical Deterioration in Infected Patients outside the Intensive Care Unit

Matthew M. Churpek<sup>1,2</sup>, Ashley Snyder<sup>1</sup>, Xuan Han<sup>1</sup>, Sarah Sokol<sup>3</sup>, Natasha Pettit<sup>3</sup>, Michael D. Howell<sup>1,2</sup>, and Dana P. Edelson<sup>1,2</sup>

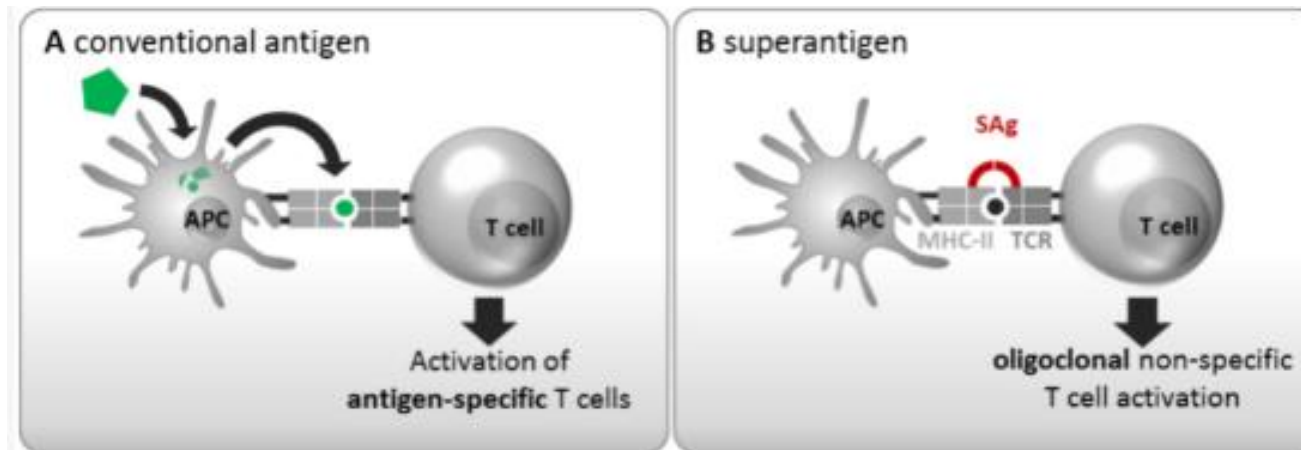
<sup>1</sup>Department of Medicine, <sup>2</sup>Center for Healthcare Delivery Science and Innovation, and <sup>3</sup>Department of Pharmacy, University of Chicago, Chicago, Illinois

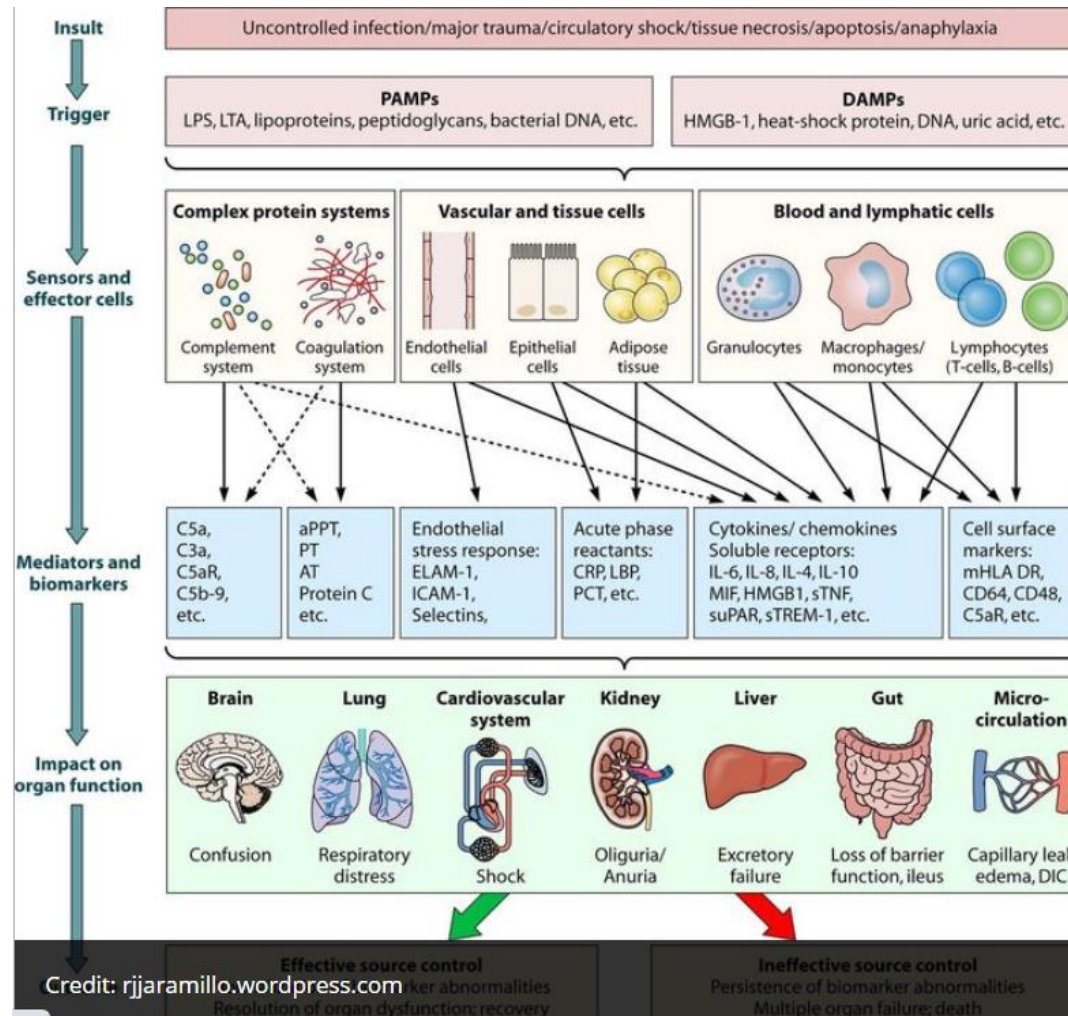


Ikke for varmt, ikke for kalt men akkurat passe.....  
Ikke for stor ikke for liten men akkurat passe.....  
Ikke for hard ikke for myk men akkurat passe.....



# Noen ganger blir det ekstremt dysregulert: Super-antigener og toksisk sjokk syndrom





Credit: [rjjaramillo.wordpress.com](http://rjjaramillo.wordpress.com)

# Hvorfor så stort fokus på å oppdage sepsis tidlig ?

- Dynamisk prosess, prognosen forverres jo lenger tilstanden står ubehandlet.
- Enkelte studier finner økning av mortalitet for hver time forsinket antibiotika.
- Potensiell reversibel prosess, sepsis dødsfall som «unødvendig».
- Kan ha subtil presentasjon, særlig initialt, stor variasjon i klinisk presentasjon, progresjonshastighet og forløp.
- Systematikk i anamnese undersøkelse og observasjoner kan bedre oppdagelse av sepsis.

# Prevalence, Underlying Causes, and Preventability of Sepsis-Associated Mortality in US Acute Care Hospitals

Chanu Rhee, MD, MPH<sup>1,2</sup>; Travis M. Jones, PharmD<sup>3</sup>; Yasir Hamad, MD<sup>4</sup>; [et al](#)

» [Author Affiliations](#) | [Article Information](#)

*JAMA Netw Open.* 2019;2(2):e187571. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.7571

## Conclusions

Sepsis was present in more than half of hospitalizations ending in death or terminal discharge to hospice in this cohort of patients from 6 US hospitals, and was the immediate cause of death in most of these cases. However, most underlying causes of death were associated with severe chronic comorbidities. One in 8 sepsis-associated deaths was potentially preventable through better hospital-based care, but only 1 in 25 sepsis-associated deaths was judged definitely or moderately preventable. Our findings do not diminish the importance of trying to prevent as many

# Hva slag typer sepsis har vi ?

- Primær sepsis:
  - Bakterier, virus , sopp inn direkte i blodbanen uten åpenbart primær fokus
  - Eks; meningokokk, streptokokk, S.aureus sepsis
  
- Sekundær sepsis:
  - Primært infeksjonsfokus men systemisk inflammasjon via mikrobe utsæd eller inflammatoriske mediatorer (f.eks cytokiner.)
  - Eks: Urosepsis, pulmonal sepsis, abdominal sepsis, nekrotiserende fascieitt



## Hvilke mikrober finner vi i blodkulturer ved sepsis...

**TABLE 24.** Number of blood culture isolates in 2018, proportion of all isolates, and proportion of isolates excluding possible skin contaminants (coagulase negative staphylococci, *Micrococcus* spp., *Bacillus* spp., *Corynebacterium* spp. and *Cutibacterium* spp.) 2014-2018. The table is based on data from the information systems of all laboratories in Norway.

Species	No. of isolates 2018	% of all isolates					% of all isolates excluding skin flora				
		2014	2015	2016	2017	2018	2014	2015	2016	2017	2018
<i>Staphylococcus aureus</i>	2,040	11.0	11.1	10.5	10.1	11.1	14.2	14.4	13.6	13.1	14.2
Coagulase negative staphylococci	3,586	20.4	21.1	20.7	20.9	19.5	-	-	-	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	604	3.6	3.2	3.4	2.7	3.3	4.6	4.2	4.4	3.6	4.2
<i>Streptococcus pyogenes</i>	215	1.1	1.3	1.1	1.2	1.2	1.4	1.7	1.4	1.5	1.5
<i>Streptococcus agalactiae</i>	271	1.6	1.7	1.6	1.4	1.5	2.0	2.2	2.1	1.8	1.9
Beta-haemolytic streptococci group C and G	360	1.2	1.5	1.3	1.5	2.0	1.6	2.0	1.7	2.0	2.5
Viridans- and non-haemolytic streptococci	927	4.6	4.6	5.0	5.5	5.1	5.9	6.0	6.5	7.2	6.4
<i>Enterococcus faecalis</i>	631	3.8	3.1	3.6	3.6	3.4	5.0	4.0	4.6	4.7	4.4
<i>Enterococcus faecium</i>	212	1.6	1.4	1.4	1.4	1.2	2.1	1.8	1.9	1.9	1.5
Other Gram-positive aerobic and facultative anaerobic bacteria	570	3.5	3.6	3.3	3.5	3.1	2.0	2.3	2.3	2.2	2.0
<i>Escherichia coli</i>	4,697	24.4	24.8	24.9	24.9	25.5	31.5	32.4	32.2	32.2	32.6
<i>Klebsiella</i> spp.	1,253	7.0	6.9	7.1	7.0	6.8	9.0	9.1	9.2	9.1	8.7
<i>Enterobacter</i> spp.	342	1.9	1.7	1.7	1.9	1.9	2.5	2.3	2.2	2.4	2.4
<i>Proteus</i> spp.	290	1.6	1.6	1.6	1.5	1.6	2.1	2.1	2.1	2.0	2.0
Other <i>Enterobacteriaceae</i>	625	2.2	1.8	1.8	2.3	3.4	2.9	2.3	2.3	3.0	4.3
<i>Pseudomonas</i> spp.	304	1.8	1.7	1.6	1.4	1.7	2.3	2.2	2.0	1.8	2.1
Other Gram-negative aerobic and facultative anaerobic bacteria	185	2.0	2.1	2.4	2.0	1.0	2.6	2.7	3.0	2.6	1.3
<i>Bacteroides</i> spp.	352	2.2	2.2	1.9	2.3	1.9	2.9	2.8	2.4	2.9	2.4
Other anaerobic bacteria	679	3.1	3.2	3.8	3.7	3.7	3.6	3.7	4.4	4.4	4.2
Yeasts	200	1.4	1.4	1.3	1.2	1.1	1.8	1.8	1.7	1.6	1.4
<b>Total</b>	<b>18,343</b>	<b>100.0</b>	<b>100.0</b>	<b>100.0</b>	<b>100.0</b>	<b>100.0</b>	<b>100.0</b>	<b>100.0</b>	<b>100.0</b>	<b>100.0</b>	<b>100.0</b>

# Hvilken tegn skal vi se etter ?

- Feber, frostanfall, (obs også hypotermi dårligere prognose)
  - Takykardi > 90 (1 grad temp stigning øker puls m / 10 slag /min, er det misforhold temp/puls?)
  - Hypotensjon
  - Takypnoe (qSOFA: 22 uspesifisert infeksjonslokalisasjon; CRB-65: 30 pneumoni)
  - Sløret sensorium
  - Munntørrhet, tørste
  - Evt hudblødninger petecchier/ecchymoser
  - Diaré, kvalme/brekninger
- 
- Let etter primærfokus i luftveier / urinveier / abdomen / hud / CNS

# Hvilken diagnostikk må vi gjøre?

- Sikre mikrobiologisk diagnostikk
- Blodkultur x 1-(2)
- Øvrig relevante kulturer; urin, abscessinnhold, spinalvæske, per-operative prøver
- Blodkultur og urin bør som hovedregel kunne sikres før 1 dose antibiotika.
- Øvrige materiale for mikrobiologisk diagnostikk som spinalvæske, abscessinnhold, per-operative prøver, tilstrebes tatt før antibiotika men skal ikke forsinke terapi.
- Klinisk kjemiske prøver på inflammasjon og organ dysfunksjon
  - CRP, Hb, Lpk, Trc, Kreat, ALAT, bilirubin , Na, K
- Sikre diagnostikk av evt drenerbare/kirurgiske foci:
  - Obstruksjon urin/galleveier?
  - Drenerbare abscesser?
  - Emphyem?
  - Peritonitt?

# Hva er prinsippene for behandling av sepsis ?

- Stoppe mikrobe formering:
  - Antibiotika, antimykotika, antiviralia
- Understøtte / gjenopprette sviktende organfunksjon
- Identifisere og eliminere fokus:
  - Tarmperforasjon? Hull må tettes
  - Tarmisjemi? Sirkulasjon må gjenoprettes
  - Abscesser subkutane, indre (empyem) ? Må dreneres
  - Devitalisert, ikke sirkulert vev (nekrotiserende fascieitt, vått gangren)? Må fjernes.
  - Tette avløp (urinveier/ galleveier)? Må åpnes/ avledning skapes
- *Holy grail*: Stoppe/ gjenopprette dysregulert immunrespons:
  - Ikke manglet forsøk, dessverre ingen fremskritt....

# Hva er organstøttende behandling?

- Sirkulasjon:
  - Væske (Ringer 30 ml/Kg)
  - Pressor noradrenalin, adrenalin
- Respirasjon:
  - O2 tilførsel
  - Nesegrime, maske, high-flow, NIV, invasiv ventilasjon
- Nyre: intermitterende / kontinuerlig dialyse
- 1 organ, 2 organ, 3 organ svikt → prognose 1↓, 2 ↓↓, 3 ↓↓↓

# Hva er prinsippene for empirisk antibiotikabehandling

## Mikrobe relatert hensyn

- Sannsynlig kilde ?
- Sannsynlig mikrobe ?
- Resistensproblematikk ?
  - Nasjonale forhold
  - Lokale (eget sykehus)
  - Knyttet til enkelt pasienter
    - Koloniseringsstatus
    - Behandlingshistorikk
    - Reise

# Prinsipper for empirisk AB

## Pasient relaterte hensyn

- Akuttmottak, sengepost, intensiv ?
- Alvorlighetsgrad, tid/råd til å komme med initial behandling?
- Immunsuppresjon: (hematologisk) cancer, transplantert, langvarig steroid
- Organskade, nyre, leversvikt
- Allergi / intoleranse
- Retningslinjer:
  - Nasjonale
  - Lokale
  - Fagspesifikke
  - Forpliktende, rådgivende?

# Tidlig adekvat AB v/ alvorlig infeksjoner, spiller det noen rolle ?

- Kreger: (G- bakteremi):
  - mortalitet inadekvat AB: 42%
  - adekvat AB: 17%
- Ibrahim: ICU pasienter:
  - mortalitet inadekvat AB : 61,9%
  - adekvat AB: 28,4%
- Valles CA sepsis: Uavhengige prediktorer for død:
  - Apache > 15 OR 2.42
  - Septisk sjokk OR 3,22
  - Inadekvat AB OR 4,11

• Kreger BE. Gram negative bacteremia. Re- evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. Am J Med 1980; 68:344-55. Ibrahim EH et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. Chest 2000; 118: 146-55. Valles J et al. Community-acquired bloodstream infection in Critically ill adult patients. Impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. Chest 2003; 123: 1615-1624



# Empirisk regimer

- Benzylpenicillin + aminoglykosid
- 3 generasjon cefalosporiner (+/- metronidazol)
- Bredspektrert penicillin
  - Piperacillin /tazobactam: Tazocin
- Karbapenem
  - Meropenem, Imipenem, Ertapenem

## Take home.....

- Sepsis er definert som en livstruende organdysfunksjon utløst av en dysregulert vertsrespons på Infeksjon. Sepsis er et syndrom, med ulike faser og ulike biologiske forløp over tid som avhenger av så vel medfødte og utviklede vertsfaktorer (kirurgi, medikamentell behandling, m.m.), som mikrobefaktorer.
- Sepsis kan mistenkes ved hjelp av skåringssystemer som NEWS og qSOFA og har gjenkjennelige kliniske tegn og symptomer som takykardi, hypotensjon, konfusjon, feber
- Tidlig erkjennelse og behandling bedrer overlevelse.
- Behandlingen består i å
  - 1) eliminere kilden for sepsis med kirurgi og drenasje om mulig,
  - 2) adekvat antibiotika terapi
  - 3) organstøttende behandling, først og fremst sirkulasjonstøtte med væske og pressor om nødvendig, og respirasjonsstøtte med O2 og ventilasjonsstøtte om nødvendig.