
Vad är en septisk infektion?

VILLE VALTONEN

Definitionen på sepsis har förändrats. Positiv blododling och ett högt CRP-värde, vilket tidigare har använts för att diagnostisera svåra infektioner, är inte tillräckligt känsliga tester. Delvis därför har man övergått till att använda SIRS-kriterierna, som återspeglar kraftigt inflammationssvar i samband med en infektion. Enligt den nya definitionen finns det betydligt fler patienter med SIRS-sepsis i Finland, uppskattningsvis cirka 50 000 fall om året, än de cirka 8 500 blododlingspositiva fall av sepsis som nu för tiden konstateras årligen. Oberoende av vilken definition på sepsis man använder, utgör tidigt insatt antimikrobiell läkemedelsbehandling och effektiv stödterapi fortfarande grunden för sepsisbehandling vid sidan av adekvat kirurgisk behandling.

Inledning

Det är svårt att exakt definiera en septisk infektion. Tidigare betydde sepsis, eller blodförgiftning, en svår allmäninfektion som sprids med blodomloppet och som ger ett positivt blododlingsresultat. Speciellt i utländsk medicinsk litteratur avser man nu för tiden med sepsis ett syndrom där ett kraftigt inflammationssvar förekommer i samband med en infektion (SIRS = systemic inflammatory response syndrome). Denna nya definition på SIRS-sepsis publicerades första gången i början av 1990-talet på initiativ av intensivvårdsläkare (1). Den preciseras vid ett konsensusmöte i början av 2000-talet, men huvudprinciperna förblev oförändrade (2). I de nordiska länderna och utanför intensivvårdsläkarnas krets har begreppet SIRS-sepsis slagit igenom långsamt, och många läkare anser fortfarande att enbart en blododlingspositiv infektion med svåra symtom är septisk.

Nu för tiden är blododling dock för okänsligt som enda test i sepsisdiagnostiken. Det finns många orsaker till det. För det första behandlas en betydande del av sjukhuspatienterna och av de patienter som remitteras

till sjukhus från den öppna vården med antimikrobiella läkemedel när blododlingen görs. Det försvårar sepsisdiagnostiken genom att andelen positiva blododlingsresultat minskar. Till exempel får cirka hälften av patienterna på Mejlans sjukhus antimikrobiell behandling antingen profylaktiskt eller mot en misstänkt eller säkerställd infektion. På intensivvårdsavdelningarna ges nästan alla patienter antimikrobiella läkemedel i något skede av vården. För det andra kan mikrober genom förmedling av toxiner ge en allvarlig inflammationsreaktion utan att mikroben någonsin har befunnit sig i blodomloppet. Ett kraftigt inflammationssvar kan också bero på kroppens egen immunologiska inflammationsreaktion mot mikrobiella och andra främmande antigener. Blododlingen är också ett mycket okänsligt test vid svåra men lokala infektioner, till exempel pneumoni.

Av ovannämnda orsaker presenterade främst amerikanska intensivvårdsläkare de nya kriterierna på SIRS-sepsis (Tabell I). Om två eller flera kriterier uppfylls i samband med en infektion, kan man ställa diagnosen sepsis. Hos en patient med feber (över 38 grader) som till exempel har takykardi (mer än 90 slag/minut) uppfylls kriterierna på sepsis i samband med en infektion. Infektionen behöver inte vara mikrobiologiskt verifierad, utan det räcker med en klinisk eller radiologisk misstanke. Sålunda kan många pneumonipatient eller hjärtinsufficienspatient vars tillstånd har försämrats av en respiratorisk infektion uppfylla kriterierna på SIRS-sepsis. Man har uppskattat att SIRS-sepsissyndromet

FÖRFATTAREN

Professor **Ville Valtonen** är överläkare vid HUCS, verksamhetsområdet invärtesmedicin, Kliniken för infektionssjukdomar.

Tabell I.
Kriterier för diagnosen SIRS-SEPSIS

-
- feber (över 38 eller under 36 grader Celsius)
 - takykardi (mer än 90 slag i minuten)
 - takypné (mer än 20 andetag i minuten eller $\text{PaCO}_2 < 4,3 \text{ kPa}$)
 - antalet leukocyter i blodet överstiger 12 eller understiger 4, eller > 10 procent stavkärniga granulocyter vid differentialräkningen
-

SIRS = systemic inflammatory response syndrome

Två eller flera av dessa kriterier positiva i samband med infektion = sepsis

är fem till sju gånger så vanligt som blododlingspositiv sepsis. Denna siffra beror dock i hög grad på patientmaterialet och på hur stor del av patienterna som får antimikrobiell läkemedelsbehandling när blododlingen tas. Till exempel på en intensivvårdsavdelning, där största delen av patienterna behandlas med antimikrobiella läkemedel, kan det finnas mer än tio gånger så många patienter med SIRS-sepsis som blododlingspositiva sepsispatienter.

Den finländska jourhavande läkaren börjar i allmänhet misstänka sepsis när patientens feber överstiger 38 grader och CRP-värdet i serum är mer än 100 mg/l. CRP-testet är dock problematiskt vid sepsisdiagnostik. För det första kan en patient med fulminant meningokocksepsis i värsta fall avlida inom några timmar efter symptomdebuten, medan CRP-värdet i allmänhet inte stiger förrän efter 12 timmar. Också hos patienter med granulocytopeni och feber är CRP-värdet för okänt för att man ska kunna ställa diagnosen septisk infektion. Behandling med bredspektriga antimikrobiella läkemedel påbörjas nu för tiden hos dessa patienter redan några timmar efter det att febern stigit, och CRP-värdet är i detta skede normalt hos en tredjedel av patienterna (3). Om man inte genast sätter in den antimikrobiella läkemedelsbehandlingen och väntar på att CRP skall stiga eller att blododlingen skall bli positiv, stiger mortaliteten till mer än 20 procent. Om däremot en effektiv antimikrobiell läkemedelsbehandling inleds inom ett par timmar efter feberdebuten hos patienter med granulocytopeni är mortaliteten cirka tre procent (3).

Man påträffar kraftiga inflammationssvar som uppfyller SIRS-kriterierna också hos andra patientgrupper än infektionspatienterna.

Till exempel många patienter med vaskulit, trauma eller alkoholbetingad nekrotiserande pankreatit uppfyller lätt SIRS-kriterierna också när de inte har någon påvisbar infektion. Å andra sidan får dessa patienter lätt sekundära infektioner, varvid man kan ställa diagnosen SIRS-sepsis också hos dem.

I denna artikel dryftas frågan om hur vanlig sepsis är enligt den nya definitionen, samt om de nya sepsiskriterierna förändrar behandlingen eller dess intensitet i första skedet.

Sepsis prevalens och mortalitet

I tabellerna II och III visas antalet blododlingspositiva fall av sepsis och de vanligaste alstrarna i Finland under de senaste åren. Man känner inte till exakt hur många fall av SIRS-sepsis det finns i Finland, men det har uppskattats att antalet är flera gånger större än antalet blododlingspositiva fall. Det förekommer cirka 8 500 fall av blododlingspositiv sepsis om året, och det har uppskattats att motsvarande antal SIRS-sepsis är 50 000. I Finland görs det blododlingar på sammanlagt cirka 100 000 patienter om året, vilket sannolikt återspeglar antalet patienter hos vilka sepsis misstänks. Antalet fall av svår sepsis ("severe sepsis") i Finland har uppskattats till cirka 15 000 om året (4). Som diagnostiskt kriterium för svår sepsis använder man funktionsstörning i minst ett organsystem hos en patient som uppfyller kriterierna för SIRS-sepsis. Till exempel en högfibril och takykardisk sårinfektionspatient som utvecklar oliguri uppfyller definitionen på svår sepsis oberoende av blododlingsresultatet.

Mortaliteten för blododlingspositiva sepsispatienter beror på många faktorer, som hur svår en underliggande sjukdom är, vilken

mikrob som är orsaken och hur effektiv behandlingen är, men den är i medeltal 15-20 procent inom en månad efter en positiv blododling (5). Prognosen för blododlingspositiva sepsispatienter har förbättrats i Finland under de senaste årtiondena (5). Det verkar inte ha någon betydelse för mortaliteten om blododlingen är positiv eller negativ hos patienter som fyller kriterierna för SIRS-sepsis, utan båda formerna är lika dödliga (6).

Grundprinciperna för behandling av sepsis

Grundprinciperna för behandling av sepsis är desamma oavsett om man tillämpar kriterierna för SIRS-sepsis eller det gamla kriteriet positiv blododling. Utgångspunkten för sepsisbehandling är en tidigt insatt effektiv antimikrobiell läkemedelsbehandling. Om man på jourområdet efter det att blododlingen har tagits väljer ett antimikrobiellt läkemedel som *in vitro* har effekt på den förorsakande mikroben, är mortaliteten under en månad cirka 15-20 procent för blododlingspositiva patienter. Men om man väljer ett ineffektivt läkemedel eller inte alls sätter in antimikrobiell behandling är motsvarande mortalitet cirka 60-70 procent (5). Mortaliteten är densamma för blododlingsnegativa patienter beroende på hur intensiv den antimikrobiella behandlingen är och på organskadornas antal och art (6). Det verkar alltså löna sig att sätta in bredspektrig antimikrobiell läkemedelsbehandling också hos patienter med nekrotiserande pankreatit och hos feberpatienter med granulocytopeni, redan innan andra symtom eller fynd på infektion uppkommer (3, 7). Profylaktisk antimikrobiell läkemedelsbehandling hos granulocytopena patienter minskar signifikant antalet episoder med feber eller positiv blododling, men den minskar inte den totala dödligheten jämfört med behandling som sätts in genast när febern stiger (8). Därför har man i Finland inte på bred front gått in för profylaktisk antimikrobiell läkemedelsbehandling hos granulocytopena patienter, eftersom man är rädd för att sådan behandling skulle ge problem med läkemedelsresistens.

Behandling av sepsis är också annat än administration av antimikrobiella läkemedel. Tidigt inledd aggressiv vätskebehandling, stöd med inotropa läkemedel och vid behov korrigering av anemi med erytrocyter har signifikant minskat dödligheten hos patienter med SIRS-sepsis (9). Denna så kallade

Tabell II.
Antal blododlingspositiva septiska infektioner i Finland vissa år

ÅR	ANTAL
1995	5 291
2000	7 067
2004	8 573

Folkhälsoinstitutet 2005

Tabell III.
De vanligaste förorsakarna av blododlingspositiva septiska infektioner i Finland år 2004

MIKROB	ANTAL
Escherichia coli	2 223
Staphylococcus aureus	1 057
Koagulasnegativa stafylokocker	1 030
Pneumokocker	743
Enterokocker	458

Folkhälsoinstitutet 2005

tidiga aggressiva målinriktade behandling är kostnadseffektiv. Man behövde behandla bara sex patienter för att rädda ett liv. Det är också viktigt att komma ihåg betydelsen av adekvat kirurgisk behandling insatt vid rätt tid vid behandlingen av sepsispatienter.

Att förebygga sepsis

Man kan minska antalet septiska infektioner på många sätt. De viktigaste metoderna är vaccinationer, antimikrobiell läkemedelsprofylax vid operationer, ändamålsenlig sjukhushygien och i tid insatt antimikrobiell

läkemedelsbehandling också vid lindriga infektioner som obehandlade progredierar och utvecklas till allvarliga infektioner.

Av de vaccinationer som är aktuella i dag är influensa- och pneumokockvaccinationerna de viktigaste för att förebygga septiska infektioner. Vaccination mot influensa verkar minska den totala dödligheten hos gamla människor med mer än 40 procent under året efter vaccinationen, i första hand genom lägre dödlighet i pneumoni och kardiovaskulära sjukdomar (10). Det nya konjugatvaccinet mot pneumokocker har klart minskat antalet invasiva pneumokockinfektioner, och överraskande nog har det också minskat förekomsten av penicillinresistenta pneumokocker (11).

Antimikrobiell läkemedelsprofylax i samband med vissa operationer har signifikant minskat infektionsrisken liksom även operationsmortaliteten. Utan sådan profylax skulle modern kirurgi inte vara möjlig (12). Profylax med antimikrobiella läkemedel är bara en metod att minska antalet sjukhusinfektioner. Adekvat sjukhushygien har synnerligen märkbart minskat risken för sjukhusinfektioner och också för septiska infektioner.

Statiner kan vara en ny lösning för att minska antalet septiska infektioner. I en stor kanadensisk undersökning förekom det 19 procent färre septiska infektioner hos dem som fick statiner än hos kontrollpersonerna; statinerna verkade även förbättra patientens prognos speciellt vid blododlingspositiva infektioner (13). Statinernas gynnsamma effekt vid prevention och behandling av septiska infektioner var inte beroende av kolesterolnivån, utan mekanismen är troligen deras antiinflammatoriska verkan.

Prof. Ville Valtonen
HUCS Invärtesmedicin
Kliniken för infektionssjukdomar
PB 348
00029 HNS
ville.valtonen@hus.fi

Referenser

1. American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864–874.
2. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al.: International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250–56.
3. Riikonen P: Fever and neutropenia in children with cancer. Doktorsavhandling, Helsingfors universitet 1993.
4. Ruokonen E och Pettilä V: Kuinka pitää sepsisotilas hengissä? *Duodecim* 2005; 121:127–128.
5. Kuikka A: Factors associated with the outcome of bacteremia during twenty years (1976 -1996). Doktorsavhandling, Helsingfors universitet 1999.
6. Rangel-Fausto MS, Pittet D, Costigan M, et al.: The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *JAMA* 1995; 273:117–123.
7. Sainio V, Kempainen E, Puolakkainen P, et al.: Early antibiotic treatment in acute necrotising pancreatitis. *Lancet* 1995;346:663–666.
8. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al.: Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *NEJM* 2005; 353:977–987.
9. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al.: Early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *NEJM* 2001; 345:1368–77.
10. Jefferson T, Rivetti D, Rivetti A, Rudin M, Di Pietrantonj C, Demicheli V: Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. *Lancet* 2005; 366:1165–74.
11. Musher DM: Pneumococcal vaccine – direct and indirect (“herd”) effects. *NEJM* 2006;354:1522–4.
12. Talbot TR ja Kaiser AB: Postoperative infections and antimicrobial prophylaxis. I boken: Principles and practice of infectious diseases (red. GL Mandell, JE Bennett, R Dolin). 6 upplagan, ss. 3533–47, 2005 Elsevier, Philadelphia, USA.
13. Hackam DG, Mamdani M, Li P, Redelmeier DA: Statins and sepsis in patients with cardiovascular disease: a population-based cohort analysis. *Lancet* 2006;367:413–418.