

Rev. 0112 2017

Dansk Selskab for Infektionsmedicin Rekommandationer for initial behandling af sepsis og septisk shock (Sepsis-3).

Sammenlignet med selskabets forrige sepsis-retningslinje omfatter de vigtigste ændringer definitionen af sepsis:

I de aktuelle retningslinjer udgår begrebet alvorlig sepsis.

Sepsis defineres som:

Mistænkt infektion + organpåvirkning

Det anbefales nu at identificere patienter med mulig sepsis ved blandt andet at anvende "qSOFA-score", SIRS kriterierne anvendes ikke længere.

Ved vurdering af organpåvirkning anbefales det at anvende "SOFA-score".

Endvidere har forhøjet laktat nu en mere fremtrædende plads.

Definitionen af septisk shock er:

Fortsat hæmodynamisk påvirkning (Systolisk BT < 90 mmHg)/behov for vasopressor behandling og s-laktat > 2 mmol/L, trods adækvat volumenterapi.

For uddybende information, se venligst side 7.

Definition:

Sepsis er en livstruende tilstand karakteriseret ved svær organpåvirkning på grund af et dysreguleret respons på infektion. Rettidig diagnosticering og behandling af sepsis er afgørende for prognosen.

1. Målgruppe

Disse rekommandationer retter sig mod voksne patienter indlagt med mistænkt infektion uden kendt immunsuppression med sepsis identificeret ved:

1. Mistænkt infektion
- +
2. Organpåvirkning vurderet ved stigning i SOFA/SEPSIS score på ≥ 2 fra baseline

Dansk Selskab for infektionsmedicin har valgt at udarbejde en modificeret sequential organ failure assessment (SOFA) score, som vurderes at være mere brugbar ved vurdering af patienter der ikke er indlagt på intensiv afdeling.

SEPSIS score (Modificeret efter SOFA score)

ORGAN *	0 point	1 point	2 point	3 point	4 point
CNS Glasgow Coma Scale	15	13-14	10-12	6-9	<6
Lunger PaO ₂ (kPa)	$\geq 10,7^{**}$	$< 10,7^{**}$	$< 8,0^{**}$	Respirations understøttende behandling***	Respirations understøttende behandling***
Kredsløb Systolisk Blodtryk (mmHg)	> 100	≤ 100	Vasopressor behandling***	Vasopressor behandling***	Vasopressor behandling***
Lever Bilirubin ($\mu\text{mol/L}$)	< 20	20-32	33-101	102-204	> 204
Nyre Kreatinin ($\mu\text{mol/L}$)	< 110	111-170	171-299	300-440	> 440
Koagulation Thrombocytal ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20

* Hvis udgangsværdier er ukendt, antages baseline SOFA score at være 0.

** Beregnet ud fra atmosfærisk luft.

*** Se evt. SOFA score for intensiv patienter.

Til hurtig identifikation af patienter i særlig risiko for kompliceret forløb før der foreligger svar på blodprøver, anvendes bedside-testen qSOFA:

qSOFA score (quick SOFA score)

- Systolisk BT ≤ 100 mmHg (1 point)
- Respirations frekvens ≥ 22 /min (1 point)
- Ændret mentalstatus (1 point)

Patienter med tegn på infektion uden organpåvirkning behandles målrettet mod formodet fokus/agens.

Hvis der er organpåvirkning har patienten sepsis og skal behandles som sådan. Ved qSOFA score ≥ 2 er der særlig risiko for kompliceret forløb i form af langvarigt ophold på intensiv eller død under indlæggelse

2. Rådgivning

Sepsis patienter skal konfereres på bagvagt-niveau. Ved tvivlsspørgsmål kan nærmeste infektionsmedicinske afdeling kontaktes.

3. Initial behandling

Inden for den første time skal der straks:

- Foretages bloddyrknings og andre relevante dyrkninger.
- Udredes for infektionsfokus
- Undersøges for organsvigt
- Påbegyndes antibiotisk behandling.
- Påbegyndes i.v volumenterapi.
- Indledes monitorering.

Ad udredning for infektionsfokus:

Omhyggelig anamnese vedr. eksposition inkl. rejse-anamnese, symptomer og evt. antibiotika behandling før indlæggelse.

Grundig objektiv undersøgelse med henblik på foci og behov for undersøgelser.

Der skal **altid** foretages:

- Bloddyrkning og Arteriepunktur inkl. laktat.
- Urinstix og dyrkning.
- Rtg. af thorax.

Afhængig af klinisk mistanke udføres eventuelt:

- Lumbalpunktur.
- Mikrobiologisk diagnostik af ekspektorat/trakealsug.
- Podning/punkturer fra ansamlinger, sår eller lignende.
- Ultralyd af abdomen.
- Gynækologisk undersøgelse.

Undersøgelser i øvrigt:

- Hæmoglobin, leukocytter, differentialtælling, CRP.
- Trombocytter, koag.faktor II+VII+X, APTT.
- Levertal, nyretal, blodsukker, amylase.
- ved mistanke om DIC: suppleres med DIC-prøver efter lokale anbefalinger.

Ad initial antibiotisk behandling:

Inden der gives 1. dosis antibiotika, foretages som minimum blodtrykning.

Ved sepsis og **kendt /sandsynligt fokus** (f.eks. pneumoni, urinvejsinfektion) vælges antibiotisk behandling i henhold til lokale/regionale instrukser for dette.

Ved Sepsis med **ukendt fokus** anbefales indledende antibiotisk behandling:

Ampicillin 2 g hver 6. time iv + gentamicin 5 mg/kg hver 24. time iv - dog max 500 mg

Metronidazol 500 mg hver 8. time iv. kan evt. tillægges

eller

Piperacillin/tazobactam 4,0/0,5 g hver 6. time iv.

Ved penicillinallergi erstattes ampicillin med cefuroxim (1,5 g hver 8. time iv.) og piperacillin/tazobactam med cefuroxim (1,5 g hver 8. time iv.) + gentamicin (dosis som anført ovenfor).

Ved septisk shock og **kendt/sandsynligt fokus** (f.eks. pneumoni, urinvejsinfektion) vælges antibiotisk behandling i henhold til lokale/regionale instrukser for dette.

Ved Septisk shock med **ukendt fokus** anbefales indledende antibiotisk behandling:
Piperacillin/tazobactam 4,0/0,5 g hver 6. time iv.

Ved pencillinallergi: Meropenem 2 g hver 8. time iv.

Ved udlandsrejse indenfor 3 mdr. skal risiko for infektion med antibiotikaresistent mikroorganisme vurderes. Kontakt nærmeste infektionsmedicinske afdeling for rådgivning.

Den antibiotiske behandling skal hurtigst muligt afstemmes ud fra fokus og mikrobiologiske fund, med anvendelse af så smalspektret antibiotisk behandling som muligt.

Initial antibiotika behandling skal revurderes efter 24 timer.

Gentamicin vejledning

Gentamicin doseres med 5mg/kg hver 24. time og gives oftest i maks. 3 dage. Efter resistenssvar skiftes til anden dækkende behandling.

Dosis reduceres ved nedsat nyrefunktion og ved nedsat nyrefunktion (GFR<45ml/min) frarådes yderligere gentamicin ud over 1. dosis. Behandlingen styres her ud over efter serum/plasmakoncentration af gentamicin allerede efter 2. dosis.

Ampicillin må, i disse tilfælde, ikke gives som monoterapi og der skal i så fald skiftes til Piperacillin/tazobactam som ovenfor anført.

Ad volumenterapi:

Ved hæmodynamisk påvirkning og mistanke om hypovolæmi med systolisk BT \leq 100 mmHg eller laktat $>$ 2 mmol/skal der straks indledes volumenterapi:

Krystalloid: Minimum 30 ml/kg isoton NaCl / Ringer-laktat som infusion over de første 3 timer.

Herefter isoton NaCl eller Ringer-laktat afhængig af effekt (se effekt mål).

Ved septisk shock (fortsat hæmodynamisk påvirkning efter indledende volumenterapi med systolisk BT $<$ 90 mmHg og s-laktat $>$ 2 mmol/L) skal intensiv straks kontaktes med henblik på vurdering af behov for vasopressor behandling og anden intensiv terapi.

Ad. Monitorering:

Patienten skal observeres med følgende (minimum):

Hvert 15. minut:

- Blodtryk
- Puls
- Respirationsfrekvens
- Perifer saturation

Hver time:

- Timediurese
- A-punktur inkl. laktat
- Bevidsthedsniveau (f.eks. GCS-scoring)

Efter 1 time: Status vurdering, plan for behandling og observationsniveau samt behov for kontakt til intensiv afdeling. Gentaget klinisk vurdering foretages minimum hver time indtil stabilisering.

4. Effekt mål:

Bedring af organsvigt herunder:

- Systolisk BT > 100 mmHg.
- Normalisering af metabolisk acidose (BE -2 til +2).
- Laktat $\leq 2,0$ mmol/l.
- PaO₂ > 9 kPa, saturation >92 %.
- Bedring i den cerebral tilstand
- Timediurese > 0,5 ml/kg/time.

5. Kontakt til intensiv

Intensiv afdeling skal kontaktes med henblik på vurdering af patienten til vasopressor behandling / overflytning ved:

- septisk shock.
- forværring i den kliniske tilstand
- faldende PaO₂ / saturation.
- faldende pH/ stigende laktat.

Sepsis definition og identifikation

Sepsis er et syndrom og ikke en veldefineret sygdom. Der er ingen perfekte kriterier for definition af syndromet. Kriterier for sepsis og SIRS (systemisk inflammatorisk respons syndrom) er baseret på ekspertgruppe konsensus og blev først defineret i 1991. Sepsis guidelines er sidenhen modificeret (2004, 2008 og 2012)^I.

Tidlig identifikation af patienter med risiko for sepsis er vigtig. SIRS kriterierne anvendes til at udvælge patienter med høj risiko for progression til sepsis og defineres som mindst to af følgende: Temperatur >38.3 eller <36.0; Puls > 90/min; Respirationsfrekvens >20/min eller PaCO₂ <4.3 kPa; Leukocytter >12 eller <4. Adskillige lignende kliniske scoringssystemer kan anvendes (bl.a. EWS- eller TOKS-baseret). SIRS kriterierne er imidlertid problematiske. Kriterierne er uspecifikke og har ofte lav sensitivitet. Mange andre sygdomme og tilstande kan medføre feber, leukocytose og takykardi uden infektion og sepsis. SIRS kriterier kan i tilfælde af svær sepsis være negative i op til 20%^{II}.

Ud fra retrospektiv analyse af ekstensive kliniske databaser foreslog en konsensus ekspertgruppe nye sepsis kriterier (SEPSIS-3) i 2016. Quick SOFA (qSOFA) og SOFA scores indføres som screening og kliniske kriterier for sepsis. Begrebet "alvorlig sepsis" udgår og "septisk shock" defineres som vasopressor krævende tilstand pga. vedvarende hypotension og laktatforhøjelse trods adækvat volumenterapi^{III, IV}.

qSOFA scoring er hurtig og enkelt, parakliniske kriterier indgår ikke. Om end qSOFA nok har bedre validitet end SIRS, har qSOFA også svagheder og er blevet kritiseret. Der er ingen guld standard for definition af syndromet sepsis. qSOFA er baseret på sofistikeret retrospektiv analyse af heterogene databaser og definitioner af sepsis, ofte med manglende variable som f.eks laktat og er ikke prospektivt valideret.

Sepsis/ alvorlig infektion skal identificeres, udredes og behandles hurtigt. Scorings systemerne kan ikke anvendes isoleret. I praksis er erfaren klinisk vurdering afgørende. Hvor det er enkelt at identificere sepsis hos den højfebrile patient med takykardi og begyndende hypotension, er vurdering af fund som f.eks. bleghed, cyanose, perifer kontraktion, hudmarmorering og begyndende bevidsthedspåvirkning afgørende^V.

Da ingen kriterier er perfekte til tidlig identifikation af sepsis, understreger Dansk Selskab for Infektionsmedicin sepsis-retningslinjer vigtigheden af kliniske tegn hos den formodede inficerede patient. Tidlig måling af laktat er vigtig. Ingen scoringssystemer, indbefattet qSOFA, kan stå alene.

I Kempker JA, Martin GS. The Changing Epidemiology and Definitions of Sepsis. Clin Chest Med 2016; 37: 165–79.

II Vincent J, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Viewpoint Sepsis definitions : time for change. Lancet 2013; 381: 774–5.

III 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.

IV 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.

V Freitag A, Constanti M, O'Flynn N, Faust SN, Guideline Development Group. Suspected sepsis: summary of NICE guidance. BMJ 2016; 354: i4030.

Referencer:

Assessment of Clinical Criteria for Sepsis For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) Seymour et al. JAMA. 2016;315(8):762-774.

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) M Shankar-Hari et al. JAMA. 2016;315(8):775-787

The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) M Singer et al. JAMA. 2016;315(8):801-810.

Surviving Sepsis Campaign Responds to Sepsis-3, March 2016

Trail of Early, Goal-Directed Resuscitation for septic shock. NEJM 2015; 372:1301.

The ARISE Investigators et al. Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock. Mouncey et al. NEJM 2014;371:1496.

The ProCESS investigators. A randomized trail of protocol-based care for early septic shock. NEJM 2014;370:1683.

Asfar P et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. NEJM 2014;370:1583.

Caironi P et al. Albumin replacement in Patients with severe sepsis or septic shock. NEJM 2014;370:1412.

Perner A et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. NEJM 2012;367:124.

Kristina Öbrink-Hansen et al. Population Pharmacokinetics of Piperacillin in the Early Phase of Septic Shock: Does Standard Dosing Result in Therapeutic Plasma Concentrations? Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2015;59:11.

EMA:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Tazocin_30/WC500154789.pdf

På vegne af Dansk Selskab for Infektionsmedicin: Overlæge Gitte Kronborg, professor overlæge Thomas Benfield, overlæge Gitte Pedersen, professor overlæge Annmarie T Lassen, overlæge Christian Søborg, overlæge Merete Storgaard, overlæge Jannik Helweg-Larsen, afdelingslæge Lotte Ebdrup og overlæge Rikke Krogh-Madsen.

Kontakt: Rikke Krogh-Madsen, krogh-madsen@inflammation-metabolism.dk