

Sepsis – nya definitioner och kriterier föreslås

HÖJD ALLVARLIGHETSGRAD TILL »LIVSHOTANDE ORGANSVIKT«, POÄNGSYSTEMET SOFA ÄR UTGÅNGSPUNKT FÖR BEDÖMNING

Europeiska intensivvårdssällskapet (ESICM) och dess amerikanska motsvarighet (SCCM) presenterade nyligen en uppdaterad definition av syndromet sepsis hos vuxna (Sepsis-3) [1]. Tidigare diagnoskriterier har omvärderats och retrospektivt validerats i flera stora patientdatabaser. Konsensudokumentet, publicerat i tidskriften JAMA, har framtagits av en arbetsgrupp bestående av 19 experter inom intensivvård, infektionssjukdomar, kirurgi och lungmedicin.



Benjamin Flam, ST-läkare
● benjamin.flam@karolinska.se



Anders Oldner, professor, överläkare; båda ANOPIVA-kliniken Solna, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

förhöjd hjärtfrekvens men i övrigt opåverkat allmäntillstånd, kan kategoriseras som septisk (överdiagnostik). Då den immunkompetentes inflammationsvar får anses fysiologiskt adaptivt och adekvat, har definitionen i detta avseende begränsad validitet. Likaledes kan tillståndet hos en svårt sjuk infekterad patient med multipel organsvikt och väsentlig mortalitetsrisk undgå att klassificeras som sepsis på grund av frånvaro av flera SIRS-kriterier (underdiagnostik) [4, 5].

Vid handläggning av patienter, i synnerhet inom intensivvården, är det många gånger svårt att avgöra infektionens roll i uppkomsten av SIRS, som är vanligt och sannolikt ofta multifaktoriellt (såsom till följd av trauma, kirurgi, brännskada, ischemi/reperfusion, pankreatit och/eller infektion) [6, 7].

Ny definition och nya kriterier

Sepsis definieras nu i stället som livshotande organsvikt orsakad av ett stort systemiskt infektionssvar [1] eller enkelt uttryckt: »infection + badness» [Mervyn Singer, London, pers medd; 2015]. Terminologin har ändrats och begreppet »svår sepsis» har spelat ut sin roll när allvarlighetsgraden hos grundsyndromet har höjts. Organsvikt specificeras enligt det för svensk intensivvård välbekanta poängsystemet Sequential (sepsis-related) organ failure assessment (SOFA) (Tabell 1). Poängsystemet graderar funktionsnedsättning i sex olika organsystem genom kliniska och laboratoriemässiga parametrar med gränser framtagna i konsensus. Högre värden är associerade med ökad mortalitet [8]. En akut ökning med ≥ 2 poäng till följd av misstänkt infektion föreslås representera organdysfunktion och därmed sepsis [1]. Infektionsbegreppet definieras dock inte.

Med hjälp av en amerikansk kohort av misstänkt infekterade sjukhusvårdade patienter (n = 148 907) undersöktes hur väl ett antal befintliga poäng- och kriteriesystem överensstämmer med varandra

FAKTA 1. »Quick SOFA«-kriterier

- Glasgow coma scale-poäng <15
- Systoliskt blodtryck ≤ 100 mm Hg
- Andningsfrekvens ≥ 22 /minut

och korrelerar till kliniskt relevanta utfall (sjukhusmortalitet och intensivvård ≥ 3 dagar) [9]. ≥ 2 SOFA-poäng återspeglade hos denna population en sjukhusmortalitet på omkring 10 procent [9], vilket man framhåller är högre än vid ST-höjningsinfarkt [1]. För såväl intensivvårdade som icke-intensivvårdade patienter med misstänkt infektion hade SOFA-graderingen högre prediktiv validitet än SIRS-kriterierna [9]. Resultaten bekräftades i ytterligare fyra amerikanska och europeiska databaser.

Förenklad screening med »quick SOFA«

För att underlätta klinisk bedömning prehospitalt, på akutmottagningar och vårdavdelningar (där flertalet av klassificeringssystemets variabler ofta är okända) utvecklade författarna »quick SOFA«-kriterier (qSOFA) (Fakta 1) [9]. I en multivariat logistisk regressionsmodell kunde man urskilja tre enkla kliniska parametrar (medvetandegrad, blodtryck och andningsfrekvens), som om åtminstone två av dem var derangerade hade prediktiv validitet motsvarande komplett SOFA-skattning hos icke-intensivvårdade patienter. Tillägg av förhöjt serumlaktatvärde stärkte inte prediktionsmodellen nämnvärt, men man önskar i sammanhanget ändå poängtera att mätning kan vara av värde för att indikera allvarlig akut sjukdom och vägleda terapi [10].

Med stöd av qSOFA bedöms förmodat infekterade patienter med risk för lång IVA-vårdtid och död snabbt kunna identifieras.

Septisk chock – komplex syndrombild

Septisk chock har tidigare beskrivits som ett tillstånd av akut cirkulatorisk svikt [3], men i realiteten rör det sig om en mer komplex syndrombild. Septisk chock definieras nu av författarna som en undergrupp av sepsis i vilken cirkulatoriska och

Åldrade kriterier med uppenbara brister

Den första nordamerikanska, konsensusbaserade sepsisdefinitionen utkom 1992 [2]. Syftet var att bringa struktur till ett vildvuxet ämnesfält. Begreppen »svår sepsis» och »septisk chock» etablerades. Definitionen tog avstamp i ett systeminflammatoriskt infektionssvar (systemic inflammatory response syndrome [SIRS]), där de mer avancerade stadierna inbegrep organdysfunktion/hypoperfusion/hypotension respektive vätskerefaktär hypotension i tillägg. Ytterligare diagnostiska kriterier tillkom vid en konferens decenniet senare [3], men definitionen förblev oförändrad.

I sepsislitteraturen ses en relativt stor spridning i rapporterade incidens- och mortalitetstal. Troligen kan detta i hög grad förklaras av avsaknad av en stringent definition. En patient som till följd av lindrig viros har lägggradig feber och lätt

HUVUDBUDSKAP

- Nya definitioner av och kriterier för sepsis och septisk chock har föreslagits.
- Allvarlighetsgraden har höjts, och sepsis syndromet definieras nu som livshotande organsvikt orsakad av ett stort systemiskt svar på infektion.
- Kriterierna har förenklats något, men begränsningar kvarstår.

metabola förändringar är tillräckligt uttalade för att innebära påtagligt ökad mortalitet [1]. Således har man även här kopplat tillståndet till ett potentiellt dödligt utfall och därutöver inkluderat den metabola komponenten i definitionen.

En metaanalys av tidigare observationsstudier låg till grund för en konsensusdiskussion. Tre viktiga variabler identifierades: hypotension, förhöjt serumlaktatvärde och vasopressorbehandling [11]. Dessa variabler testades sedan, ensamma och i kombination, i en subpopulation i Surviving sepsis campaigns register (n = 18 840). Vätskeresusciterade patienter med behov av vasopressorterapi för att upprätthålla ett medelartärtryck på ≥ 65 mm Hg och med ett laktatvärde på > 2 mmol/l hade signifikant högst justerad dödlighet, 42,3 procent (95 procents konfidensintervall [KI]: 41,2–43,3 procent), vid jämförelse med andra variabler och kombinationer. Kriterierna validerades också mot två andra databaser (n = 5 984 respektive 54 135).

Konsensus kring tydliga definitioner av »adekvat vätskebehandling« och »behov av vasopressorterapi« saknas fortfarande.

Nya möjligheter, nygamla utmaningar

Sepsis är ett livshotande tillstånd med organdysfunktion till följd av ett skadligt systemiskt svar på infektion. De föreslagna definitionerna av sepsis och septisk chock skiljer dem tydligare från okomplicerade infektioner. Kriterierna har underbyggts vetenskapligt, även om bevisgraden kan diskuteras.

Diagnoserna är fortsatt dikotoma, vilket ger goda förutsättningar för forskning och hälsoekonomisk styrning, men kan begränsa klinisk tillämplighet, eftersom sjukdomsprocesser ofta utgör kontinuum utan klara brytpunkter. En fördel med Sepsis-3 är att man anammat det etablerade poängsystemet SOFA och inte, som tidigare, utnyttjar en separat gradering av organsvikt. Förenklade och innehållsvaliderade bedside-kriterier har framtagits för screening.

De nya kriterierna har dock betydande begränsningar:

- Specificiteten för infektion är fortsatt låg. Liksom för SIRS-kriterierna gäller att SOFA- och qSOFA-variablerna kan påverkas vid en rad andra tillstånd. Såväl ökning som utebliven minskning av SOFA-poäng kan hos kritiskt sjuka intensivvårdspatienter ha flera orsaker. Vissa variabler kan påverkas kraftigt av infektionsfokus (t ex kan medvetande-

TABELL 1. Sequential (sepsis-related) organ failure assessment (SOFA). (FiO₂: inandad syrgasfraktion; MAP: medelartärtryck; PaO₂: partialtryck av syrgas i arteriellt blod; GCS = Glasgow coma scale.) Efter Vincent JL, et al [8].

Variabel	SOFA-poäng			
	1	2	3	4
● Andning: PaO ₂ /FiO ₂ , kPa	≤53,3	≤39,9	≤26,6 med andningsstöd	≤13,3 med andningsstöd
● Koagulation: trombocyter, × 10 ⁹ /l	<150	<100	<50	<20
● Lever: bilirubin, μmol/l	20–32	33–101	102–204	>204
● Kardiovaskulärt: hypotension	MAP <70 mm Hg	Dopamin ≤5 ¹ eller dobutamin ²	Dopamin 5,1–15 ¹ eller adrenalin ≤0,1 ¹ eller noradrenalin ≤0,1 ¹	Dopamin >15 ¹ eller adrenalin >0,1 ¹ eller noradrenalin >0,1 ¹
● Centrala nervsystemet: GCS-poäng	13–14	10–12	6–9	<6
● Njure: kreatinin, μmol/l diures, ml/dygn	110–170 och ≥500	171–299 och ≥500	300–440 eller <500	>440 eller <200

¹ Dosering angiven i μg/kg/min, administrerat under ≥1 timme.

² Oavsett dos.

grad sjunka vid encefalit utan sepsis, och okomplicerad influensa ger ofta takypné). Somliga SIRS-kriterier, såsom feber och leukocytos, kommer alltså att vara värdefulla för infektionsdiagnostik.

- SOFA visade sig bara vara marginellt bättre än utdömda SIRS-kriterier för intensivvårdspatienter (area under kurvan 0,74 [95 procents KI: 0,73–0,76] respektive 0,64 [95 procents KI: 0,62–0,66]) [9]. Bägge verktygen hade låg prediktiv validitet på vårdavdelningar; SOFA sannolikt på grund av bortfall [9]. Därför rekommenderas att där tillämpa qSOFA, som dock inte ingår i själva sepsisdefinitionen [1].
- Med qSOFA riskeras konkurrens med redan etablerade system för allvarlighetsbedömning (t ex National early warning score [NEWS]).
- Hur förändrade kriterier kommer att påverka handläggningen av våra svårt sjuka patienter är oklart. Ställningstagande till intensifierad monitorering och behandling måste tas även i frånvaro av poängsystem. Den prediktiva validiteten av enbart klinisk bedömning har inte undersökts.
- Uppställda kriterier är retrospektivt validerade, främst på amerikanska material. Det återstår att reproducera resultaten i prospektiva studier på andra patientpopulationer, kanske i synnerhet i utvecklingsländer, för att definitionen ska få globalt genomslag.
- Flera medicinska föreningar har av olika skäl avböjt att stödja Sepsis-3. Utan bred förankring lär klinisk implementering bli vanskelig.
- Definitionerna innebär i grunden en skärpning av kriterierna för sepsis, som i stort motsvarar dem för »svår sepsis«.

Vad innebär detta för incidens-, prevalens- och mortalitetsciffror och tolkning av resultat från tidigare och pågående studier inom området?

Sepsissyndromet är i grunden heterogent, svåravgränsat och dynamiskt och låter sig, trots 25 års tappra försök, svårligen definieras och bestämmas utifrån kriterier. ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: Läkartidningen. 2016;113:DY3A

REFERENSER

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801-10.
2. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101:1644-55.
3. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al; International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003;29:530-8.
4. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med*. 2015;372:1629-38.
5. Gille-Johnson F, Hansson KE, Gårdlund B. Severe sepsis and systemic inflammatory response syndrome in emergency department patients with suspected severe infection. *Scand J Infect Dis*. 2013;45:186-93.
6. Sprung CL, Sakr Y, Vincent JL, et al. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence In Acutely Ill Patients (SOAP) study. *Intensive Care Med*. 2006;32:421-7.
7. Churpek MM, Zdravcevic FJ, Winslow C, et al. Incidence and prognostic value of the systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunctions in ward patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192:958-64.
8. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on »sepsis-related problems« of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*. 1998;26:1793-800.
9. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:762-74.
10. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med*. 2014;371:2309-19.
11. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:775-87.