



Vårdprogram

Sepsis
och
Septisk chock



Innehållsförteckning

INNEHÅLLSFÖRTECKNING	2
INLEDNING	6
BAKGRUND	6
FÖRORD TILL DENNA UPPLAGA	6
In memoriam	6
PROGRAMGRUPPEN FÖR SEPSIS 2018—2022	7
KONSULTERAD EXTERN EXPERTIS	7
AVGRÄNSNING	7
BEVISGRADERING	7
Rekommendationens styrka	8
Beviskvalitet	8
NYHETER I DENNA UPPLAGA	8
UPPDATERINGAR	8
SAMMANFATTANDE FAKTARUTOR	9
REKOMMENDERADE ÅTGÄRDER VID MISSTÄNKT SEPSIS	9
DEFINITIONER, DIAGNOSTISKA KRITERIER OCH DIAGNOSKODER ENLIGT SEPSIS-3	10
SEPSISEPIDEMIOLOGI I KORTHET	10
ANAMNESTISKA FAKTORER AV BETYDELSE VID MISSTÄNKT SEPSIS	11
NEWS2, POÄNGBEDÖMNING AV ORGANDYSFUNKTION	12
RIKTAT STATUS VID MISSTÄNKT SEPSIS	13
VANLIGA FALLGROPAR VID BEDÖMNING AV SEPSISPATIENTER	14
REKOMMENDERAD PROVTAGNING VID MISSTÄNKT SEPSIS	15
REKOMMENDERAD SYRGASBEHANDLING VID MISSTÄNKT SEPSIS	15
REKOMMENDERAD INITIAL INTRAVENÖS VÄTSKETERAPI VID MISSTÄNKT SEPSIS	16
ANTIBIOTIKABEHANDLING VID MISSTÄNKT SEPSIS	17
Tabell. Empirisk antibiotikabehandling under första dygnet vid misstänkt samhällsförvärd septisk chock eller sepsis	17
INDIKATIONER FÖR INTENSIVVÅRDSKONTAKT VID MISSTÄNKT SEPSIS	20
BLODTRYCKSHÖJANDE LÄKEMEDEL (VASOPRESSOR) VID SEPTISK CHOCK	20
SOURCE CONTROL	21
ÖVERVAKNING	21
BEHANDLINGSMÅL	22
KVALITETSINDIKATORER VID MISSTÄNKT SEPSIS	23
DEFINITIONER OCH DIAGNOSTISKA KRITERIER FÖR SEPSIS OCH SEPTISK CHOCK	24
VARFÖR BEHÖVER VI ETT SEPSISBEGREPP?	24
ÄLDRE SEPSISDEFINITIONER	24
AKTUELLA INTERNATIONELLA SEPSISDEFINITIONER, SEPSIS-3	25



Sepsis	26
Septisk chock	26
SEPSIS-3 I SVERIGE	27
KODNING AV SEPSIS OCH SEPTISK CHOCK	29
SEPSIS-3 I PRAKTIKEN	29
DIAGNOSSÄTTNING AV SEPSIS OCH SEPTISK CHOCK.....	31
DIAGNOSSÄTTNING	31
PRINCIPER FÖR KODNING AV INFEKTIÖSA SEPTISKA TILLSTÅND SOM HUVUDSAKLIG ORSAK TILL VÅRD	31
Huvuddiagnos	31
Etiologisk diagnos	31
Svårighetsgrad	32
Exempel på diagnosättning med användning av tilläggskoderna R65.1 respektive R57.2	32
EPIDEMIOLOGI	34
HUR VANLIGT ÄR SEPSIS?	34
VEM FÅR SEPSIS?	35
HUR ALLVARLIGT ÄR SEPSIS?	35
VAD ORSAKAR SEPSIS?	36
PATOFYSIOLOGI	37
ALLMÄN PATOFYSIOLOGI VID SEPSIS	37
Aktivering av systeminflammatorisk respons och utveckling av sepsis	37
SPECIFIK PATOFYSIOLOGI VID SEPSIS	40
Feber	40
Hypoperfusion och laktat	40
Centrala nervsystemet	42
Hjärta och kärl	43
Lungor	45
Njuror	46
Lever	48
Koagulation	50
Metabolism och endokrin reglering	50
TIDIG IDENTIFIERING AV SEPSIS	52
TRIAGERING OCH ÖVERVAKNING	52
Triage	52
Fysiologisk övervakning	52
TABELLER	56
Sammanställning av hur olika vitalparametrar värderas inom olika bedömningssystem.....	56
NEWS2	57
MEDS	57



ANAMNES, SYMPTOM OCH STATUS	58
Anamnes	58
Status	59
Fallgropar	59
DIAGNOSTIK	60
BIOKEMISK DIAGNOSTIK	60
Blodgas och laktat	60
Leukocyter vid sepsis	61
Kreatinin	61
Elektrolyter	62
Koagulationsmarkörer	62
Leverprover	62
Glukos	62
Hjärtskademarkörer	62
CRP	62
Procalcitonin (PCT)	62
Neutrofil-lymfocytkvot	63
Heparinbindande protein (HBP)	63
Rekommenderade blodprov för akutanalys	63
MIKROBIOLOGISK DIAGNOSTIK	63
Blododlingar	63
Urinvägsdiagnostik	64
Luftvägsdiagnostik	65
Övrig diagnostik	66
BEHANDLING	68
ANTIBIOTIKA	68
Antibiotikaval	68
Hur bråttom är det?	68
Principer för antibiotikaval vid sepsis/septisk chock	69
Kombinationsbehandling med antibiotika	70
Farmakokinetik vid sepsis/septisk chock	73
Dosering av antibiotika	74
Tabell. Antibiotikadosering vid kraftig övervikt	77
Rationell antibiotikaanvändning och minskad antibiotikaresistens	78
CIRKULATION	78
Vätsketerapi	79
Vasopressorbehandling	81
Inotropa läkemedel	82



RESPIRATION	82
Rekommendationer	83
SOURCE CONTROL	83
ADJUVANT BEHANDLING VID SEPTISK CHOCK	85
Kortikosteroider	85
Vitamin C	86
Intensiv insulinterapi och strikt glukoskontroll	87
FEBERNEDSÄTTANDE BEHANDLING	87
ÖVERVAKNING OCH BEHANDLINGSMÅL DE FÖRSTA 24 TIMMARNAS	87
Hur ofta ska kontroller ske?	88
Behandlingsmål	88
Tidig utvärdering	89
HÖGRE VÅRDNIVÅ VID SEPSIS OCH SEPTISK CHOCK	89
Intensivvård	89
Intermediärvård	89
Indikationer för högre vårdnivå	90
Organstödande behandling på IMA/IVA – en översikt	90
UPPFÖLJNING	92
ATT FÖREBYGGA SEPSIS	94
ETT ÖPPENVÅRDSPERSPEKTIV	94
Tidig identifiering	94
Vaccination	94
Tidig och adekvat antibiotikabehandling	94
Ökad kännedom om sepsis	94
ETT SLUTENVÅRDSPERSPEKTIV	94
KVALITETSINDIKATORER	96
AMBULANS	96
AKUTMOTTAGNING	96
INFEKTIONSLÄKARKONSULT	96
SJUKHUS	96
LABPROVER	96
ODLINGAR	96
ANTIBIOTIKA	96
VÄTSKA	96
IVA	97
KVALITETSREGISTER	98
REFERENSER	99



Inledning

Bakgrund

Sepsis i dess olika former är vanligt förekommande inom flertalet medicinska specialiteter och medför en avsevärd morbiditet, hög mortalitet, långa vårdtider och stora samhällskostnader. Vikten av tidiga insatser för att häva ett potentiellt dödligt förlopp uppmärksammades alltmer i början av 00-talet och år 2005 beslutade Svenska Infektionsläkarföreningen att ett nationellt vårdprogram för sepsis och septisk chock skulle färdigställas. Det publicerades första gången 2008 med underrubriken ”tidig identifiering och initial handläggning”. Nya upplagor av vårdprogrammet har därefter publicerats 2013, 2015, 2018 och nu, 2022.

Vårdprogrammets rekommendationer baserar sig på vetenskapliga publikationer, internationella rekommendationer och programgruppens samlade erfarenheter. Målgruppen är den breda krets av vårdpersonal som i sitt arbete kan möta sepsispatienter, med förhoppningen att såväl den erfarna specialisten som den som går sina första pass på avdelning eller akutmottagning kan dra nytta av det.

Förord till denna upplaga

Den förra versionen av detta vårdprogram publicerades 2018 och innebar en anpassning till Sepsis-3 definitionen. Det var redan då uppenbart att en mer genomgripande revision skulle behövas, inte minst då en glädjande ökning av inhemsk sepsisforskning setts under senare år vilket resulterat i många intressanta studier, samtidigt som den internationella trenden mot större och mer statistiskt sofistikerade sepsisstudier fortsatt. Revisionen av vårdprogrammet påbörjades under hösten 2018 och en preliminär slutprodukt kunde presenteras under infektionsveckan i Uppsala hösten -21. Detta årliga möte äger normalt sett rum på våren, men senarelades till följd av den pandemi som även kommit att påverka och försena vårdprogramsarbetet, eftersom författarna i likhet med många andra under långa perioder fått ägna hela sin kraft åt direkt vårdarbete. Publiceringen kom att skjutas upp ytterligare då ”Surviving Sepsis Campaign” publicerade uppdaterade internationella sepsisrekommendationer i november -21, vilket föranledde en granskning av hur vårdprogrammets riktlinjer förhöll sig till dessa inför den slutliga redigeringen.

Parallellt med vårdprogramsarbetet har en nationell arbetsgrupp utarbetat ett ”personcentrerat och sammanhållet vårdförlopp för sepsis” som en del av det nationella systemet för kunskapsstyrning av sjukvården. Flera av vårdprogramsförfattarna (Magnus Brink, Sara Cajander, Adam Linder, Mari Rosenqvist och Jesper Svefors) har även deltagit i denna arbetsgrupp. Implementeringen av vårdförloppet för sepsis har nu påbörjats runt om i landet och tanken är att föreliggande vårdprogram även ska utgöra ett fördjupande kunskapsstöd för detta.

Det är med glädje och lättnad vi nu äntligen kan publicera slutprodukten, väl medvetna om att otydligheter, diskrepanser och rena felaktigheter kan ha insmugit sig trots omfattande granskning. Kommentarer om detta emottages tacksamt och kan ställas till patrik.gille-johnson@regionstockholm.se.

In memoriam

Denna upplaga av vårdprogrammet tillägnas vår kollega och medförfattare Mari Rosenqvist, pionjär inom utvecklingen av sepsisalarm på svenska akutmottagningar. Med sitt varma sätt, sin stora erfarenhet och sitt skarpsinne blev Mari snabbt en självklar medlem i programgruppen. Mari var initiativtagare till ett sepsisalarm på akutmottagningen i Malmö, ett pilotprojekt vars framgång ledde till ett införande inom hela region Skåne. Det kom därefter att tjäna som förebild för arbetet med det nationella personcentrerade och sammanhållna vårdförloppet för sepsis, där Mari också deltog. Hennes insatser utgjorde även grunden för flera vetenskapliga



arbeten som ingick i den doktorsavhandling hon framgångsrikt försvarade i september -21. Strax därefter diagnostiserades den elakartade sjukdom som kom att ända hennes gärning aldeles för tidigt.

Programgruppen för sepsis 2018—2022

Maria Andersson, Linköping

Magnus Brink, Göteborg

Sara Cajander, Örebro

Jonas Cronqvist, Malmö

Mia Furebring, Uppsala

Patrik Gille-Johnson, Stockholm (sammankallande)

Adam Linder, Lund

Lars Ljungström, Skövde

Mari Rosenqvist, Malmö

Jan Sjölin, Uppsala

Jonas Sundén-Cullberg, Stockholm

Jesper Svefors, Jönköping

Konsulterad extern expertis

Erik Fjellstedt, njurmedicin, Malmö

Håkan Janson, mikrobiologi, Växjö

Miklós Lipcsey, anestesi och intensivvård, Uppsala

Karsten Offenbartl, kirurgi, Eksjö

Anna Åkerlund, mikrobiologi, Jönköping/Linköping

Avgränsning

Vårdprogrammet inriktar sig på identifiering och initialt omhändertagande av vuxna patienter med sepsis och septisk chock på akutmottagningar och vårdavdelningar, innan specifik diagnos har ställts och där tidiga insatser kan vara avgörande för ett gynnsamt förlopp. Prehospital sepsisvård, ett område där det vetenskapliga kunskapsunderlaget är mer magert, omfattas inte i denna upplaga. Där hänvisas i stället till de kunskapsunderstöd för öppenvården som finns publicerade på bl.a. www.viss.nu.

Bevisgradering

Liksom i föregående upplagor av vårdprogrammet används en modifierad variant av den amerikanska infektionsläkarföreningens (IDSA) tidigare bevisgraderingssystem. Varje rekommendation består av en bokstav som anger styrkan i rådet. En romersk siffra anger därefter beviskvaliteten för rådet. Bristen på randomiserade kontrollerade studier gör att beviskvaliteten vanligtvis blir svag, II–III, men i förekommande fall är ändå rekommendationen från gruppen stark, baserat på dess samlade erfarenhet. Bevisgraderingen anges i de enskilda



faktarutorna. I de fall en enskild rekommendation saknar bevisgradering kan man anta att denna är grundad i beprövad erfarenhet snarare än vetenskap.

Rekommendationens styrka

- A** Stark rekommendation/bra bevis för användning/åtgärd
- B** Måttligt stark rekommendation/måttliga bevis för användning/åtgärd
- C** Svag rekommendation/svaga bevis för användning/åtgärd

Beviskvalitet

- I** Bevis från ≥ 1 adekvat randomiserad, kontrollerad studie
- II** Bevis från ≥ 1 väldesignad klinisk studie, utan randomisering; från kohort eller fallkontroll studier (helst från >1 center); från multipla fallserier; eller dramatiska resultat från okontrollerade experiment
- III** Bevis från åsikter från respekterade auktoriteter, baserade på klinisk erfarenhet, deskriptiva data eller expertkommittéer

Nyheter i denna upplaga

Modifierade rekommendationer jämfört med tidigare versioner av vårdprogrammet återfinns inom områdena syrgasbehandling, vätskebehandling och antibiotikabehandling. Samtliga kapitel från tidigare upplagor har skrivits om och nya kapitel om uppföljning av sepsispatienter och sepsisförebyggande åtgärder har tillkommit.

Uppdateringar

Till nästa större revision kommer smärre uppdateringar att ske fortlöpande, gällande t.ex. korrigeringar av errata och förenlighet med närliggande riktlinjer.

Senast uppdaterad: 2023-04-24



Sammanfattande faktarutor

Rekommenderade åtgärder vid misstänkt sepsis

Ge syrgas till patient med hypoxi

- Målsaturation 92–95%. Lägre värden, 88–92%, vid allvarlig kronisk lungsjukdom, t.ex. svår KOL.

Ta blodgas med laktat

- Laktat ≥ 3 mmol/L: kontrollera om inom 2–4 timmar.

Påbörja intravenös vätsketerapi

- Patient med hypotension (MAP¹ < 65 mmHg eller SBT² < 90 mmHg) alt. laktat ≥ 4 mmol/L alt. kapillär återfyllnad > 3 sekunder: Ge Ringer-acetat ≥ 30 ml/kg under 3 timmar. Övergå till individualiserad vätsketerapi om MAP > 65 uppnås inom 3 timmar.
- Övriga: Individualiserad vätsketerapi.

Ta relevanta odlingar

- Blododlingar x 2
- Övriga odlingar. För patient med hotande/manifest septisk chock får dessa inte fördröja insättande av antibiotika.

Påbörja antibiotikabehandling

- Snarast (senast inom 1 timme) till patient med hotande/manifest septisk chock.
- Övriga: Inom 3 timmar (utrymme för ytterligare diagnostik, konsultation, utvärdering).

Överväg samråd med

- Infektionsläkare (bör alltid ske vid sepsisalarm).
- Intensivvårdsläkare
- Annan relevant specialitet

Ge noradrenalin enligt lokala riktlinjer vid MAP < 65 mmHg trots adekvat vätsketerapi

Överväg åtgärder mot infektionsfokus, "source control"

- T.ex. abscessdränering/debridering av mjukdelar/avlägsnande av främmande kropp.
- Så snart det är medicinskt och praktiskt görligt.

Övervaka

- NEWS2
- Urinproduktion – överväg KAD
- Laktat

Fatta beslut om

- Fortsatt övervakningsfrekvens
- Behandlingsmål
- Lämplig vårdnivå
- Eventuella behandlingsbegränsningar

¹ MAP, medelartärtryck; ² SBT, systoliskt blodtryck



Definitioner, diagnostiska kriterier och diagnoskoder enligt Sepsis-3

	sepsis	septisk chock
definition	Livshotande organdysfunktion som orsakas av ett stort systemiskt svar på infektion	En undergrupp av sepsis där bakomliggande cirkulatoriska och cellulära/metabola rubbningar är tillräckligt uttalade för att avsevärt öka dödligheten
diagnostiska kriterier	Infektion med akut förändring av SOFA ≥ 2 poäng*	Kvarstående hypotension som kräver vasopressor för att upprätthålla medelartärtryck ≥ 65 mmHg tillsammans med p-laktat > 2 mmol/L trots adekvat vätsketillförsel
koder (ICD-10 SE)	R65.1 Sepsis enligt Sepsis-3 kriterierna	R57.2 Septisk chock enligt Sepsis-3 kriterierna

* Om 2 poängs ökning uppnåtts genom ökning med 1 poäng i två organsystem ska dessa förändringar skett med tillräcklig samtidighet: inom som mest 36 timmar.

Bakgrund och fördjupning

Sepsisepidemiologi i korthet

Incidens, Sepsis-3:

- $\geq 500/100\ 000$ invånare motsvarande $\geq 50\ 000$ fall/år i Sverige
- Ökar med stigande ålder
- Något högre bland män

Vanligaste infektionsfokus: Luftvägar

Medianålder: C:a 80 år

Mortalitet: 12–25% / 28 dagar

Risikfaktorer: Se faktaruta "Anamnestiska faktorer av betydelse vid misstänkt sepsis"

Efterförlopp: Förhöjd risk för försämrat ADL/kognitiv status och mortalitet

Bakgrund och fördjupning



Anamnestiska faktorer av betydelse vid misstänkt sepsis

Vanliga symptom och sökorsaker:

- Feber/frossa
- Andningspåverkan
- Illamående/kräkning/diarré
- Muskelsvaghet
- Smärta – huvudvärk, led- och muskelvärk, akut lokal smärta
- Mental påverkan

Tillstånd med förhöjd risk för sepsis:

- Hög ålder eller skörhet
- Immunhämning till följd av sjukdom eller behandling, t.ex. diabetes, blodsjukdom, malignitet, aspleni, kortikosteroider, TNF-hämmare, cytostatika, medicinering efter transplantation
- Kronisk organsvikt
- Förekomst av infart, t.ex. central venkateter eller urinkateter
- Nyligen genomgången kirurgi eller annan åtgärd med risk för barriärskada, t.ex. prostatabiopsi eller tandingrepp
- Nyligen genomgången förlossning
- Förekomst av protes/implantat, t.ex. mekanisk hjärtklaff
- Missbruk

Epidemiologi:

- Exponering för smittsam sjukdom?
- Nylig utlandsvistelse? Betänk infektionspanorama och risk för antibiotikaresistens
- Nyligen genomgången antibiotikabehandling? Vilket preparat? Resistensrisk?
- Nyligen sjukhus- eller institutionsvårdad? Betänk förändrad bakterieflora
- Bärarskap av resistenta bakterier?

Bakgrund och fördjupning



NEWS2, poängbedömning av organdysfunktion

Patienter med misstänkt infektion och NEWS2 ≥ 7 poäng ska snarast bedömas av infektionsläkare (på plats eller per telefon) för ställningstagande till antibiotikabehandling inom en timme och diskussion av fortsatt utredning, övervakning och vårdnivå. (A III)

National Early Warning Score 2 (NEWS2)

Fysiologiska parametrar	3	2	1	0	1	2	3
Andningsfrekvens	≤ 8		9–11	12–20		21–24	≥ 25
Syremättnad 1	≤ 91	92–93	94–95	≥ 96			
Syremättnad 2 (används på läkarordination*)	≤ 83	84–85	86–87	88–92	93–94 med syrgas	95–96 med syrgas	≥ 97 med syrgas
Tillförd syrgas		Ja		Nej			
Systoliskt blodtryck	≤ 90	91–100	101–110	111–219			≥ 220
Pulsfrekvens**	≤ 40		41–50	51–90	91–110	111–130	≥ 131
Medvetandegrad***				Alert			CVPU
Temperatur	$\leq 35,0$		35,1–36,0	36,1–38,0	38,1–39,0	$\geq 39,1$	

* Syremättnad 2 används endast efter läkarordination vid låg habituell syremättnad t.ex. KOL

** Om hjärtfrekvens mäts skall detta användas istället för pulsfrekvens i denna parameter

*** Medvetandegrad: A=alert, C=confusion (nytillkommen eller förvärrad förvirring), V=voice (reagerar med ögonöppning, tal eller rörelse vid tilltal/kraftiga tillrop), P=pain (reagerar vid smärtstimulering), U=unresponsive (reagerar ej vid tilltal/smärtstimulering)

Original: Royal College of Physicians (RCP). Översättning: Martin Spångfors 2018. Publicerat enligt riktlinjer RCP.

Bakgrund och fördjupning



Riktat status vid misstänkt sepsis

AT:	Kroppstemperatur. Ser patienten ut att vara allvarligt sjuk? Ev. påverkan i vila/rörelse? Om påverkan, hur?
MoS:	Slemhinnor, tandstatus, tonsiller: Infektionstecken? Intorkning?
Lgll:	Bör kontrolleras.
Cor:	Hjärtfrekvens. Ryt. Blåsljud?
Blodtryck:	Anges.
Pulm:	Andningsfrekvens och saturation. Biljud? Karaktär på dessa? Perkussionsdämpning?
Buk:	Defense? Lokal ömhet? Lever- eller mjältförstoring? Resistens? Suprapubisk utfyllnad? Dunkömhet över njurloger? Tarm ljud?
Neurologi:	Medvetande/orienteringsgrad. Motorisk oro? Nackstivhet? Vid mental påverkan, ange grad enligt lokalt använt klassificeringssystem (GCS eller RLS-85).
Hud:	Erytem/exantem? Sår? Petekier? Septiska embolier? Stickmärken? Marmorering? Förlängd kapillär återfyllnad? Kall/fuktig?
Lokalstatus:	Lokala symtom följs upp med riktat status.

Bakgrund och fördjupning



Vanliga fallgropar vid bedömning av sepsispatienter

En **otillräcklig anamnes** kan leda till felaktig behandling.

Andningsfrekvens ska alltid kontrolleras vid misstänkt sepsis även om saturationen är normal!

Andningspåverkan är ofta ett tidigt tecken vid sepsis oavsett fokus och bör därför inte initialt tolkas som pneumoni.

Feber förekommer inte alltid och örontermometrar är opålitliga!

Diarré och **kräkningar** är vanliga symtom vid sepsis och misstolkas lätt som gastroenterit.

Diffusa eller lokala **smärttillstånd**, t.ex. buksmärtor, är vanliga och kan vara det patienten söker för.

Fallskador eller "funnen på golvet" är många gånger sekundärt till sepsis, särskilt hos äldre.

Nyttillkommen **konfusion/mental påverkan** misstolkas ofta som stroke.

Influensasymtom utan hosta/luftvägssymtom bör inte misstolkas som influensa.

Influensa kan övergå i sekundär bakteriell pneumoni

Bakgrund och fördjupning



Rekommenderad provtagning vid misstänkt sepsis

Blodprov för akutanalys

- Arteriell eller venös blodgas med laktat
- Hb, LPK, eventuellt med differentialräkning
- CRP
- Na, K, kreatinin
- PK/INR, TPK
- Bilirubin, ALP, ALAT
- P-glukos

Laktat ≥ 3 mmol/L bör följas upp med förnyad provtagning inom 2–4 timmar. (C III)

Mikrobiologisk diagnostik

- Blododling x 2
- Urinsticka och urinodling
- Luftvägsodling (om möjligt sputumodling, annars nasopharynxodling)
- Annan relevant diagnostik beroende på misstänkt fokus.

Bakgrund och fördjupning

Rekommenderad syrgasbehandling vid misstänkt sepsis

Syrgasbehandling vid sepsis bör styras efter en given målsaturation:

- För tidigare lungfriska SpO_2^1 92–95%. (B II)
- SpO_2 88–92% vid allvarlig kronisk lungsjukdom, exempelvis svår KOL. (B II)
- Värdet $>96\%$ bör undvikas. (B II)

Lindrig hypoxi: Behandling kan inledas med grimma eller öppen mask. (A III)

Uttalad hypoxi: Behandling inleds med öppen mask eller grimma via HFNO². (A III)

Uttalat eller kvarstående syrgasbehov efter det akuta omhändertagandet (vårdavdelning): HFNO rekommenderas framför konventionell syrgasbehandling. (A I)

¹ SpO_2 , blodets syremättnad mätt med pulsoxymetri; ²HFNO, högflödessyrgassystem

Bakgrund och fördjupning



Rekommenderad initial intravenös vätsketerapi vid misstänkt sepsis

Tillstånd	Åtgärd
Sepsis med något av följande tecken på hypotension/hypoperfusion: <ul style="list-style-type: none">• MAP¹ <65 mmHg eller SBT² <90 mmHg• laktat ≥4 mmol/L• kapillär återfyllnad >3 sek• uttalad perifer kyla	Omedelbar start av Ringer-acetat minst 30 ml/kg under de första 3 timmarna (BII). Vätsketillförseln bör dock reduceras och skiftas till underhållsbehandling i de fall då cirkulatorisk stabilitet uppnås med mindre mängder vätska (BII).
Sepsis utan ovanstående tecken på hypotension/hypoperfusion	Individualiserad vätsketerapi med utgångspunkt från uppskattad volymstatus (<i>tidigare/pågående vätskeförluster, tidigare vätskeintag, förmåga att dricka, urinproduktion etc.</i>) Hänsyn till faktorer som kan öka risken för och/eller risken med övervätskning: <i>hjärtsvikt, kronisk njursvikt, uttalad respiratorisk påverkan (ARDS), CNS-infektion (hjärnödemed).</i> Vid vätskebrist eller pågående patologiska förluster ges i första hand Ringer-acetat. Individualiserad infusionshastighet. Om patienten bedöms vara i vätskebalans men inte kan försörja sig per os ges istället balanserad glukoslösning. Normalt 20–30 ml/kg/dygn i kontinuerlig infusion.

¹ MAP, medelartärtryck; ² SBT, systoliskt blodtryck

Bakgrund och fördjupning



Antibiotikabehandling vid misstänkt sepsis

Antibiotika ges snarast (senast inom 1 timme) till patient med hotande/manifest septisk chock och till övriga inom 3 timmar (utrymme för ytterligare diagnostik, konsultation, utvärdering) **(A II)**.

Vid **septisk chock** talar befintliga data för en positiv effekt av tillägg till betalaktambehandlingen i form av:

- *aminoglykosid* vid misstänkt gramnegativ etiologi i de fall annat betalaktamantibiotikum än en karbapenem ges **(BII)**
- *klindamycin* vid misstänkt streptokockorsakad infektion **(CIII)**
- *makrolid* eller *kinolon* vid samhällsförvärd luftvägsinfektion **(AII)**

Bakgrund och fördjupning

Tabell. Empirisk antibiotikabehandling under första dygnet vid misstänkt samhällsförvärd septisk chock eller sepsis

Nedanstående preparat- och dosförslag är avsedda att även täcka mindre känsliga agens.

Terapin ska förankras hos infektionsläkare vid septisk chock, immunsuppression och vid misstanke om förekomst av multiresistenta bakterier.

Fortsatt dosering och preparatval ska anpassas efter sjukdomsförlopp, agens, vikt, ålder, njurfunktion och ibland leverfunktion. Alla doser avser intravenös behandling.

Behandling av gravida, se fotnot 16.

Bevisgradering av de enskilda rekommendationerna har inte bedömts meningsfull då dessa huvudsakligen grundas på klinisk erfarenhet och övriga nationella rekommendationer.



Misstänkt infektionsfokus	Septisk chock (hotande/misstänkt/konstaterad) <i>OBS! Ge även en extrados betalaktamantibiotika¹</i>	Sepsis
Luftvägar	cefotaxim 2 g x 3 + makrolid ² eller kinolon ³	<i>Ej respiratorisk svikt⁴</i> : bensylpenicillin 3 g x 3 Respiratorisk svikt ⁴ : cefotaxim 2 g x 3 ⁵ eventuellt + makrolid ² eller kinolon ³ (alltid vid HFNO/NIV/respirator)
Luftvägar med allvarlig underliggande lungsjukdom ⁶	pip/tazo 4 g x 4 + makrolid ² eller kinolon ³	<i>Ej respiratorisk svikt⁴</i> : bensylpenicillin 3g x 4 Respiratorisk svikt ⁴ : cefotaxim 2 g x 3 ⁵ alternativt pip/tazo 4 g x 4 ⁷ eventuellt + makrolid ² eller kinolon ³ (alltid vid HFNO/NIV/respirator)
Urinvägar	cefotaxim 2 g x 3 + aminoglykosid ⁸	cefotaxim 1 g x 3
Urinvägar med komplicerande förhållanden ⁹	pip/tazo 4 g x 4 + aminoglykosid ⁸ alternativt imipenem/meropenem ¹⁰	pip/tazo 4 g x 3
Bukorgan eller genitalia	cefotaxim 2 g x 3 + metronidazol 1,5 g x 1 + aminoglykosid ⁸ alternativt pip/tazo 4 g x 4 + aminoglykosid ⁸ alternativt imipenem/meropenem ¹⁰	cefotaxim 2 g x 3 + metronidazol 1,5 g x 1 alternativt pip/tazo 4 g x 3
Urinvägar, buk, genitalia med misstanke om ESBL ¹¹	imipenem/meropenem ¹⁰	Enligt tidigare resistensbesked ¹² alternativt pip/tazo 4 g x 4 eventuellt + amikacin alternativt imipenem/meropenem ¹⁰
Allvarlig/svår mjukdelinfektion ¹³	imipenem/meropenem ¹⁰ + klindamycin 600 mg x 3	Efter individuell bedömning: bensylpenicillin 3 g x 4 ¹⁴ alternativt kloxacillin 2 g x 4 alternativt pip/tazo 4 g x 4 alternativt imipenem/meropenem ¹⁰ + klindamycin 600 mg x 3
Leder	-	kloxacillin 2 g x 4
Skelett/spondylodiskit		cefotaxim 2 g x 3
Samhällsförvärd infektion med oklart fokus/ingångsport	cefotaxim 2 g x 3 + aminoglykosid ⁸ alternativt pip/tazo 4 g x 4 + aminoglykosid ⁸ alternativt imipenem/meropenem ¹⁰	cefotaxim 2 g x 3 ⁵ alternativt pip/tazo 4 g x 3
Akut bakteriell meningit	cefotaxim 3 g x 4 + ampicillin 3 g x 4 alternativt meropenem 2 g x 3	
Vid tidigare överkänslighets reaktion mot betalaktamantibiotika: Livshotande	Kontakta infektionsläkare	Kontakta infektionsläkare
Icke livshotande	Ge annat betalaktamantibiotikum än det patienten tidigare har reagerat på, se ovanstående rekommendationer under misstänkt fokus	Ge annat betalaktamantibiotikum än det patienten tidigare har reagerat på, se ovanstående rekommendationer under misstänkt fokus



- ¹ För betalaktamantibiotika (bensylpenicillin, cefotaxim, piperacillin/tazobactam, imipenem och meropenem) ska en extra dos ges efter halva dosintervallet mellan första och andra dosen vid hotande/misstänkt/konstaterad septisk chock.
- ² Makrolid: azitromycin 500 mg x 1 eller erytromycin 1 g x 3.
- ³ Kinolon: moxifloxacin 400 mg x 1 eller levofloxacin 750 mg x 1.
- ⁴ Respiratorisk svikt: Högt syrgasbehov för att uppnå målsaturation.
- ⁵ För patienter med mindre komplicerad sjukdomsbild är lämplig dos 1 g x 3.
- ⁶ Till exempel KOL stadium 3–4.
- ⁷ Vid tidigare fynd av *Pseudomonas aeruginosa* eller cefotaximresistenta gramnegativer.
- ⁸ Aminoglykosider: gentamicin eller tobramycin: 5–7 mg/kg eller amikacin: 25–30 mg/kg där de lägre doserna rekommenderas till patienter med kroniskt nedsatt njurfunktion. Ges i normalfallet endast som engångsdos.
- ⁹ Komplicerande faktorer: föregående antibiotikabehandling, strukturella eller funktionella avvikelser i urinvägarna.
- ¹⁰ Normaldos för imipenem är 0,5 g x 4 eller 1 g x 3, högdos 1 g x 4. För meropenem är normaldos 1 g x 3, högdos 2 g x 3.
- ¹¹ Sjukvårdande behandling i, eller resa till, länder utanför Norden, USA, Kanada, Australien och Nya Zeeland inom 6 mån.
- ¹² Till patienter utan septisk chock behöver man inte alltid täcka in fynd av ESBL i äldre odlingar (t.ex. fynd av ESBL i faeces för flera år sedan).
- ¹³ Innefattar ett brett spektrum av infektioner och agens och ställer därför särskilda krav på individuell bedömning inför antibiotikabeslut.
- ¹⁴ Vid stark misstanke om streptokockgenes, t.ex. erysipelas.
- ¹⁵ Livshotande överkänslighetsreaktioner: t.ex. typ 1 reaktion med anafylaxi, bronkospasm, Quinckeödem eller TEN (toxisk epidermal nekrolys) /Stevens Johnsons syndrom.
- ¹⁶ Hos gravida kvinnor uppnås koncentrationer av betalaktamantibiotika i plasma som endast är c:a 50% av dem hos icke-gravida. Orsaken är bl.a. en ökad plasmavolym och ökad clearance via njurarna, som uppträder redan tidigt under graviditeten. Man bör därför både höja dosen och öka antalet doser hos gravida.



Indikationer för intensivvårdskontakt vid misstänkt sepsis

Vård på IVA¹ eller IMA² ska alltid övervägas vid:

- Kvarstående hypotension (MAP³ <65 mmHg eller SBT⁴ <90mmHg) trots adekvat initial vätskebehandling
- Tecken på kraftigt nedsatt vävnadsperfusion (utbredd blåmarmorering eller fördröjd kapillär återfyllnad, >3 sekunder)
- Laktat >4 mmol/L eller stigande laktat trots initial resuscitering
- Allvarlig hypoxi (SpO₂⁵ <93% vid 10L O₂ via andningsmask), andningsfrekvens >30/minut eller vid tecken på uttröttad andningsmuskulatur
- Koldioxidretention med respiratorisk acidosis (pH <7,2)
- Sänkt vakenhet (RLS⁶ ≥3 eller GCS⁷ ≤12)
- Annan uttalad akut organdysfunktion (anuri, grav koagulopati)
- Uttalad hypotermi (<36°C)
- Vid misstanke om nekrotiserande mjukdelsinfektion (även tidig kontakt med kirurg, ortoped eller plastikkirurg)
- Vid annat skäl till stark oro över patientens akuta tillstånd

¹ IVA, intensivvårdsavdelning; ² IMA, intermediärvårdsavdelning; ³ MAP, medelartärtryck; ⁴ SBT, systoliskt blodtryck; ⁵ SpO₂, blodets syremättnad mätt med pulsoxymetri; ⁶ RLS; reaction level scale; ⁷ GCS, Glasgow coma scale

Bakgrund och fördjupning

Blodtryckshöjande läkemedel (vasopressor) vid septisk chock

Indikation	Åtgärd
<p>Kvarstående septisk hypotension (MAP¹ ≤65 mmHg eller SBT² <90 mmHg trots tillförsel av 2000–3000 ml kristalloid vätska (Ringer-acetat). (AI)</p> <p>Vid uttalad sjukdomsgrad kan det vara aktuellt att påbörja vasopressorbehandling ännu tidigare, parallellt med initial vätsketillförsel.</p>	<p>Kontinuerlig infusion av vasopressor (i första hand noradrenalin).</p> <ul style="list-style-type: none">• Normalt via CVK³ men under vissa förutsättningar via proximal perifer ven.• Alltid kontinuerlig monitorering av invasivt blodtryck (artärnål).• Kräver vård på IVA⁴ eller IMA⁵.

¹ MAP, medelartärtryck; ² SBT, systoliskt blodtryck; ³ CVK, central venkateter; ⁴ IVA, intensivvårdsavdelning; ⁵ IMA, intermediärvårdsavdelning

Bakgrund och fördjupning



Source control

Överväg tidigt i förloppet eventuellt behov av source control hos alla patienter med misstänkt sepsis/septisk chock.

Adekvata åtgärder för att uppnå source control ska sättas in snarast möjligt, senast inom 12 timmar efter diagnos. **(A II)**

Vid misstanke om allvarlig nekrotiserande mjukdelsinfektion/nekrotiserande fasciit ska plastikkirurg/kirurg/ortoped kontaktas omgående för ställningstagande till kirurgisk åtgärd. **(A II)**

Bakgrund och fördjupning

Övervakning

Följande parametrar ska följas:

- Medelartär- eller systoliskt och diastoliskt blodtryck
- Andningsfrekvens
- SpO₂*
- Hjärtfrekvens
- Medvetandegrad
- Urinproduktion
- Temperatur

NEWS2 rekommenderas på akutmottagning och vårdavdelning. **(A II)**

* SpO₂, blodets syremättnad mätt med pulsoxymetri

Bakgrund och fördjupning



Behandlingsmål

Behandlingsmål inom 1 timme efter påbörjad behandling

- Medelartärtryck >65 mmHg eller systoliskt blodtryck >90 mmHg (A II)
- SpO₂* (med eller utan syrgas) 92–95%, vid KOL 88–92% (B III)

Behandlingsmål inom 6 timmar efter påbörjad behandling

- Urinproduktion >0,5 ml/kg/timme (utan diuretika) (A II)
- Laktatnivå i sjunkande (A II)

*SpO₂, blodets syremättnad mätt med pulsoxymetri

Bakgrund och fördjupning



Kvalitetsindikatorer vid misstänkt sepsis

Ambulans:	Andningsfrekvens, saturation, blodtryck, hjärtfrekvens, medvetandegrad och temperatur ska dokumenteras och rapporteras vid avlämning på akutmottagning.
Akutmottagning:	Andningsfrekvens, SpO ₂ *, blodtryck, hjärtfrekvens, medvetandegrad och temperatur ska omedelbart registreras. Vid uttalad fysiologisk påverkan (RETTs röd eller NEWS2 ≥ 7 poäng) ska sepsislarm aktiveras.
Infektionskonsult:	Vid sepsislarm på akutmottagning eller på vårdavdelning ska infektionsläkare konsulteras.
Sjukhus:	För patienter inläggande på sjukhus ska övervakningen organiseras så att patienter som utvecklar sepsis eller septisk chock identifieras utan fördröjning.
Labprover:	I den initiala provtagningen ska följande analyser ingå: arteriell eller venös blodgas med laktat, Hb, LPK eventuellt med differentialräkning, CRP, Na, K, kreatinin, PK/INR, TPK, bilirubin, ALP, ALAT och P-glukos.
Odlingar:	Blododling ska tas före insättande av intravenös antibiotikabehandling.
Antibiotika:	Vid misstänkt septisk chock eller vid misstanke om annan snabbt progredierande och/eller allvarlig infektion ska odlingar samt tillförsel av första dos av intravenöst antibiotikum ske inom 60 minuter efter ankomst till akutmottagning/upptäckt.
Vätska:	Vid laktat > 4 mmol/L, systoliskt blodtryck < 90 mmHg eller medelartärtryck < 65 mmHg ska tillförsel av kristalloid vätska (Ringer-acetat) påbörjas inom 1 timma efter upptäckt.
IVA:	Vid kritisk organdysfunktion eller vid otillräcklig fysiologisk förbättring på initial terapi ska patienten snabbt bedömas av intensivvårdsläkare avseende fortsatt omhändertagande på intensivvårdsenhet.

*SpO₂, blodets svremättnad mätt med pulsoxymetri

Bakgrund och fördjupning



Definitioner och diagnostiska kriterier för sepsis och septisk chock

Varför behöver vi ett sepsisbegrepp?

Det systemiska svaret på infektion är komplext och fortfarande till stora delar outforskat. Dess funktion är att skydda oss mot invaderande mikroorganismer genom, i normalfallet, reglerad och så småningom självbegränsande inflammatorisk aktivitet.

I vissa fall ses i stället ett stegrande förlopp där det systemiska värdsvaret ger upphov till skadliga effekter på olika organsystem. Ett sådant tillstånd av okontrollerad systemisk aktivering kan uppkomma vid olika infektionsfokus och med olika mikrobiologiska agens men tenderar att följa ett likartat kliniskt förlopp med utveckling av multiorgansvikt och i de allvarligaste fallen cirkulatorisk chock. Ur praktisk klinisk synpunkt är det viktigt att så tidigt som möjligt identifiera fall med ett sådant avvikande skadligt förlopp eftersom tidigt insatta riktade vårdinsatser är avgörande för chanserna till bot och överlevnad.

Vi behöver alltså en terminologi som utöver de gängse kategorierna, infektionsfokus och mikrobiologiskt agens fångar och benämner ett allvarligt sjukdomsförlopp till följd av ett okontrollerat värdsvar på infektion. Vi behöver begrepp, definitioner och diagnostiska kriterier för fenomenet sepsis.

Äldre sepsisdefinitioner

Fram till början av 90-talet användes termer som "sepsis", "septikemi" och "septiskt syndrom" för att benämna allvarliga infektionstillstånd. Begreppen var inte enhetligt definierade och användes ofta på ett motsägelsefullt och otydligt sätt. "Septikemi" som i strikt mening betecknar närvaro av bakterier i blodbanan (synonymt med bakteriemi) användes ibland även för att beteckna ett allvarligt kliniskt tillstånd med sviktande organfunktioner. Omvänt användes termen "sepsis" ibland som en klinisk beskrivning, ibland för att beteckna närvaro av eller fynd av bakterier i blodbanan, alltså "septikemi" i strikt mening. En del av denna begreppsförvirring lever tyvärr kvar i WHO:s sjukdomsklassifikation, ICD-10 där flera av A-diagnoserna (t.ex. A40.0 Sepsis orsakad av streptokocker grupp A eller A41.5 Sepsis orsakad av andra gramnegativa organismer) används för att koda tillstånd med påvisade bakterier i blodbanan. Enligt modern begreppsbyggnad borde dessa tillstånd inte kallas sepsis utan i stället betecknas septikemi eller hellre bakteriemi.

Det första försöket att skapa en enhetlig begreppsbyggnad för sepsis genomfördes med de nordamerikanska definitioner som publicerades 1992 (Bone 1992). Numera omtalas detta dokument som Sepsis-1. Definitionerna utgick från uppfattningen att sepsis beror på ett överdrivet inflammationssvar benämnt SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) orsakat av infektion. Kriteriet för SIRS baserades på avvikande värden för minst två av variablerna temperatur, hjärtfrekvens, andningsfrekvens och antalet vita blodkroppar (LPK).

Med utgångspunkt från SIRS-begreppet definierade man sepsis, svår sepsis och septisk chock. Med svår sepsis avsågs ett tillstånd med infektionsorsakad organdysfunktion eller hypoperfusion medan septisk chock betecknade infektionsutlöst persisterande hypotension och hypoperfusion. Ett decennium senare ledde en ny, denna gång internationell, konsensuskonferens till att man utökade listan över diagnostiska kriterier för svår sepsis men behöll de ursprungliga SIRS-baserade definitionerna (benämns Sepsis-2) (Levy 2003). I Sverige har vi sedan 2010 och fram till 2017 tillämpat en modifierad version av Sepsis-2 (Ljungstrom 2011) (Figur 1).

SIRS har alltmer kommit att ifrågasättas som grund för sepsisdiagnos då det visat sig ha låg precision för att identifiera patienter med allvarligt förlopp. I en svensk studie på patienter som från akutmottagningen blivit



inlagda på infektionsklinik med en så pass allvarlig infektion att blododling ordinerats saknades två uppfyllda SIRS-kriterier i 23 % bland dem som i övrigt uppfyllde kraven på svår sepsis (Gille-Johnson 2013). Bland intensivvårdspatienter är samma siffra 12 % (Kaukonen 2015). Omvänt uppfylls SIRS- och sepsiskriterierna på intensivvårdsavdelningarna av så stor andel patienter att specificiteten blir mycket låg och begreppen med ovanstående definitioner oanvändbara (Vincent 2013). I takt med ett allmänt ökat fokus på sepsis, och att man i vissa länder kopplat diagnosen sepsis till ökad ekonomisk ersättning, har denna vida definition på vissa håll lett till att sepsisdiagnos ställts allt oftare utan en motsvarande reell incidensökning. Ett annat problem med SIRS-begreppet är att SIRS kan uppkomma av andra orsaker än infektion. I en studie kunde man påvisa att närmare hälften av sjukhusvårdade patienter vid någon tidpunkt uppfyllde två eller fler SIRS-kriterier (Churpek 2015).

SIRS (Systemic inflammatory response syndrome)

- ≥2 av:
1. Hjärtfrekvens >90/min
 2. Andningsfrekvens >20/min eller $p\text{CO}_2 < 4.3$ kPa
 3. LPK > $12 \times 10^9/\text{L}$ eller $< 4 \times 10^9/\text{L}$ eller >10% omogna former
 4. Kroppstemperatur >38°C eller <36°C

Sepsis

SIRS tillsammans med verifierad eller sannolik infektion

Svår sepsis

Uppfyllda kriterier för sepsis alternativt verifierad infektion samt endera hypotoni, hypoperfusion eller organdysfunktion

Septisk chock

Uppfyllda kriterier för svår sepsis samt hypotoni som inte svarar på adekvat mängd intravenös vätsketillförsel (500–1000 ml kristalloid vätska given på 30 minuter)

Kriterier för hypotoni, hypoperfusion och organdysfunktion:

Hypotoni

Sistoliskt blodtryck ≤90 mmHg eller medelartärtryck ≤70 mmHg

Hypoperfusion

B-laktat >3 mmol/L eller 1 mmol över övre normalgränsen alternativt BE ≤5 mmol/L

Organdysfunktion

Endera av:

1. Renal: Oliguri <0,5 ml/kg/timme i minst 2 timmar trots adekvat volymtillförsel
2. Respiratorisk: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 33$ eller <27 om lungan är fokus för infektionen
3. Hematologisk: Trombocyter < $100 \times 10^9/\text{L}$ eller INR >1,5 eller APTT >60 s
4. CNS: Akut förändring av mentalt status, t.ex. konfusion
5. Hepatisk: S-bilirubin >45 μmol/L

Ovan nämnda kriterier förutsätter att förändringen har skett utifrån en någorlunda normal organfunktion och att den inte bedöms ha andra orsaker än den systeminflammatoriska reaktionen

Figur 1. Tidigare svenska sepsiskriterier baserade på Sepsis-2.

Aktuella internationella sepsisdefinitioner, Sepsis-3

De europeiska och amerikanska intensivvårdsorganisationerna tillsatte 2014 en tvärprofessionell internationell arbetsgrupp för omarbetning av sepsisdefinitionerna. Arbetsgruppens slutsatser och rekommendationer publicerades våren 2016 och går under benämningen Sepsis-3 (Singer 2016).

Till skillnad från de föregående konsensusdokumenten hade man vid utarbetandet av Sepsis-3 en vetenskaplig ansats med en väl redovisad arbetsprocess som utgick från systematiska litteraturoversikter och analys av elektroniska hälsodatabaser. Arbetsgruppens resultat granskades och godkändes av 31 internationella



organisationer före publicering. Utöver huvudartikeln publicerades ytterligare fyra artiklar där man beskrev arbetsprocessen och det vetenskapsteoretiska underlaget för gruppens slutsatser och rekommendationer.

Man har i Sepsis-3 valt att skilja på definitioner och diagnostiska kriterier. Definitionerna utformades med syfte att på ett så korrekt sätt som möjligt återspegla den aktuella uppfattningen om vad sepsis i biologisk och patofysiologisk mening faktiskt är. Gruppens intention var att formulera definitioner som kommer att kunna ha en relativt långvarig giltighet.

De diagnostiska kriterierna omfattar ett antal kliniska observationer och mätvärden som ska uppfyllas för att fastställa sepsisdiagnos hos den enskilde patienten. Jämfört med definitionerna menar man att kriterierna kommer att vara mindre stabila över tid och oftare kommer behöva justeras i takt med kunskapsutvecklingen inom sepsisfältet.

Sepsis

Enligt den nuvarande definitionen är sepsis ett tillstånd med livshotande organdysfunktion som orsakas av ett stort systemiskt svar ("dysregulated host response") på infektion. Med denna formulering vidgar man perspektivet jämfört med det äldre strikt inflammationsfokuserade synsättet vilket bättre återspeglar det rådande kunskapsläget. Det totala värdsvaret vid sepsis omfattar utöver inflammationsaktivering även flera andra system och processer (anti-inflammation, endokrin respons, metabola processer, neuronal respons m.m.). SIRS-begreppet finns inte med i den nuvarande definitionen och inte heller i kriterierna för att diagnostisera sepsis.

Vid utformningen av de diagnostiska kriterierna bedömde man att det för närvarande inte finns evidens för att grunda sepsisdiagnosen på det störda systemiska svaret. Det finns i dagsläget ingen klinisk eller laboratoriemässig markör som på ett adekvat sätt återspeglar dessa mycket komplexa processer. I stället valde man att låta nästa steg i orsakskedjan, organdysfunktion, bli avgörande för att fastställa sepsisdiagnos. Inom intensivvården används sedan länge olika poängsystem för att värdera och gradera förekomsten av organdysfunktion. Konsensuskonferensen jämförde flera av dessa och valde SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) som det mest lämpliga att inkludera i sepsiskriterierna (Figur 2). Enligt Sepsis-3 föreligger sepsis när en akut infektion orsakar organdysfunktion motsvarande en ökning av ≥ 2 SOFA-poäng i förhållande till preseptiska värden. I de fall då uppgifter om organfunktion före sepsisinsjuknaden saknas antas att utgångsvärdet är 0 SOFA-poäng för respektive organsystem.

I retrospektiva analyser av stora patientdatabaser fann man att sepsis (akut ökning av ≥ 2 SOFA-poäng) medförde en mortalitetsrisk på c:a 10 %, jämfört med c:a 5 % hos samtliga patienter med infektionsdiagnos (Seymour 2016).

Septisk chock

Septisk chock definieras enligt Sepsis-3 som en undergrupp av sepsis där bakomliggande cirkulatoriska och cellulära/metabola störningar är tillräckligt uttalade för att avsevärt öka risken för död. Återigen med stöd från analys av stora patientdatabaser bestämdes de diagnostiska kriterierna för septisk chock till sepsis med kvarstående hypotension som kräver vasopressor för att upprätthålla ett medelartärtryck på ≥ 65 mmHg tillsammans med laktat > 2 mmol/L trots adekvat vätsketillförsel. Konsensusgruppen definierade dock inte vad "adekvat vätsketillförsel" innebär. Med dessa kriterier var sjukhusmortaliteten vid septisk chock c:a 40 % (Shankar-Hari 2016).



Organsystem	Poäng				
	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO ₂ /FIO ₂ , (kPa)	≥53.3	<53.3	<40	<26.7	<13.3
Koagulation					
Trombocyter, x 10 ⁹ /L	≥150	<150	<100	<50	<20
Lever					
Bilirubin, (µmol/L)	<20	20–32	33–101	102–204	>204
Cirkulation					
Blodtryck/katekolamin	MAP≥70 mm Hg	MAP<70 mm Hg	Dopamin <5* el. dobutamin (oavsett dos)	Dopamin 5.1-15* el. adrenalin ≤0.1* el. noradrenalin ≤0.1*	Dopamin >15* el. adrenalin >0.1* el. noradrenalin >0.1*
CNS					
Glasgow Coma Scale eller	15	13–14	10–12	6–9	<6
RLS-poäng	1	2	3	4–5	6–8
Njure					
Kreatinin, (µmol/L) och/eller	<110	110–170	171–299	300–440	>440
Diures, (ml/dygn)				<500	<200

Figur 2. SOFA-poäng. Förkortningar: FIO₂, fraktion inandad oxygen; PaO₂, partialtryck oxygen i artärblod; MAP, mean arterial pressure (medelartärtryck)

*enhet: µg/kg/min, katekolaminer ska ha givits under minst 1 timma

Sepsis-3 i Sverige

På uppdrag av Svenska Infektionsläkarföreningen (SILF), Svensk Förening för Akutsjukvård (SWESEM), Svensk Förening för Anestesi och Intensivvård (SFAI) och Svenska Intensivvårdsregistret (SIR) bildades under hösten 2016 en nationell konsensusgrupp för Sepsis-3. Till gruppen adjungerades även en representant för Socialstyrelsens avdelning för sjukdomsklassifikation. Gruppens uppgift var att granska Sepsis-3 och att enas kring hur Sepsis-3 bör användas inom svensk sjukvård.

Konsensusgruppen rekommenderade att de i Sepsis-3 föreslagna definitionerna av sepsis och septisk chock (Figur 3) skulle ersätta de tidigare svenska definitionerna, vilket medfört att begreppen SIRS och svår sepsis tagits bort från svensk sepsisterminologi.

Man rekommenderade även att de nya internationella kriterierna skulle användas vid diagnosättning och kodning av sepsis och septisk chock (Figur 3).

De nya kriterierna för sepsis omfattar i stort sett samma variabler för bedömning av organdysfunktion som de äldre svenska kriterierna för svår sepsis. Skillnaden består främst i att man genom SOFA-systemet nu gör en graderad poängsättning av de olika organsystemens respektive funktionsnivå samt att det är den totala poängsumman för samtliga organsystem som ligger till grund för sepsisdiagnosen. Tidigare räckte det med att ett visst gränsvärde för ett av organsystemen överskreds för att ställa diagnosen svår sepsis. För att de nya SOFA-baserade diagnostiska kriterierna ska kunna tillämpas vid diagnosättning på vanliga vårdavdelningar behöver vissa variabler anpassas och förenklas.

Anpassningen gäller framför allt värdering och gradering av respiratorisk organsvikt vilken i SOFA grundas på kvoten mellan partialtrycket av syre i artärblod och syrgasfraktionen i inandad luft (PaO₂/FIO₂). Även om det medför en försämrad precision kan PaO₂ skattas med hjälp av pulsoxymetri (SpO₂) (Pandharipande 2009). En förutsättning för detta är dock att syrgastillförseln titreras till ett SpO₂ värde under 97 %, då skattningen av PaO₂ blir alltför osäker vid högre värden. Ett annat problem är skattning av FIO₂ vid tillförsel av syrgas via mask eller s.k. näsgrinna. Problemet kan lösas med rimlig noggrannhet genom användande av tabeller som anger beräknad FIO₂ vid olika syrgasflöden via grinna respektive olika typer av andningsmasker.

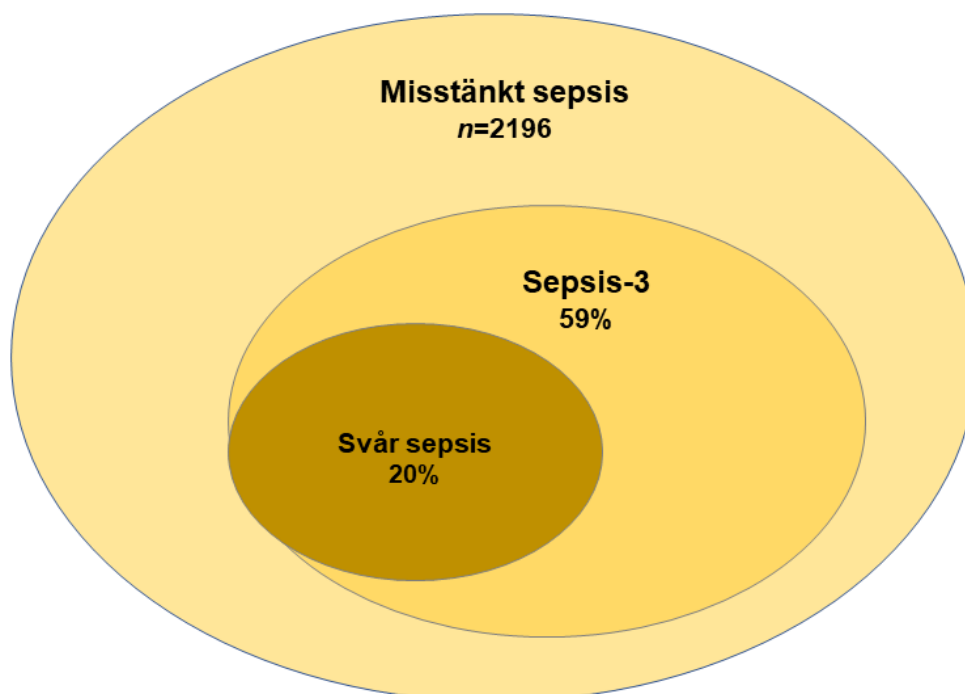


	sepsis	septisk chock
definition	Livshotande organdysfunktion som orsakas av ett stort systemiskt svar på infektion	En undergrupp av sepsis där bakomliggande cirkulatoriska och cellulära/metabola rubbningar är tillräckligt uttalade för att avsevärt öka dödligheten
diagnostiska kriterier	Infektion med akut förändring av SOFA ≥ 2 poäng*	Kvarstående hypotension som kräver vasopressor för att upprätthålla medelartärtryck ≥ 65 mmHg tillsammans med p-laktat > 2 mmol/L trots adekvat vätsketillförsel
koder (ICD-10 SE)	R65.1 Sepsis enligt Sepsis-3 kriterierna	R57.2 Septisk chock enligt Sepsis-3 kriterierna

Figur 3. Nya definitioner, diagnostiska kriterier och koder för sepsis och septisk chock enligt Sepsis-3

* Om 2 poängs ökning uppnåtts genom ökning med 1 poäng i två organsystem ska dessa förändringar skett med tillräcklig samtidighet: inom som mest 36 timmar.

Två svenska studier som jämförde kohorter som identifieras med Sepsis-3 respektive svår sepsis enligt den äldre definitionen, konstaterade en högre incidens av sepsis med respiratorisk svikt med de nya sepsiskriterierna, vilket inte förvånar då en saturation $< 92\%$ på rumsluft kvalificerar för 2 SOFA-poäng, medan tidigare definition satte motsvarande gräns för svår sepsis vid 86 % (Mellhammar 2016; Ljungstrom 2019). Detta medför att den nuvarande sepsisdefinitionen inkluderar en ny grupp patienter (se figur 4) som inte nödvändigtvis är svårt sjuka och där nyttan av tidig, bred antibiotikabehandling bör vägas mot risken för resistensutveckling. Detta torde i synnerhet gälla patienter med samhällsförvärd pneumoni.



Figur 4. Sepsis med organdysfunktion enligt Sepsis-2 respektive Sepsis-3. Data från en svensk studie av patienter som lagts in på sjukhus med misstänkt sepsis. Figuren illustrerar hur skillnaden i organdysfunktionskriterier mellan svår sepsis-2 och sepsis-3 medförde att betydligt fler patienter uppfyllde diagnoskravet för sepsis-3 inom denna population (Ljungström 2019).

En annan parameter som kan vara svårhanterlig utanför IVA är medelartärtryck men värdet kan enkelt beräknas utifrån systoliskt och diastoliskt blodtryck och anges direkt av de automatiska blodtrycksmätare som numera är vanliga även utanför intensivvården. Riktlinjer för bedömning och beräkning av PaO₂/FIO₂ och blodtryck jämte beräkningen av totala SOFA-poäng kan dock enkelt hanteras av en SOFA-kalkylator. En sådan finns tillgänglig bland annat via Stramas nationella app och via olika medicinska hemsidor.

Ytterligare en svårighet är att den internationella arbetsgruppen inte ger någon vägledning för vilka tidsramar som ska tillämpas när man värderar om en patient uppfyller kriterierna för sepsis. Anta att vi har en patient med en misstänkt infektion, patienten har ingen tidigare organsvikt men vid ett visst tillfälle är medelartärtrycket <70 mmHg vilket ger ett SOFA-poäng. Inom vilken tidsrymd måste patienten "få" ytterligare ett SOFA-poäng för att uppfylla kriterierna för sepsis? Likformig tillämpning av kriterierna och särskilt automatisk identifikation av sepsis i elektroniska journalsystem förutsätter sådana tidsramar. Den svenska konsensusgruppen har enats om att i dessa fall sätta tidsgränsen för SOFA-poäng vid 36 timmar. Detta innebär att om en patient uppnår ett SOFA-poäng inom två olika organsystem får det inte vara mer än 36 timmar mellan observationerna för att patienten ska uppfylla kriterierna för sepsis. Intervallet 36 timmar är arbiträrt men valt med tanke på att provtagning ofta sker en gång per dygn och att tidsintervallet då ibland blir längre än 24 timmar.

Kodning av sepsis och septisk chock

De ICD-10 koder för sepsis och septisk chock som föreslås i Sepsis-3 utgår från amerikansk diagnoskodning och har visat sig vara oförenliga med WHO:s internationella klassifikation samt med den svenska tillämpningen, ICD-10 SE. Lösningen blev därför att behålla de svenska koderna där R65.1 fortsättningsvis betecknar "Sepsis enligt Sepsis-3 kriterierna" och R57.2 betecknar "Septisk chock enligt Sepsis-3 kriterierna" (Figur 3).

Sepsis-3 i praktiken

I och med att Sepsis-3 infört en definition av sepsis som inkluderar organdysfunktion har begreppet sepsis fått ett innehåll som ligger närmare hur det används i klinisk praxis. Begreppet septisk chock är förändrat då det utöver hypotension alltid innefattar cellulär/metabol rubbning. De diagnostiska kriterierna för sepsis har preciserats, och utgår nu från en gradering av organdysfunktion baserat på SOFA-poäng. För septisk chock har kriterierna skärpts genom att de utöver hypotension nu även alltid inkluderar förhöjd laktatnivå.

De nya sepsiskriterierna har, främst genom avskaffande av SIRS-begreppet, blivit enklare och klarare än i de föregående versionerna. Härigenom bör skiftet till Sepsis-3 kunna öka förståelsen för vad sepsis är och underlätta identifiering av patienter med sepsis. Omvänt kommer förhoppningsvis betoningen på organdysfunktion leda till ökad uppmärksamhet på infektion som en möjlig orsak hos patienter där man observerar organsvikt.

Det ska samtidigt betonas att kriterierna inte ska uppfattas som ett verktyg för att i klinisk praxis kunna avskriva sepsis som en möjlig diagnos, särskilt inte tidigt i ett vårdförlopp. Vid sepsis, som vid flertalet akuta sjukdomstillstånd, är diagnosen till en början ofta mer eller mindre osäker för att efter hand tillsammans med fortsatt bedömning, utredning och behandling, mogna fram till en tydlig bild som möjliggör definitivt diagnossättning. För patienter med akut infektion kan skiftet från normala organfunktioner till svår livshotande organsvikt gå mycket snabbt. Ytterligare en faktor som måste tas med i bedömningen av septiska patienter är värderingen av den enskilda individens organreserv, d.v.s. hur stora marginalerna är innan en fortskridande organdysfunktion riskerar att övergå i ett direkt livshotande tillstånd. Ålder och komorbiditet är de faktorer som spelar störst roll för denna värdering.

Patienter med akut infektion kan därför ha behov av ökad övervakning och särskilda vårdinsatser även om sepsiskriterierna inte uppfylls. Laktat ingår visserligen inte som kriterium för sepsis men är i detta sammanhang av stort värde för att bedöma tillståndets allvarlighetsgrad. Vid slutgiltig diagnossättning, t.ex. i epikriser, bör man



följa de nya kriterierna för sepsis och septisk chock mer stringent, vilket kommer att få betydelse för kvalitén i epidemiologisk statistik och klinisk forskning. De nya definitionerna och kriterierna bör även genomsyra det allmänna språkbruket vid klinisk kommunikation, undervisning och kvalitetsarbete kring sepsis.



Diagnossättning av sepsis och septisk chock

Diagnossättning

Från och med 1 januari 2018 gäller i Sverige Sepsis-3 kriterier för diagnossättning och kodning av sepsis och septisk chock. Enligt Sepsis-3 föreligger sepsis när en akut infektion orsakar organsvikt motsvarande en ökning av ≥ 2 SOFA-poäng i förhållande till preseptiska värden. Diagnosen septisk chock utgör en undergrupp av sepsis med kvarstående hypotension som kräver vasopressor för att upprätthålla ett medelartärtryck på ≥ 65 mmHg tillsammans med laktat >2 mmol/L trots adekvat vätsketillförsel. För bakgrund och fördjupning se kapitel ”Definitioner och diagnostiska kriterier för sepsis och septisk chock”. Vid diagnossättning ska ICD-10 koderna R65.1 användas för sepsis och R57.2 för septisk chock. Detta är samma koder som tidigare användes vid diagnossättning av svår sepsis och septisk chock enligt Sepsis-2, men kriterierna har alltså uppdaterats till Sepsis-3 (Socialstyrelsen 2021a).

Principer för kodning av infektiösa septiska tillstånd som huvudsaklig orsak till vård

Huvuddiagnos

Samhällsförvärd infektion med känt organfokus

I dessa fall ska huvuddiagnosen vara organdiagnos, exempelvis Bakteriell pneumoni J159. Se exempel 1 och 2 nedan.

Samhällsförvärd infektion utan organfokus

I dessa fall ska huvuddiagnosen vara A39–41 eller annan etiologispecifik diagnos, exempelvis Akut meningokockemi A39.2. Observera att flera av koderna A40–41 i ICD-10 förteckningen har ordet sepsis i förledet, exempelvis ”Sepsis orsakad av Staphylococcus aureus A41.0”. Ordet sepsis har i dessa sammanhang inget med det moderna sepsisbegreppet att göra utan är en kvarleva från en äldre nomenklatur där sepsis likställdes med bakteriemi. För att undvika förvirring bör man vid användande av koderna A40–41 konsekvent ändra texten och skriva ”Bakteriemi orsakad av xxx”. Se exempel 3.

Samhällsförvärd infektion utan organfokus och utan påvisat agens

I dessa fall ska huvuddiagnosen vara ”Sepsis ospecificerad A41.9”. Se exempel 4.

Vårdrelaterad infektion

Vid vårdrelaterad infektion ska huvuddiagnosen koda som komplikation med T 80–88 + Y-kod. Organdiagnos alternativt bakteriemi-diagnos blir då bidiagnos. Se exempel 5.

Etiologisk diagnos

Bakteriell etiologisk diagnos koda som bidiagnos med B95.0–B96.8. Exempel 2, 5.

Observera att etiologisk diagnos ingår i flera etiologispecifika diagnoser enligt A00.0–B99.9 samt i vissa organdiagnoser, exv. J13.9 Pneumokockpneumoni. Se exempel 6.

Vid speciell antibiotikaresistens, exempelvis MRSA, ESBL, VRE ska detta anges med U-kod U82–84.



Svårighetsgrad

Föreligger sepsis eller septisk chock anges detta alltid med tilläggs-koder för svårighetsgrad.

R65.1 - Sepsis enligt Sepsis-3 kriterier eller **R57.2** - Septisk chock enligt Sepsis-3 kriterier. Endast en av koderna ska användas. Dessa kan aldrig vara huvuddiagnoser.

Exempel på diagnossättning med användning av tilläggs-koderna R65.1 respektive R57.2

Exempel 1

Bakteriell pneumoni där agens inte är påvisat:

- Pneumoni J15.9
- Pneumoni med sepsis J15.9 + R65.1
- Pneumoni med septisk chock J15.9 + R57.2

Exempel 2

Kolondivertikulit där *E. coli* påvisas i blododling:

- Kolondivertikulit orsakad av *E. coli* K57.3 + B96.2
- Kolondivertikulit orsakad av *E. coli* med sepsis K57.3 + B96.2 + R65.1
- Kolondivertikulit orsakad av *E. coli* med septisk chock K57.3 + B96.2 + R57.2

Exempel 3

Positiv blododling med *E. coli* utan organdiagnos:

- Bakteriemi* orsakad av *E. coli* med okänt fokus A41.5
- Bakteriemi* orsakad av *E. coli* med okänt fokus och med sepsis A41.5 + R65.1
- Bakteriemi* orsakad av *E. coli* med okänt fokus och septisk chock A41.5 + R57.2

*Här ska man alltså ändra ursprungstexten "Sepsis orsakad av *E. coli*" till "Bakteriemi orsakad av *E. coli*"

Exempel 4

Sepsis eller septisk chock som misstänks ha infektiös orsak men där varken fokus eller agens kan påvisas:

- Misstänkt sepsis A41.9 + R65.1
- Misstänkt septisk chock A41.9 + R57.2

Observera att A41.9 i sig inte är tillräcklig utan sepsiskod (R65.1 eller R57.2) krävs för att ange svårighetsgrad.

Exempel 5

KAD-relaterad övre urinvägsinfektion orsakad av *Pseudomonas aeruginosa*:

KAD-relaterad urinvägsinfektion T83.5+Y84.6

Pyelonefrit N10.9

Infektion orsakad av *P. aeruginosa* B96.5

Vid sepsis/septisk chock R65.1 eller R57.2



Exempel 6

Bakteriell pneumoni med agensspecifik organdiagnos och pneumokocker påvisade i sputum eller blod eller pneumokockantigen i urin:

- Pneumokockpneumoni J13.9
- Pneumokockpneumoni med sepsis J13.9 + R65.1
- Pneumokockpneumoni med septisk chock J13.9 + R57.2

Observera att diagnoserna pneumokockpneumoni med sepsis/septisk chock kan sättas utan att blododlingen är positiv (grundat på t.ex. sputumodling, PCR eller urinantigen). Notera även att pneumokockpneumoni med positiv blododling men utan organdysfunktion (SOFA 0–1) endast får diagnosen J13.9. Positiv blododling i sig är alltså inte grunden för om en infektion klassas som allvarlig eller inte.



Epidemiologi

Hur vanligt är sepsis?

Majoriteten av epidemiologiska populationsstudier gäller svår sepsis (Sepsis-2) och är från perioden 1995-2016. Från tiden efter 2016, då det nuvarande Sepsis-3 begreppet infördes, finns än så länge få liknande studier. Incidensen i olika studier varierar mellan 3 till drygt 1000 per 100 000 invånare och år. Skillnaderna beror på ett flertal variabler (Rhee 2017; Kempker 2016; Mariansdatter 2016):

- Vilken metod som använts
- Vilken population som studerats
- Vilka kriterier för organdysfunktion som använts
- Hur kriterierna har tillämpats
- Hur infektioner har definierats
- Hur definitionerna har tillämpats
- Hur diagnosättning gjorts

Sepsis-3 har bidragit med enhetliga kriterier för organdysfunktion, men övriga metodologiska problem kvarstår.

Journalbaserade befolkningsstudier (chart based) anses vara "gold standard", men är mycket resurskrävande. De kan av praktiska skäl därför endast göras på mindre populationer. Det finns bara enstaka sådana studier, nästan alla skandinaviska, sannolikt tack vare en för ändamålet gynnsam sjukvårdsstruktur. En dansk studie utvärderade under ett års tid patienter på en medicinsk akutmottagning och fann en incidens i samhällsförvärvad svår sepsis på 457/100 000/år (Henriksen 2015). En svensk studie från Skåne/Halland utgick från Infektionsverket för att identifiera patienter som vid fyra jämnt fördelade dagar under ett år erhållit intravenös antibiotikabehandling. Dessa utvärderades avseende såväl svår sepsis som Sepsis-3 och resultaten extrapolerades. Man fann en incidens av all sepsis, såväl samhälls- som sjukhusförvärvad, på 687/100 000 för Sepsis-2 och 780/100 000 för Sepsis-3 (Mellhammar 2016). Cirka 30 % var sjukhusförvärvad sepsis och knappt 20 % av patienterna fick en korrekt sepsis ICD-diagnos. I en prospektiv populationsstudie under nio månader från Skaraborg 2011-2012 användes de svenska kriterierna för svår sepsis från 2011 och visade en incidens i samhällsförvärvad svår sepsis på 279/100 000 (Ljungstrom 2019). Retrospektivt tillämpades Sepsis-3 kriterier på denna kohort och visade en incidens i samhällsförvärvad sepsis-3 på 878/100 000. En studie från Färöarna fann, med användning av samma kriterier som Henriksen, en incidens i samhällsförvärvad svår sepsis på 644/100 000 (Todorovic Markovic 2019).

I studier på stora populationer, oftast amerikanska, har man som regel använt sökning på diagnoskod vid utskrivning (code based). En av de första och mest citerade fann en incidens i all svår sepsis på cirka 300/100 000 (Angus 2001). Till problemen med denna metod hör att olika kombinationer av koder har använts, vilket resulterat i såväl olika incidenssiffror (Mariansdatter 2016) som olika kohorter av patienter (Wilhelms 2010; Gaieski 2013). Gaieski jämförde, liksom Wilhelms, de äldre ofta citerade studiernas olika kod-abstraktioner och fann då så skilda incidenser som 300-1031/100 000 invånare, beroende på vilka koder som använts.

Andra problem är att kvaliteten på kodsättning varierar beroende på ekonomiska ersättningssystem, kännedom om sepsis och kodstrategier och är därför ingen tillförlitlig källa till sepsisepidemiologi (Rhee 2017; Mariansdatter 2016; Wilhelms 2010). Detta gäller även i ett svenskt sammanhang. Vid en genomgång 2012 av 427 patienter i Skåne med växt av *Staphylococcus aureus* eller *Escherichia coli* i blododling, fann man att 161 patienter uppfyllde kriterierna för svår sepsis eller septisk chock. Endast 29 (18 %) av dessa hade fått rätt tilläggskod, R65.1 eller R57.2. Rätt diagnoskod var vanligare efter vård på IVA eller infektionsklinik, men på infektionsklinik var andelen ändå endast 40 % (Johansson 2015).



En tredje, nyare, metod är att söka via algoritmer i elektroniska journalsystem. I en stor retrospektiv studie av elektroniska journaldata som täcker cirka 10 % av samtliga vårdtillfällena i USA (Rhee 2017) identifierades patienter som hade blododlats, behandlats med intravenöst antibiotikum i minst 4 dagar och som hade organsvikt. Metoden jämfördes med diagnoskod samt validerades mot manuell journalgenomgång och kom fram till en årlig incidens >500/100 000 invånare.

Validering av metoden mot journalgranskning visade att man missade 30 % av patienterna och 30 % av de med sepsis enligt den elektroniska journalgranskningen blev felklassificerade. Ändå anser man att metoden kan användas för framtida beräkningar av sepsisincidens (Rhee 2019).

Även incidensen av septisk chock varierar beroende på studiemetod mellan 9/100 000 i studien av Henriksen (Henriksen 2015) till 41 och 80/100 000 vuxna invånare i studierna av Ljungström (Ljungstrom 2019) och Rhee (Rhee 2017). En annan metod användes i bland annat Storbritannien och i Nederländerna där antalet patienter som vårdats på grund av sepsis med organsvikt på en intensivvårdsavdelning beräknades till 66 respektive 54/100 000 invånare (van Gestel 2004; Harrison 2006).

Den globala sepsisincidensen har uppskattats i ett par nyare studier, först Fleischmann (Fleischmann 2016) och 2020 av Global Burden of Diseases Sepsis Group, GBDSG (Rudd 2020). Fleischmann extrapolerade resultat från studier, i framför allt höginkomstländer, till att motsvara minst 27 miljoner sepsisfall årligen världen över. Detta förmodas vara en underskattning då kvalitativa data saknas från många utvecklingsländer, men kan ändå jämföras med det årliga antalet cancerfall i världen på drygt 15 miljoner. Rudd *et al* kom fram till en förekomst av sepsis på 49 miljoner fall/år, motsvarande en incidens på 623/100 000/år (Rudd 2020).

Sammanfattningsvis kan incidensen av samhälls- och sjukhusförvärd sepsis antas vara minst 500/100 000 vuxna invånare och av septisk chock sannolikt minst 30-50/100 000 invånare.

Vem får sepsis?

Många riskfaktorer för att drabbas av sepsis har identifierats, främst hög ålder (Kempker 2016). Att vara över 80 år innebär en 20-40 gånger ökad risk att insjukna i sepsis jämfört med dem i åldern 20-25 år (Angus 2001; Henriksen 2015; Ljungstrom 2019). Medianåldern i olika populationsstudier är hög, 78-82 år, (Mellhammar 2016; Ljungstrom 2019).

Vanligt förekommande komorbiditeter är diabetes, hjärtsvikt, KOL, cancer, immunsuppression, kronisk leversjukdom och kronisk njursvikt (Wilhelms 2010; Rhee 2017; Mellhammar 2016; Henriksen 2015; Ljungstrom 2019).

En betydande andel (10-30 %) har ingen känd komorbiditet (Henriksen 2015; Ljungstrom 2019).

Män har en ökad risk att drabbas av sepsis (Kempker 2016) och vissa data tyder på att mortaliteten vid sepsis är högre hos äldre kvinnor (Rhee 2017). Rush (Rush 2018) har visat på en association mellan ökad dödlighet i sepsis och låg socioekonomisk status.

Hur allvarligt är sepsis?

Den sepsis-associerade mortaliteten ökar kraftigt med stigande ålder (Angus 2001) och ålder är i sig en riskfaktor för sepsis-associerad död (Martin 2006).

Publicerade studier som utgår från intensivvårdade patienter anger ofta sjukhusmortalitet i sepsis till mellan 20 och 50 % (Harrison 2006). I studier som inkluderar vårdavdelningar fann man en sjukhusdödlighet kring 15 % (Rhee 2017). En amerikansk studie fann att 6 % av alla dödsfall var sepsis-associerade i vid bemärkelse (Melamed 2009).



Australien och Nya Zeeland för register över alla intensivvårdspatienter. Utifrån detta har man kunnat visa att mortaliteten i svår sepsis sjunkit från 35 % till 18 % mellan åren 2000 och 2012 (Kaukonen 2014). Dock verkar sepsismortaliteten i andra studier vara konstant över de senaste åren både på IVA (Luhr 2019) och på vårdavdelning (Rhee 2017).

I en rad stora studier där man i stället utgått från patienter med sepsis på akutmottagningar (med eller utan organsvikt), är 28-dagarsmortaliteten under 10 % (Shapiro 2009; Glickman 2010). Dödligheten varierar i olika studier på grund av att olika populationer studerats.

Vad orsakar sepsis?

Vid samhällsförvärd sepsis är *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* och *Streptococcus pneumoniae* de vanligaste patogenerna påvisade i blododlingar (Henriksen 2015; Holmbom 2016; Mellhammar 2021). Vid vårdrelaterad sepsis är betydligt fler patogener aktuella t.ex. flertalet *Enterobacterales*, enterokocker och *Pseudomonas aeruginosa* (Valles 2009). Vanligaste fokus för infektion i dessa studier är lungor, följt av buk, urinvägar, hud- och mjukdelar. Okänt fokus är även vanligt förekommande.

Sepsis är vanligare vintertid beroende på ökad förekomst av luftvägsinfektioner (Henriksen 2015).



Patofysiologi

Allmän patofysiologi vid sepsis

Kunskapen om sepsispatofysiologi har utvecklats mycket genom åren. Även om termen sepsis nämndes redan under antiken som ett tillstånd av "köttets förruttelse", dröjde det ända fram 1800-talet till dess att patogena bakteriers spridning till blodbanan beskrevs som en bakomliggande orsak till sepsis (Schottmüller 1914). Den första ordentliga patofysiologiska förklaringsmodellen dröjde dock fram till 1980-talet då man i djurexperimentella studier kunde visa att kroppens eget immunsvaret vid bakteriella infektioner också var en viktig orsak till den systemiska påverkan som leder till organskada och död vid sepsis (Vincent 2006). När de pro-inflammatoriska cytokinerna tumor necrosis factor (TNF) och interleukin-1 (IL-1) injicerades utan närvaro av mikrober kunde man återskapa den systemiska inflammation med organsvikt som utmärker sepsis. Samtidigt visades att tidig blockering av pro-inflammationen var förenad med högre överlevnad vid sepsis (Tracey 1987).

Organpåverkan orsakad av en ohämmad pro-inflammation identifierades därmed som en viktig del i förståelsen av patofysiologin.

Kliniska behandlingsstudier som syftat att blockera det pro-inflammatoriska svaret vid sepsis har dessvärre inte nått den framgång man hade förväntat sig utifrån djurexperimentella data. Under senare år har den rådande uppfattningen kring patofysiologin vid sepsis därför delvis ifrågasatts (Hotchkiss 2016).

Sepsis uppfattas idag som ett komplext tillstånd där det patologiska svaret både beror på oproportionellt kraftig pro-inflammation men också, i vissa fall, på en kraftigt ihållande anti-inflammation som innebär ökad risk för nya infektioner och sena komplikationer (Cecconi 2018). Dessutom varierar patofysiologin mellan individer (Seymour 2019), utifrån agens, infektionsfokus och fasen av det septiska förloppet. Vid sepsis ses dessutom ofta epigenetiska förändringar, påverkan på autoregulatoriska feedbacksystem och metabola avvikelser (van der Poll 2017). Även om kunskapen har ökat avsevärt under de senaste 30 åren är det ännu inte fullt klarlagt vilka mekanismer som är primära och sekundära i det störda värdsvaret. Den rådande uppfattningen tycks ändå vara att systemisk inflammation är en hörnsten i patofysiologin och att sepsis uppstår när kroppens svar vid infektion inte förmår upprätthålla balans eller homeostas i olika inflammatoriska system, varvid organ kan komma till skada. Patofysiologin vid sepsis definieras därför idag som ett stort värdsvar till följd av en infektion (Singer 2016).

Den kliniska bilden vid sepsis varierar delvis beroende på mikrobiell etiologi och infektionsfokus (Wiersinga 2014). I västvärlden är sepsis oftast orsakad av bakteriella infektioner men globalt sett är även parasitinfektionen malaria en viktig etiologi till sepsis. Även virusinfektioner såsom influensa och Covid-19 kan leda till sepsis. De djurstudier som ligger till grund för kunskapen inom området är dock framför allt baserade på gramnegativ infektion.

Aktivering av systeminflammatorisk respons och utveckling av sepsis

Aktivering av immunsvaret sker genom att bakteriella strukturer känns igen av det medfödda (innate) immunsvarets celler genom att binda till så kallade pattern recognition receptors (PRRs). Vid aktivering av PRRs skapas en intracellulär signalering som leder till att transkriptionsfaktorn nuclear factor kappa beta (NF- κ -B) aktiverar produktionen av flertalet cytokiner som sedan frisätts extracellulärt och amplifierar immunsvaret exponentiellt genom aktivering av flertalet celler och feed-back system (Conway-Morris 2018). Ett nätverk av celler aktiveras (makrofager, monocyter, neutrofila granulocyter, endotelceller och lymfocyter) som tillsammans bidrar till den inflammatoriska reaktionen (Wiersinga 2014). De bakteriella strukturer som utgör ligander för PRRs kallas gemensamt för Pathogen Associated Molecular Patterns (PAMPs) och kan exempelvis



utgöras av lipopolysackarid (LPS) eller peptidoglykan som finns i de gramnegativa respektive de grampositiva bakteriernas cellvägg. Även om dessa aktiverar olika typer av PRRs (Toll-like receptor 4 respektive Toll-like receptor 2) leder bägge till vidare intracellulär aktivering via NF- κ -B. Den initiala aktiveringen av immunsvaret skiljer sig därför inte nämnvärt om infektionen är grampositiv eller gramnegativ. Däremot kan inflammationssvaret skilja sig beroende på vilka organ och vävnadskompartments som engageras och sannolikt även beroende på patientens ålder (Conway-Morris 2018). Patogenernas virulensfaktorer, såsom toxinproduktion med möjlighet att orsaka direkt cellskada, kan påverka aktiveringen och intensiteten av inflammationssvaret. Detta förklaras delvis genom att cellskada orsakar läckage av intracellulära molekyler, så kallade Damage Associated Molecular Patterns (DAMPs) som också aktiverar inflammationssvaret via PRRs och NF- κ -B medierad cytokinproduktion (Matzinger 1994). Exempel på DAMPs är ATP, High Mobility Group Box-1, Heat shock proteiner och DNA. Exotoxiner från vissa stafylokok- och streptokokstammar kan även fungera som superantigen till T-celler och därmed orsaka en ohämmad cytokinfrisättning.

Vid sepsis sker den kraftiga cytokin- och kemokinfriktionen inte bara lokalt mellan celler som vid en lokaliserad infektion utan sprids även systemiskt via cirkulationen, vilket skapar en generell aktivering av flertalet immunceller och endotelceller. Granulocyter rekryteras snabbt från benmärgen och aktiveras för att avdöda bakterier intracellulärt genom aktivering av syremetaboliter, lytiska enzymer och andra toxiska substanser. En annan mekanism är att neutrofilerna bildar extracellulära kromatininnehållande nät, ("Neutrophil extracellular traps", NETs) som fångar och avdödar patogener (Papayannopoulos 2018). I ett komplext samspel med flertalet andra aktiverade kaskadsystem, såsom koagulations- fibrinolys- och komplementsystemet, kan därefter en utbredd intravaskulär inflammation uppstå med adhesion av granulocyter till kärilväggarna. Kliniskt kan detta upptäckas som en akut leukopeni som ibland kan föregå blodtrycksfall och vidare utveckling till septisk chock. Vid en lokaliserad inflammation migrerar granulocyterna ut från blodbanan mot en gradient av komplement och kemokiner i vävnadsskadan. Vid sepsis saknas ibland denna gradient till följd av den utbredda systemiska inflammationen i blodbanan. Detta, tillsammans med förlängd livslängd hos granulocyter vid sepsis, bidrar sannolikt till den kvarstående inflammationen i blodbanan (Rimmele 2016).

Den inflammatoriska aktiveringen av endotel är en förutsättning för utvecklingen av septisk chock. När de aktiverade granulocyterna adhererar till endotelceller intravaskulärt induceras frisättning av toxiska och vasoaktiva substanser (NO och prostaglandiner) (Pool 2018). Från neutrofila granulae frisätts bl.a. heparinbindande protein (HBP) som har visats vara en viktig orsak till kapillärläckage (Gautam 2001; Bentzer 2016). HBP frisätts bl.a. av stimuli från bakterietoxiner och förhöjda HBP nivåer i plasma är associerat med risk för utveckling av organdysfunktion vid sepsis (Linder 2015; Linder 2009). Detta leder till uppkomst av endotelskada, ökad kapillärpermeabilitet och vasodilatation av kärilbädden. Därmed uppstår ett läckage av vätska och proteiner från blodbanan med interstitiell ödembildning och hypovolemi som följd.

Vid septisk chock ses en kraftig påverkan både på makro- och mikrocirkulationen som resulterar i hypotoni, organpåverkan och laktatemi. Utvecklingen av hypotoni beror framför allt på vasodilatation och hypovolemi, men till viss del även på grund av cytokininducerad kardiell svikt (Russell 2018).

Vid de svåraste formerna av sepsis ses även en hämmad fibrinolys med utbredd mikrotrombotisering, vilket ytterligare försämrar blodperfusionen av vitala organ. I vissa fall leder detta även till disseminerad intravaskulär koagulation (DIC), vilket är ett svårbehandlat tillstånd med samtidig blödningsrisk till följd av konsumtion av koagulationsfaktorer.

Utveckling av cellskada och organpåverkan är centralt i dagens definition av sepsis. Vad som orsakar denna och slutligen riskerar leda till multipel organsvikt och död är inte fullständigt klarlagt, men mycket tyder på att det är en kombinationseffekt av den störda systeminflammatoriska reaktionen, cellulär hypoxi och metabol re-programmering med mitokondriell dysfunktion (Pool 2018). Förhöjda laktatnivåer i blodet vid sepsis används



ofta som surrogatmarkör för nedsatt mikrocirkulation och cellulär hypoxi då laktat bildas vid cellernas övergång till anaerob metabolism. För vidare läsning om hypoperfusion och hyperlaktatemi hänvisas till avsnittet ”Hypoperfusion och laktat”.

Studier av immunsvaret har visat att det finns en uttalad heterogenitet med olika reaktionsmönster hos patienter med sepsis. Detta förklarar sannolikt varför ingen ny sepsisbehandling finns registrerad idag, trots många år av forskning med kliniska prövningar (Luhr 2019). Genom att karaktärisera patienter utifrån reaktionsmönster eller så kallade sepsisendotyper är förhoppningen att vi i framtiden på individnivå ska kunna anpassa sepsisbehandling till de som har nytta av specifik immunadjuvant behandling (Seymour 2019; Stanski 2020). Enstaka patienter utvecklar en kvarstående immunosuppressiv fenotyp, vilket ofta benämns sepsisinducerad immunsuppression eller persisterande inflammation-immunsuppression katabolism syndrom (PICS). Dessa har en ökad risk för komplicerade vårdförlopp med sekundära infektioner, reaktivering av latent virus och dödligt utfall (Hotchkiss 2016). De uppvisar ofta endotoxintolerans, d.v.s. ett försvagat proinflammatoriskt cytokinsvar vid upprepade LPS-stimulering. I blodet ses då ofta uppreglering av molekyler som hämmar T-cells expansionen (PD-L1, PD-1, CTLA) samtidigt som uttrycket av den antigenpresenterande molekylen MHC-class II (HLA-DR) på monocyter är reducerad. Därtill ses ofta en ökad andel omogna myeloida suppressorceller i blodbanan som antas dirigera immunsvaret i en immunosuppressiv riktning (van der Poll 2017). Data från djurstudier och mindre kliniska behandlingsstudier talar för att immunstimulering kan bryta det immunosuppressiva tillståndet och det anses därför vara en lovande framtida strategi för att förbättra prognosen vid sepsisinducerad immunsuppression (Venet 2018). Ännu saknas dock möjlighet att identifiera den immunosupprimerade sepsisendotypen utifrån den diagnostik som finns tillgänglig i klinisk rutin (Rubio 2019), men ett kvarstående högt CRP och samtidig lymfopeni har föreslagits vara associerat med utveckling av PICS (Hotchkiss 2016).



Specifik patofysiologi vid sepsis

Feber

Feber är det klassiska kännetecknet på infektion. Det finns inget vedertaget gränsvärde för feber förutom på IVA där man enats om $\geq 38,3$ °C (O'Grady 2008). Kroppstemperaturen regleras i hypotalamus, som påverkas av exogena och endogena pyrogena substanser, t.ex. bakteriella nedbrytningsprodukter och inflammatoriska cytokiner. Via uppreglering av framför allt prostaglandin E₂ (PGE₂) skruvas termostaten i hypotalamus upp genom att PGE₂ binder och inaktiverar inhibitoriska receptorer i det preoptiska området. Därvid aktiveras nervsignaler som ökar värmealstrande beteende såsom vasokonstriktion och minskad svettning samt ökad muskelaktivitet i form av frossa (Blomqvist 2018).

Feber vid sepsis är förknippat med bättre överlevnad, vilket bland annat har visats i en studie från infektionsläkarföreningens sepsisregister. Bland sepsispatienter på akuten som inom ett dygn lades in på IVA fann man en linjär mortalitetsminskning med ungefär 5 procentenheter per grads temperaturökning, från 50 % hos patienter med <35 °C till 9 % hos dem med temp >41 °C (Sundén-Cullberg 2017). Liknande resultat har visats i en stor registerstudie på IVA-patienter i Australien-Nya Zeeland och Storbritannien (Young 2012), samt i patientpopulationer med infektion av lägre svårighetsgrad (Bryant 1971; Weinstein 1997; Yamamoto 2016). Säkra förklaringar till minskad mortalitet vid stigande feber saknas ännu. Kanske är feber bara en markör för ett välfungerande adaptivt inflammatoriskt värdsvar? Mer specifika förklaringar som framförts är att feber: utövar negativ feedback på utsöndringen av pyrogena cytokiner; förbättrar funktion av immunceller och antibiotika samt; reducerar MIC-nivåer och minskar mikroorganismers replikationshastighet (Evans 2015; Mackowiak 1982).

I svenska sepsisregistret hade 55 % av patienterna kroppstemperatur $<38,3$ °C och 23 % <37 °C vid ankomst till akuten (Sundén-Cullberg 2017). Vilka mekanismer som förklarar normo- eller hypotermi vid sepsis är inte klarlagda. Det är sedan länge känt att låg temperatur vid svår infektion är förknippat med hög dödlighet. En möjlig förklaring kan vara att hypotermi är tecken på ett sviktande immunsvår. Alternativt kan hypotermi vara ett adaptivt svar hos de svårast sjuka, där utebliven feber förklaras av att celler och organ tillfälligt stryper sin aktivitet för att konservera energi i en situation med svår syrebrist. Ett stöd för denna tolkning är att enskilda organ hos patienter som dött av sepsis inte uppvisar cellnekros vid obduktion, samt att patienter som överlever i regel återfår god organfunktion (Hotchkiss 2003).

Dödligheten vid sepsis är alltså lägre ju högre temperatur som uppvisas vid ankomst; ändå ger de flesta triageringssystem prioritet för patienter med feber. Detta gäller bland annat RETTS, som för närvarande är vanligast på svenska akutmottagningar, och NEWS2, som används på akuten i många länder och för inneliggande patienter på de flesta svenska sjukhus. Visserligen ger de även poäng vid hypotermi, men den stora gruppen normotempererade sepsispatienter prioriteras inte alls. Detta avspeglas också i verkligheten där relativt friska patienter med hög feber får bättre omhändertagande mätt som uppfyllande av "sepsis bundle" och tidigare insatt antibiotika än betydligt sjukare patienter med normal eller låg temperatur (Sundén-Cullberg 2017; Kushimoto 2019). Det är alltså viktigt att vårdpersonal lär sig att känna igen sepsis i avsaknad av feber och att de bör vara särskilt uppmärksamma på sepsispatienter som saknar feber. Man måste också vara medveten om den osäkerhet som föreligger vid temperaturmätning med öron-, mun- och axilltermometer (Mogensen 2018). Persisterande feber efter inläggning kan förstås även signalera icke-fungerande behandling - vid vilken tidpunkt som feber övergår från ett gynnsamt till ett ogynnsamt prognostiskt tecken är dock oklart.

Hypoperfusion och laktat

Vid septisk chock leder aktivering av inflammatoriska system och koagulation till störd mikrocirkulation i form av generell vasodilatation, ökad kärlpermeabilitet och i de allvarligaste fallen även mikrotromboser.



Tillsammans med ökad perspiratio, minskat vätskeintag och eventuella kräkningar eller diarréer förorsakar den inflammatoriska reaktionen ett hypovolemiskt tillstånd, som i princip alltid föreligger vid tidpunkten för diagnos. Vidare kan sepsisinducerade inflammatoriska förändringar i lungan orsaka försämrat gasutbyte och i hjärtat försämrad muskelkontraktilitet. Hypovolemi, lungförändringar och försämrad hjärtfunktion leder till försämrad syrgasleverans, vilket i kombination med försämrat perifert utnyttjande på grund av störd mikrocirkulation i de allvarligaste fallen ger upphov till cellulär hypoxi och anaerob metabolism. Cellerna blir då för sin energiförsörjning beroende enbart av glykolysen, vilket resulterar i produktion av vätejoner och laktat. Försämrad syrgasleverans kan kroppen inledningsvis kompensera med ökad extraktion av syre från blodet under dess passage genom kapillärerna med sänkt syrgashalt på venösa sidan som följd. Huvuddelen frisatta vätejoner binds till bikarbonatjoner och bildad koldioxid vädras ut via lungorna, vilket resulterar i sänkt pH, låg bikarbonatkoncentration och negativt basöverskott (base excess = BE). På grund av lungornas, i de flesta fall, stora förmåga att vädra ut koldioxid kan initiala pH-förändringar kompenseras med ökad ventilation, varför pH då förblir inom normalområdet.

Samtidigt som vätejoner frisätts från glykolysen bildas laktat av det pyruvat som inte kan omhändertas via citronsyracykeln. Bildat laktat diffunderar ut ur cellen och utgör därmed en mätbar indikator på anaerob cellmetabolism. Förhöjd laktatkoncentration ses dock även vid andra situationer än hypoperfusion (Bakker 2001; Kraut 2014). Fysisk aktivitet påverkar produktionen och försämrad lever- och njurfunktion reducerar eliminationen. Nedbrytning av protein, tillförsel av glukos i kombination med ökade nivåer av adrenalin kan öka produktionen och under det septiska förloppet har ökad laktatfrisättning på grund av en generell ökad metabolism och glykolys iakttagits utan att hypoxi föreligger (Hotchkiss 1992). Under senare år har laktatstegringen vid sepsis alltmer kommit att betraktas som en markör för såväl stress (Garcia-Alvarez 2014) som hypoperfusion (Bakker 2001). För att eventuellt avgöra vilka patienter, vars laktatstegring orsakas av hypoperfusion och som således skulle vara i behov av åtgärder som förbättrar denna, har syrgassaturationen i centralvenöst blod ($ScvO_2 < 70\%$), centralvenös-arteriell differens av pCO_2 ($Pcv-aCO_2 > 0,8$ kPa), tid för kapillär återfyllnad (> 3 sekunder) och Mottling score föreslagits som parametrar som kan vara till hjälp (Ait-Oufella 2014; Ait-Oufella 2011; Alegria 2017; Lara 2017). Tid för kapillär återfyllnad är en förhållandevis enkel metod, som visserligen kräver viss träning och i begränsad omfattning påverkas av ålder, kön, feber och omgivande temperatur men som tycks fungera bra om man sätter gränsen för hypoperfusion vid > 3 sekunder (Anderson 2008; Hernandez 2019; Sivakorn 2021). Mottling score är en annan klinisk metod som använts för att spegla störd mikrocirkulation. Omfattningen av fläckvis missfärgad hud med centrum ovan knäskålen graderas på femgradig skala. Metoden uppges vara relativt lätt att ta till sig och spridningen mellan olika bedömare liten (Ait-Oufella 2011; Sivakorn 2021).

Oavsett genes är dock ökade laktatnivåer associerade med ökad mortalitet (Shapiro 2006; Casserly 2015; Ryoo 2018) och detta gäller särskilt om laktat inte sjunker efter insatt behandling (Nguyen 2004; Ryoo 2018). Förhöjda värden av laktat indikerar sämre prognos oavsett graden av hypotension (Howell 2007) och har i flera studier visat sig vara en tyngre faktor än hypotension i så måtto att patienter med hypotension utan förhöjda laktatvärden har lägre mortalitet än patienter utan hypotension men med laktatförhöjning (Hernandez 2011; Shankar-Hari 2016; Gotmaker 2017). Hyperlaktatemi > 2 mmol/L ingår därför nu i de uppdaterade diagnostiska kriterierna för septisk chock (Singer 2016). Även för kapillär återfyllnad och Mottling score har oförmåga att med vätsketerapi normalisera dessa associerats med ökad mortalitet (Lara 2017; Dumas 2019). I en randomiserad studie, där man som behandlingsmål jämförde normalisering av tid för kapillär återfyllnad med normalisering av laktat, sågs i kapillära återfyllnadsgruppen lägre 28-dagarsmortalitet hos patienterna med SOFA score < 10 (Hernandez 2019).

Sammanfattningsvis ses vid hypoperfusion oftast förhöjda värden på laktat och sänkta värden på BE innan pH sjunker under normalvärdesgränsen. Andra tillstånd kan påverka såväl laktat som BE men förhöjda



laktatvärden i kombination med sänkt BE talar mycket starkt för hypoperfusion. Vid sänkt BE och normal nivå på laktat bör andra förklaringar än hypoperfusion övervägas.

Mot bakgrund av ovanstående samt ur allmän fysiologisk synvinkel är laktat och syra-basbalans angelägna objektiva parametrar att följa vid misstänkt eller bekräftad hypoperfusion.

Centrala nervsystemet

Vid sepsis förekommer ofta en diffus cerebral dysfunktion även när infektionsfokus inte sitter i hjärnan – ett tillstånd som har fått beteckningen sepsis-associerad encefalopati (SAE).

Patofysiologin vid SAE är ofullständigt känd, men inkluderar en patologisk samverkan mellan cirkulatoriska och neuroinflammatoriska processer som ger upphov till progredierande påverkan av frontalcortex, hippocampus, limbiska systemet och hjärnstammen (Adam 2013; Danielski 2018; Heming 2017). I CNS uppstår påverkan på hjärnans kärlendotel med förändrad permeabilitet i blod-hjärnbarriären och läckage till hjärnan av endotoxiner med ökade nivåer av neurotransmittorer och proinflammatoriska substanser, vilket resulterar i skada eller död av hjärnceller (Papadopoulos 2000). Förutom genom direkt barriärskada kan inflammatoriska signaler nå hjärnan via vagusnerven och därtill genom de cirkumventrikulära organen (bl.a. area postrema, neurohypofysen och talkottskörteln) vars avsaknad av blod-hjärnbarriär (Danielski 2018; Sharshar 2005) möjliggör för signalsubstanser att, via permeabla kapillärer, passera åt ömse håll mellan blod och CNS. Den cerebrala perfusionen påverkas av ett flertal faktorer, bl.a. störningar i den systemiska cirkulationen, cerebral autoreglering av perfusionstryck och koagulationsrubbingar. Bristfällig perfusion medför ischemi och oxidativ stress som orsakar neuroinflammation som, tillsammans med aktiverad koagulation, kan initiera en ond cirkel, eventuellt med cerebrala infarkter och leukencefalopati som följd (Adam 2013; Heming 2017; Oddo 2015; Goodson 2018).

Den rapporterade incidensen av SAE varierar kraftigt; 9–70 % (Eidelman 1996; Pine 1983; Young 1990), beroende på olika definitioner och studerade populationer. Pine et al (Pine 1983) definierade t.ex. cerebral påverkan som koma, och rapporterade 9 % incidens bland patienter med intraabdominell infektion. Young et al hade en vidare definition av SAE som störning av uppmärksamhet, minne eller orienteringsgrad hos patienter med feber och positiv blododling och fann en incidens på 70 % (Young 1990).

Symptom inkluderar olika grader av medvetandepåverkan från desorientering, kognitiv dysfunktion, agitation och psykiatriska symptom till koma. Därtill ses ofta motorisk oro, kramper och fokala bortfallsymtom (Mazeraud 2016; Annane 2015). Encefalopatisymtomen debuterar, liksom andningspåverkan, ofta tidigt i sepsisförloppet.

Diagnostik av SAE försvåras av avsaknaden av distinkta kliniska kriterier – tolkningen av milda cerebrala symtom kan t.ex. variera mellan bedömare. Man har funnit att vissa markörer, såsom neuronspecifikt enolase och S100B, ofta är stegrade (Grandi 2011; Zenaide 2013), liksom att EEG-förändringar, vanligast en generell förlångsamning, ofta föreligger. Likaså förekommer ospecifika avvikelser vid undersökning med DT eller MR såsom atrofi, vitsubstansförändringar, ödem samt kortikala och subkortikala blödningar (Young 1992; Polito 2013), men det finns idag inga vedertagna lab-, röntgen- eller EEG-fynd som säkerställer diagnosen (Heming 2017). De svårast sjuka patienterna är ofta sederade vilket ytterligare försvårar klinisk bedömning.

Specifik behandling saknas förutom optimerad generell sepsisbehandling (Gofton 2012; Tauber 2017). Potentiellt modifierbara riskfaktorer för SAE inkluderar akut njursvikt och metabola rubbingar såsom hypo-/hyperglykemi, hyperkapné och hypernatremi (Sonnevile 2017). Huruvida korrigerig av dessa tillstånd förbättrar prognosen är oklart. Av värde kan vara att seponera antikolinerga och antihistaminerga läkemedel och att hålla sederingsgraden på en låg nivå (Tauber 2017).



Svårighetsgrad av SAE är korrelerad med ökad risk för död (Eidelman 1996; Shapiro 2003), vilket avspeglas i att grad av medvetandepåverkan ökar poäng och allvarlighetsgrad i de flesta triage/scoringsystem såsom RETTS, NEWS2, SOFA-score, CRB-65, APACHE II, SAPS3 m. fl. Frekvens av sekvele varierar kraftigt i olika studier, från 12–70 % beroende på definition av utfallsvariabler och studerade populationer (Calsavara 2018; Hopkins 2004; Iwashyna 2010). Premorbid kognitiv funktionsnedsättning och hög ålder är riskfaktorer för sämre utfall (Iwashyna 2010; Widmann 2014). Resttillstånd innefattar minnessvikt, koncentrationssvårigheter, nedsatt och förlångsammad mental funktion, visuospiala störningar, motoriska symptom, känslösvängningar med flera.

Sammanfattningsvis är SAE ett vanligt förekommande, tidigt insättande, och prognostiskt ogynnsamt tillstånd vid sepsis. I dagsläget är den enda verksamma terapin tidig och generell sepsisbehandling.

Hjärta och kärl

Störningar i systemcirkulationen

Septisk chock karaktäriseras av systemisk vasodilatation och arteriell hypotension. Trots höga nivåer av endogena katekolaminer uppvisar glatt muskulatur i artärer och vener en sänkt tonus. Detta förklaras av att cirkulerande proinflammatoriska cytokiner sänker känsligheten hos adrenerga receptorer samt medierar frisättning av vasodilaterande substanser som adrenomedullin, prostacyklin och kväveoxid (NO) (Russell 2018). Dessutom minskas hypofysens frisättning av vasopressin och renin-angiotensinsystemet hämmas genom nedreglering av angiotensin-1 receptorn (Landry 1997). Som regel föreligger det vid sepsis även betydande hypovolemi till följd av dehydrering i kombination med omfördelning av vätska från blodbanan till interstitiell vävnad.

Störningar i mikrocirkulationen

Mikrocirkulatoriska förändringar vid sepsis och septisk chock är ur klinisk synpunkt svårare att upptäcka och kvantifiera än störningarna i systemcirkulationen, men är av stor betydelse för uppkomsten av hypoperfusion och organsvikt.

Anatomiskt består mikrocirkulationen av arterioler, kapillärer och venoler och har som sin primära funktion att förse kroppens vävnader med syre och näringsämnen. De klassiska inflammationstecknen *värme, rodnad, smärta* och *svullnad* orsakas av mikrocirkulationens reaktion på t.ex. en lokal infektion, med ändrat regionalt blodflöde, vaskulär hyperpermeabilitet, leukocytrekrytering och koagulationsaktivering. Vid en begränsad lokal infektion är dessa förändringar adaptiva - de ökar genomsläppligheten för immunglobuliner och komplement, underlättar kemotaxis av aktiverade immunceller medan lokal koagulationsaktivering begränsar infektionen och förhindrar spridning till resten av kroppen. Vid sepsis sker en okontrollerad och generaliserad aktivering av dessa vaskulära fenomen. Trots att regionala blodflöden till viktiga kärlbäddar såsom hjärna, njurar och hjärta ofta är förhöjda uppkommer vid septisk chock vävnadshypoxi, vilket är en viktig bidragande orsak till uppkomsten av organdysfunktion. Störd mikrocirkulation är en avgörande orsak till denna paradox. De mikrovaskulära förändringarna karaktäriseras av kapillärläckage med vävnadsödem, störd vävnadsgenomblödning med avstängning av vissa kapillärer och okontrollerat shuntflöde i andra, samt global intravasal koagulationsaktivering.

För kliniskt bruk har man nyligen visat att kontroll av kapillär återfyllnad i nagelbädden fungerar åtminstone lika bra som upprepade laktatvärden för att mäta svaret på initial sepsisbehandling (Hernandez 2019). En optisk metod för att mäta graden av störning i mikrocirkulationen sublingualt finns än så länge bara tillgänglig för forskningsbruk. Metoden har visat god överensstämmelse mellan graden av kapillär cirkulationsstörning och utfall, vilket talar för att sublingual mätning avspeglar mikrocirkulatoriska förändringar i andra, viktigare kärlbäddar (De Backer 2002).



Glykokalix är ett gelliknande skikt som syntetiseras av endotelceller och klär in kapillärernas endoluminala yta (Colbert 2016). Glykokalix har visats fylla viktiga funktioner för kapillärpermeabilitet, modulering av flödesresistans samt reglering av leukocytaktivering och koagulation (Uchimido 2019). I experimentella sepsismodeller där man inducerade nedbrytning av glykokalix i lung- och njurkapillärer, sågs lungödem samt förlust av glomerulär filtration (Schmidt 2012; Lygizos 2013). Patienter med sepsis visar förhöjda cirkulerande glykokalix-nedbrytningsprodukter och nivåerna korrelerar mot utfall vid septisk chock (Nelson 2014). Hypervolemi till följd av överdriven vätsketerapi är associerad med ökad nedbrytning av glykokalix (Chappell 2014). Det finns experimentella data som talar för att tillförsel av albumin och färskfrusen plasma skulle kunna gynna bevarande och återuppbyggnad av glykokalix (Zeng 2014). Det saknas dock för närvarande kliniska studier till stöd för att använda albumin och plasma på denna indikation.

Hjärtpåverkan

Akut myokardsvikt, septisk kardiomyopati (SK), är vanligt förekommande vid sepsis och septisk chock. Förekomsten av SK är associerad med sämre överlevnad. Incidensen uppvisar en stor variation mellan olika publikationer (10–70%), vilket kan förklaras av avsaknaden av en generell definition samt att man använt sig av olika kliniska metoder för att diagnostisera tillståndet (Beesley 2018). Riskfaktorer som identifierats omfattar manligt kön, låg ålder, högt laktat och kronisk hjärtsvikt (Sato 2016).

SK uppvisar en hög grad av reversibilitet och bland överlevare återfår hjärtat i flertalet fall normal funktion. Den patofysiologiska bakgrunden till SK är ofullständigt känd men proinflammatoriska mediatorer som TNF, IL-1 och NO antas spela en central roll då de medierar kapillärläckage med åtföljande ödembildning i hjärtmuskulaturen (Celes 2010). Biomarkörer som pro-BNP och troponin T är starkt korrelerade med septisk chock men är inte specifika för SK (Masson 2016). Ultraljudskardiografi (UCG) intar en central position i den kliniska diagnostiken av SK men bedömningen är ofta svår på grund av interaktioner med samtidig vaskulär patologi (vasoplegi, hypovolemi) och pågående farmakologiska interventioner (vätsketerapi, vasopressorer och inotrop terapi). Det saknas även konsensus om vilka UCG förändringar som ska anses diagnostiska för SK. På senare tid har en ny UCG-metod ”spreckle tracking” som mäter långsgående hjärtmuskelbelastning visat sig vara ett bra mått på vänsterkammardysfunktion vid sepsis. För kontinuerlig värdering av hjärtminutvolym och som komplement till UCG används numera ofta PiCCO (Pulse index Continuous Cardiac Output) som kan mäta slagvolym genom analys av artärkurvan.

Det finns för närvarande ingen specifik behandling för SK men inotropa läkemedel (i första hand dobutamin och i vissa fall levosimendan) ska övervägas vid låg hjärtminutvolym tillsammans med tecken på hypoperfusion efter adekvat vätske- och vasopressorterapi.

Förmaksflimmer och andra supraventrikulära arytmier är vanliga i samband med sepsis men det finns inga data som talar för att arytmier skulle vara direkt associerade med SK.

Förmaksflimmer

I en prospektiv studie med 1782 intensivvårdade patienter med sepsis fann man hög incidens av nydebuterat förmaksflimmer; 10 % vid sepsis, 22 % vid svår sepsis och 40 % vid septisk chock (Klein Klouwenberg 2017). Förmaksflimmer i samband med sepsis medför ofta en akut hemodynamisk försämring och är associerad med förlängd intensivvårdsvistelse och ökad långtidsrisk för stroke och död (Kanji 2012; Klein Klouwenberg 2017; Walkey 2014). Riskfaktorer för nydebuterat förmaksflimmer vid sepsis utgörs framför allt av sepsisrelaterade faktorer och i mindre utsträckning av kroniska faktorer. (Bosch 2019). Det saknas säker kunskap om vad som utgör den bästa behandlingsstrategin vid sepsisinducerat förmaksflimmer men vid sidan av allmänna åtgärder såsom optimering av oxygenering, volymstatus och elektrolytbalans kan antiarytmika prövas. Amidaron är ett klass 3 antiarytmikum med förhållandevis begränsade effekter på blodtryck och hjärtkontraktilitet varför det ofta används för behandling av förmaksflimmer inom intensivvården (Balik 2017).



Det är för närvarande oklart om patienter med övergående sepsisutlöst förmaksflimmer är betjänta av efterföljande oral antikoagulation (Aibar 2021).

Lungor

Vid sepsis är lungdysfunktion den vanligaste formen av organ dysfunktion. Lungdysfunktion vid sepsis orsakas både av direkta förändringar i själva lungan och indirekt av de metabola effekter som det septiska tillståndet utlöser. Resultatet är tilltagande hypoxi, vilken kroppen kompenserar med ett ökat andningsarbete. Två svenska befolkningsstudier har visat att respiratorisk svikt enligt sepsis-3 kriterier förekommer hos 78–80 % av sjukhusvårdade sepsispatienter (Mellhammar 2016; Ljungström 2019). I den senare studien bedömdes 37 % av patienterna med sepsis ha luftvägar som primärt infektionsfokus. Incidensen av respiratorisk svikt mellan olika studier varierar dock beroende på hur den respiratoriska svikten definieras. Studier genomförda med Sepsis 1 och 2-kriterier anger en förekomst mellan 25–85 % vid ankomst till sjukhus (Russell 2000; Levy 2005; Dremsizov 2006; Shapiro 2006).

Förhöjd andningsfrekvens vid sepsis

Förhöjd andningsfrekvens är en tidig och känslig indikator på sepsisinducerad försämrad lungfunktion och hypoperfusion. Andningsfrekvensen ökar för att ventilera ut koldioxid och därmed kompensera den metabola acidosis som uppstår vid sepsis. Eftersom koldioxid diffusionen påverkas betydligt mindre än syrgasdiffusionen blir resultatet som regel hypokapni. Hyperkapni vid sepsis ses främst hos patienter med underliggande allvarlig kronisk lungsjukdom. Vid sepsis ökar även andningsfrekvensen något på grund av att den systeminflammatoriska reaktionen i sig är energikrävande, vilket leder till ökat syrgasbehov. Redan en förhöjd andningsfrekvens >20 /min är en varningssignal och en andningsfrekvens >30 /min hos en patient med sepsis är ett allvarligt sjukdomstecken. Vid samhällsförvärd pneumoni har andningsfrekvens >30 /minut visat sig vara en oberoende markör för ökad mortalitetsrisk (Lim 2003). Bestående andningsfrekvens >30 /minut vid sepsis anses vara ett tecken på hotande respiratorisk kollaps (Wheeler 1999) och korrelerar till ökad mortalitetsrisk hos medicinska akutpatienter i allmänhet (Buist 2004).

Sepsisinducerad respiratorisk svikt

Centralt i patofysiologin är en inflammationsmedierad ökning av kapillärpermeabiliteten som leder till utträde av neutrofila granulocyter och proteinrik vätska i lungvävnaden samt i alveolerna. Vätskeutträde i lungparenkymet medför dels ett interstitiellt diffusionshinder men bidrar även till kraftig minskning av lungans compliance (töjbarhet) till ner mot 25 % av den normala. Aktiverade neutrofila granulocyter utsöndrar vävnadsnedbrytande enzymer som orsakar strukturella skador på såväl alveolära kapillärer som lungepitelceller. När alveolär cellbarriären skadas sker inflöde av den protein- och enzymrika vätskan från interstitiet till alveolerna. Detta leder till minskat gasutbyte både genom ett direkt diffusionshinder och till följd av atelektasutveckling som sker sekundärt till reduktion av surfaktant i alveolerna. Dessa faktorer samverkar till en ökad shuntning av blod vilket ger en ojämn fördelning mellan ventilation och perfusion. Hypoxin som uppstår vid sepsisinducerad respiratorisk svikt beror även på att lungorna, liksom övriga kroppen, drabbas av ett förändrat kapillärt blodflöde med hypoperfusion samt sepsisinducerad koagulationsrubbnings med mikrotrombotisering och till följd av detta parenkymskada. Vidare leder den ökade kapillärpermeabiliteten till slemhinnesvullnad, vilket medför ökad resistens i luftvägarna. Exotoxiner från såväl grampositiva som gramnegativa bakterier kan leda till epitelskador i alveolerna vilket ytterligare förvärrar lungfunktionsnedsättningen. Därtill kommer en cytokininducerad kontraktilitetshämmande effekt på andningsmuskulaturen, främst medierad via TNF. Denna leder till ökad deadspaceandning sekundärt till minskade tidalvolym och kompensatoriskt förhöjd andningsfrekvens. Alla dessa faktorer bidrar till en successivt försämrad syresättning och därmed lungans organ dysfunktion (Martin 2001; Ince 2005; Martin 2005; Wheeler 2007; Boots 2012; Sawa 2014; Pool 2018).



ARDS

Hos en mindre andel av patienter med sepsis utvecklas inom 1–7 dygn en mer generaliserad inflammationsorsakad lungskada med ödem. Detta benämndes tidigare Acute Lung Injury (ALI), och i allvarligare former Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). ALI begreppet är sedan 2012 ersatt av en ARDS-definition (Berlinkriterierna) där allvarlighetsgraden kan variera från mild till måttlig eller svår baserat på kvoten mellan syrgastrycket i blodet och inandningsluften - PaO₂/FiO₂ (Force 2012). För diagnosen ARDS krävs att kardiell svikt som orsak till lungödem har uteslutits. Kliniska kännetecken för ARDS är hypoxi i kombination med bilaterala lunginfiltrat, ökad shuntning, ökad dead-space-andning och minskad lungcompliance. Andningsfrekvens >30/minut vid ankomst, acidosis och BMI >30 utgör oberoende riskfaktorer för att utveckla ARDS. Tidig adekvat antibiotikabehandling av patienter med svår sepsis tycks minska risken för ARDS, medan övervätskning ökar densamma. ARDS medför ökad mortalitetsrisk i det akuta skedet. I efterförloppet finns ökad risk för såväl bestående lungfunktionsnedsättning på grund av fibrosutveckling i lungorna som ökad risk för kognitiva sekvele, där hypoxigrad under vårdtiden tycks vara den viktigaste markören (Force 2012; Levitt 2012; Mikkelsen 2012; Antkowiak 2017; Gajic 2011).

Normal lungfysiologi och saturationsmätning - implikationer för sepsisdiagnostik

Det finns få studier på normalfördelning av syresättning i en frisk befolkning. Befintliga studierresultat är inte helt entydiga, men det tycks vara så att saturationen sjunker med stigande ålder. I en amerikansk studie på 96 friska personer 18–81 år gamla sågs en något sjunkande saturation med stigande ålder (Crapo 1999). En brittisk studie av >37 000 patienter på akutmottagning påvisade också en sjunkande saturation med stigande ålder. I åldersgruppen >65 år var medelvärdet för saturation på luftandning 95,8% (Smith 2012). En norsk studie av 146 hjärt-lung-friska personer >70 års ålder fann en medelsaturation bland män på 95,3 % och bland kvinnor 94,8 %. Mätningarna gjordes i liggande. Skillnaden mellan könen var statistiskt signifikant men oberoende av ålder (Hardie 2004). Saturationen mätt i liggande är i genomsnitt 0,8 kPa (cirka 1 %), lägre än i sittande (Hardie 2002). Då medianåldern på sepsispatienter i våra skandinaviska studier är cirka 80 år och syrgassaturationen som regel mäts i liggande, är det inte orimligt att anta att en viss andel äldre personer får organ dysfunktionspoäng enligt SOFA score för vad som egentligen är fysiologiska normalvärden.

Hur bör saturationen mätas?

Gold standard för saturationsmätning är via analys av arteriellt blod. På intensivvårds- eller intermediärvårdsavdelningar kan detta göras via kvarliggande artärnål, vilket förenklar upprepad mätning utan obehag för patienten. På övriga vårdavdelningar utförs analysen via artärpunktion som är mer tidskrävande och inte utan risk för komplikationer. För flertalet patienter är det inte nödvändigt med analys av artärblod för att uppskatta blodets syresättningsgrad. I stället används i stor utsträckning saturationsmätning via perkutan pulsoxymetri, en snabb, billig och tillförlitlig non-invasiv metod lämpad för kontinuerlig övervakning på vårdavdelning. En jämförande studie mellan arteriell blodgasanalys och pulsoxymetri visade att pulsoxymetri överskattar den arteriella syremättnaden med 1–2% (Perkins 2003) och att denna skillnad ökar med sjunkande SaO₂ <90% (Wilson 2010). Saturationsvärden mätt med pulsoxymetri är som mest tillförlitliga i intervallet 88–98%.

Njurar

Sepsis och framför allt septisk chock är den vanligaste orsaken till utveckling av akut njursvikt inom intensivvården. Incidensen akut njursvikt bland patienter med svår sepsis är cirka 20 % och stiger vid septisk chock till omkring 50 % (Schrier 2004). Stor variation föreligger avseende mortalitet i dessa grupper, och varierar mellan 28 och 82 % beroende på grad av njursvikt (Hoste 2007; Kellum 2002).



Akut njursvikt benämns numer akut njurskada (Acute Kidney Injury, AKI) för att betona att såväl lättare som mer uttalad njurpåverkan avses. En sammanfattande internationell definition har presenterats (Kellum 2013) där akut njurskada definieras som något av följande (utan inbördes gradering):

- Ökning av P-kreatinin med $\geq 26 \mu\text{mol/l}$ inom 48 timmar
- Ökning av P-kreatinin med $\geq 1,5$ ggr från patientens normala värde, som har skett eller förmodas ha skett under de föregående 7 dagarna
- Urinproduktion $< 0,5 \text{ ml/kg/timme}$ under 6 timmar

I samma dokument finns en gradering av akut njurskada, se tabell.

Tabell. Gradering av akut njurskada enligt den internationella expertgruppen KDIGO.

Stadium	P-kreatinin	Urinproduktion
1	Höjning med 1,5 – 1,9 ggr jämfört utgångsvärde eller ökning $\geq 26 \mu\text{mol/l}$	$< 0,5 \text{ ml/kg/timme}$ under 6–12 timmar
2	2,0 – 2,9 ggr höjning jämfört utgångsvärde	$< 0,5 \text{ ml/kg/timme}$ under ≥ 12 timmar
3	$\geq 3,0$ ggr ökning jämfört utgångsvärde eller ökning av P-kreatinin till $\geq 354 \mu\text{mol/l}$ eller start av dialys	$< 0,3 \text{ ml/kg/timme}$ under ≥ 24 timmar eller anuri under ≥ 12 timmar

En annan äldre definition anger abrupt (1–7 dagar) och kvarstående (> 24 timmar) nedsättning av glomerulär filtration (GFR) och eller urinproduktion för att beskriva tillståndet. Man har försökt definiera akut njurskada på olika nivåer, ”the Risk-Injury-Failure-Loss-Endstage renal disease (RIFLE) classification” utifrån två kriterier, förändring i kreatinin eller GFR utifrån ett basvärde, och urinproduktion mätt som ml/kg/tim (Bellomo 2004), se tabell.

Tabell. Definition av akut njursvikt enligt RIFLE.

	GFR-kriterier	Urinvolymkriterier
Risk (Risk)	P-kreatinin ökat 1,5 gånger	$< 0,5 \text{ ml/kg/tim}$ under 6 timmar
Njurpåverkan (Injury)	P-kreatinin ökat 2 gånger	$< 0,5 \text{ ml/kg/tim}$ under 12 timmar
Njursvikt (Failure)	P-kreatinin ökat 3 gånger	$< 0,5 \text{ ml/kg/tim}$ under 24 timmar eller anuri 12 timmar
Njurskada (Loss)	Total förlust av njurfunktion under längre tid än 4 veckor	
Terminal njursvikt (End stage)	Terminal njursvikt under längre tid än 3 månader	

Orsaken till njurpåverkan vid sepsis är multifaktoriell och fortfarande delvis oklar pga. få humanstudier. Det renala blodflödet (RBF) utgörs i normalfallet av en femtedel av hjärtats slagvolym och är mycket känsligt för förändringar i blodtrycket. (Langenberg 2005). Utöver denna hemodynamiska påverkan bidrar sannolikt immunologiska och toxiska faktorer till utvecklingen av akut tubulär nekros (Bonventre 2010). Dessutom kan flera läkemedel, som NSAID, ACE-hämmare, litium, aminoglykosider, sulfa, vancomycin och kontrastmedel orsaka njurpåverkan. Denna risk ökar vid t.ex. sepsis, diabetes, dehydrering eller tidigare njursjukdom.



Det finns dock studier på kritiskt sjuka patienter med systeminflammatoriskt svar av olika genes (trauma, brännskada, sepsis) där man kunnat påvisa ett initialt ökat renalt clearance. (Albanèse 2004; Conil 2007; Fuster-Lluch 2008; Roberts 2006). Augmented renal clearance (ARC) definieras som kreatininclearance >130 ml/min/1.73m². De mest troliga mekanismerna bakom detta anses vara det inflammatoriska svaret via endogena mediatorer i kombination med stora mängder vätska samt behandling med vasoaktiva läkemedel (Redl-Wenzl 1993; Udy 2010; Udy 2014). Man har framför allt sett detta hos yngre patienter utan komorbiditet, vid multitrauma och hos patienter med mindre allvarlig sjukdomsbild. Förhöjt GFR har i regel kvarstått omkring fem dagar. Ett ökat renalt clearance har framför allt betydelse för doseringen av betalaktamantibiotika och glykopeptider då tiden över MIC för dessa antibiotika är avgörande för den antibakteriella effekten (Bilbao-Meseguer 2018).

Biokemiska markörer för njursvikt vid sepsis som t.ex. tubulära proteiner och enzymer i urinen är dåligt validerade och används inte rutinemässigt. Även om stegring av plasma-kreatinin ganska väl speglar den försämrade njurfunktionen ska man vara medveten om att det är en parameter som förändras långsamt eftersom skadan ofta startar tubulärt. Kreatininvärdet påverkas dessutom av muskelmassa, kroppsyta och diet. Med kännedom om patientens ålder, vikt, kön och aktuellt kreatininvärde kan en ungefärlig uppskattning av glomerulär filtration i stället göras med hjälp av olika formler. Den mest använda på svenska laboratorier kallas CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) och är framtagen med hjälp av patientmaterial från olika länder. Den klassiska Cockcroft and Gaults ekvation (Cockcroft 1976) anses nu föråldrad då den bygger på en bestämningsmetod för kreatinin som inte längre används.

Samtliga GFR-uppskattningar gäller endast om steady-state förhållande föreligger, vilket sällan är fallet vid akut njurinsufficiens (National Kidney Foundation 2002; Lippi 2008).

Urea är en ospecifik markör för njurfunktion och är också beroende av kväveintag och grad av katabolism. Ett alternativt sätt att uppskatta GFR är att mäta cystatin C, ett protein som bildas från kroppens alla celler och vars serumkoncentration är beroende av GFR. Fördelen med cystatin C är att den bara fördelas i extracellulärvolymer och inte som kreatinin i kroppsvattnet och därmed stiger snabbare vid akut njurskada. Vid beräkning av cystatin C behöver man inte ta hänsyn till ålder, kön, vikt eller längd. Möjliga felkällor är hypo- och hyperthyreos samt kortisonbehandling. Som markör för GFR vid akut njurinsufficiens är dock cystatin C otillräckligt validerad.

För ett antal år sedan genomförde SBU ett projekt för "Skattning av njurfunktion" (SBU 2012). Där konstateras att det mest noggranna sättet att uppskatta GFR är att använda medelvärdet mellan ett GFR-estimat, baserat på kreatinin, och ett baserat på cystatin C. 24-timmars kreatininclearance uppfyllde inte kraven på tillräcklig noggrannhet för att mäta GFR. Med tanke på hur akut njurskada definieras kommer dock bestämning av kreatinin i plasma fortfarande att ha en central plats.

En enkel genväg för att beräkna GFR från kreatinin, cystatin C eller båda är att gå in på www.eGFR.se.

Observera att förändringar av njurfunktionen sker snabbt vid akut njursvikt vilket innebär att uppskattat GFR sällan avspeglar den aktuella njurfunktionen utan snarare GFR för ett dygn sedan.

Gruppen rekommenderar regelbunden provtagning av kreatinin, initialt kan det hos patienter med sepsis eller septisk chock finnas skäl för upprepad provtagning under de inledande vårddyggen. Ett behandlingsmål vid sepsis och septisk chock, och samtidigt ett bra mått på njurfunktionen, är en timdiures >0.5 ml/kg/tim.

Lever

Under normala fysiologiska förhållanden fullgör levern en mängd livsuppehållande och reglerande funktioner för t.ex. matsmältning, ämnesomsättning, blodrening, koagulation och immunologisk övervakning. Smärre mängder tarmbakterier och patogen-associerade molekyler som når levern via portvenen omhändertas i



leversinusoiderna av immunceller utan att skapa påtaglig inflammation. Vid sepsis är bilden annorlunda. Patogen-associerade ämnen och kroppsegna alarminer som når levern utlöser ett kraftfullt immunologiskt svar som syftar till att eliminera invaderande patogener, men som även kan orsaka organskada på grund av den åtföljande systeminflammatoriska reaktionen. Kupfferceller, monocyter, neutrofiler och T-lymfocyter deltar bland andra immunceller i den samordnade aktion som via cytokiner inducerar aktivering av komplementfaktorer och bildning av akutfasreaktanter, bl.a. CRP, i levern. Syntesen av dessa proteiner prioriteras på grund av deras immunologiska betydelse, samtidigt som produktionen av proteiner med betydelse för homeostasen, t.ex. albumin, nedregleras. Förutom att bidra till elimineringen av mikroorganismer, utlöser akutfasproteinerna också ett balanserande och immunhämmande svar. Endotoxintolerans utgör ett välstuderat exempel på detta, där upprepad endotoxinbelastning leder till ett svagare immunologiskt svar än vid den första expositionen. Denna balanserande funktion är sannolikt livsavgörande vid sepsis (Strnad 2017) men innebär troligen också en risk för minskad elimination av bakterier från tarmen (Hanslin 2019).

Sepsisorsakad leverdysfunktion är ovanligare än respiratorisk och renal påverkan, men har i flera studier visat en högre associerad dödlighet, varför skärpt vaksamhet vid detta tillstånd är påkallad (Rhee 2017; Galeski 2013; Seymour 2019).

Enligt Sepsis-3 bestäms organ-dysfunktion via SOFA-poäng och inom detta system representeras leverfunktionen av bilirubinnivån. Mot bakgrund av den mångfald av funktioner som levern ansvarar för, ger förstås en enstaka markör en ofullständig spegling av funktionsnivån, samtidigt som ett stegrad bilirubin vid sepsis kan uppkomma genom andra mekanismer, t.ex. hemolys. Leverpåverkan är dock en vanligare orsak och beror då på minskad hepatocellulär gallproduktion och intrahepatisk kolestas utlöst av olika inflammatoriska mediatorer.

Ytterligare en skademekanism vid sepsisorsakad leverdysfunktion är ischemi orsakad av cirkulatorisk eller respiratorisk svikt, mikrotrombotisering eller ett inflammatoriskt omvandlat endotel, vilket resulterar i levercellsnekros främst kring centralvenerna. Denna s.k. hypoxiska hepatit har också benämnts "chocklever" och karakteriseras biokemiskt främst av en kraftig transaminasstegring. Hypoxisk hepatit rapporteras ha en incidens på c:a 10% hos intensivvårdspatienter, med septisk chock som vanlig underliggande diagnos (Strnad 2017; Fuhrmann 2010). Tillståndet uppkommer vanligen inom något dygn efter ankomsten till IVA och är associerat med en mortalitet på >50% och patienter med fortsatt stigande ASAT efter 24 timmar har ännu sämre prognos (Fuhrmann 2010). Den ökade dödligheten vid sepsisutlöst leverdysfunktion beror sällan på fulminant leversvikt utan på att den septiska chocken inte kunnat hävas (Chand 2007; Fuhrmann 2010).

Cirrhos och sepsis

Cirrhospatienter löper en ökad risk för infektioner i allmänhet och sepsis i synnerhet. Till detta bidrar en immunpåverkan där immunceller är reducerade både till antal och funktion, samtidigt som leverns egen syntes av molekyler som deltar i immunsvaret är begränsad. Ytterligare faktorer är en störd tarmflora, försämrade tarmbarriär med ökad risk för bakteriell translokation samt portal hypertension med åtföljande porto-systemisk shuntning som försvårar utrensningen av bakterier i levern.

Bakteriemi är tio gånger vanligare hos en cirrhospatient än hos övriga patienter, med en flerfaldigt högre mortalitet. Gram-negativa tarmbakterier är den vanligaste orsaken, men även *Staphylococcus aureus*, enterokocker och *Candida* är vanligt förekommande. En stor del av infektionerna är nosokomiala, med åtföljande risk för mer resistenta patogener. Progress av leverskada, s.k. akut-på-kronisk leversvikt, med en förhöjd risk för åtföljande akut njursvikt, s.k. hepatorenalt syndrom, utgör ytterligare en komplikation (Jalan 2014; Bartoletti 2014; Strnad 2017).



Sepsisbehandling för cirrhopatienter skiljer sig inte från den för övriga patienter men gruppens utsatthet och speciella förutsättningar kräver en hög vaksamhet och en låg tröskel för tidig antimikrobiell behandling.

Koagulation

Koagulationssystemet är integrerat med kroppens immunförsvar. Flera koagulationsfaktorer har därför dubbla roller i både hemostasen och infektionsförsvaret. Immunsvaret kan aktiveras av både bakteriella strukturer, t.ex. lipopolysackarid, och vävnadsskademarkörer, t.ex. fritt DNA. Cirkulerande monocytter reagerar på dessa och frigör den koagulationsaktiverande vävnadsfaktorn (tissue factor) samtidigt med cytokiner och kemokiner som aktiverar trombocyter, neutrofiler och endotelceller. Aktiverade endotelceller kan också utsöndra vävnadsfaktorn, samtidigt som balanserande koagulationshämmande system nedregleras. Förutom utsöndring av granulaeproteiner bildar neutrofiler extracellulära fibrer (NET, neutrophil extracellular traps) i syfte att fånga och oskadliggöra bakterier, men dessa har också en prokoagulerande verkan (Iba 2020b). Den sammantagna effekten skapar ett initialt stadium av både koagulationsaktivering och antifibrinolytisk aktivitet. Infektionen driver på så vis fibrinbildning som ett vapen i det lokala infektionsförsvaret, samtidigt som det lokala fibrinnätet persisterar genom en hämrad fibrinolys. Många bakterier har olika plasminogenaktivatorer som vapen för att motverka denna fibrinbildning.

Koagulationsaktiveringen vid infektion är i första hand ett lokalt kapillärt fenomen men vid sepsis kan aktiveringen även ske intravasalt med bildning av fibrin- och trombocyttaggregat som bidrar till att försämra mikrocirkulationen i olika organ. Åtföljande konsumtion av koagulationsfaktorer och trombocyter kan därpå utvecklas till ett kliniskt problem med ökande risk för blödningar och försämrad prognos. Disseminerad intravasal koagulation (DIC) eller septisk koagulopati kallas denna mer avancerade störning i koagulationssystemet, där alltså trombos och blödning kan föreligga samtidigt. Det finns ingen enhetlig definition av DIC eftersom det är en glidande skala från obetydlig avvikelse i känsliga laboratorieprover till livshotande tillstånd med organsvikt och blödning. Ett scoringsystem med TPK, APTT, fibrinogen och t.ex. D-dimer för att bedöma allvarlighetsgraden vid DIC har föreslagits (Taylor 2001; Toh 2007). En svensk studie visar att förhöjt APTT och PK-INR vid ankomst till IVA är signifikant associerat med mortalitet vid sepsis oberoende av SAPS-3 score (Benediktsson 2017). Andra har visat att enbart trombocytopeni och ett förhöjt PK-INR kan förutspå DIC-utveckling hos sepsispatienter (Iba 2020a).

Koagulationspåverkan är vanlig vid sepsis och ofta självbegränsande, men vid tecken till allvarlig sepsisorsakad koagulationsstörning rekommenderas kontakt med koagulationsspecialist för diskussion angående differentialdiagnostik och riktade åtgärder.

Metabolism och endokrin reglering

Vid akuta infektioner sker en ökad frisättning av katekolaminer, kortikotropin (ACTH), glukagon och insulin. ACTH påverkar framför allt binjurebarkens produktion av steroidhormoner och av dessa har kortisol en stimulerande effekt på glukoneogenesen som leder till att aminosyror omvandlas till glukos. Katekolaminer, kortisol och glukagon leder till ökad insulinresistens och ökade insulinnivåer.

Kortisol stimulerar vidare katabolismen av protein i muskulatur och andra vävnader för att förse infektionsförsvaret med nödvändiga aminosyror. Glukagonstegring resulterar i ökad glykogenolys och frisättning av glukos från levern. Sammantaget ger stresshormonerna en ökad plasmaglukosnivå som i de svåraste fallen, främst de IVA-vårdade, kan kräva övergående insulinbehandling.

Binjurebarksinsufficiens

Absolut binjurebarksinsufficiens är sällsynt vid sepsis men patienter som behandlas med Prednisolon >5 mg/dag eller som nyligen har trappat ned steroiddosen bör ha en ökad steroiddos i samband med allvarliga infektioner. En tumregel är att dubblera patientens dos vid feber >38°C och tredubbla dosen vid >39°C. Vid



denna indikation används hydrokortison, Solu-Cortef (20 mg motsvarar 5 mg prednisolon). Maximal dos hydrokortison är 200 mg/dygn (Jung 2008).

I intensivvårdssammanhang har begreppet relativ binjurebarksinsufficiens diskuterats. Med detta menas att patienten inte förmår att åstadkomma eftersträvanvärd maximal produktion av binjurebarkshormon vid stress. Andelen sepsispatienter med relativ binjurebarksinsufficiens varierar stort i olika studier beroende på varierande definitioner och analysmetoder (Annane 2000; Bouachour 1995; Soni 1995; Annane 2017). Det föreligger en mycket stor inter- och intraindividuell variation i svaret på en ACTH-stimulering. Av detta skäl rekommenderas inte ACTH-stimulering (Synachten-test) för att identifiera dessa patienter (Evans 2021).



Tidig identifiering av sepsis

Betydelsen av tidig identifiering och snabb behandling av sepsispatienter betonas återkommande i nationella och internationella riktlinjer. En orsak till svårigheterna med att diagnostisera sepsis i tidigt skede är dess mångskiftande skepnader. Till detta bidrar att den orsakas av en mängd olika smittämnen, drabbar olika människor på olika sätt och dessutom påverkar skiftande organ i varierande utsträckning. Det är därför viktigt att använda alla de instrument som står till buds för att nå fram till en sannolik diagnos inom rimlig tid: anamnes, status med vitalparametrar och biomarkörer. Övriga diagnostiska metoder, som t.ex. röntgen, är tillämpliga i förekommande fall men har inte samma grundläggande betydelse i akutskedet.

Triagering och övervakning

Eftersom sepsis karakteriseras av organsvikt är kontroll av vitalparametrar grundläggande. I syfte att upptäcka, prioritera och åtgärda akuta sjukdomstillstånd har olika modeller för systematisk kontroll av vitalparametrar införts inom sjukvården under senare år. Här används angivna gränsvärden för vitalparametrar för att bedöma sjukdomsgrad. Införandet av dessa system har sannolikt haft avgörande betydelse för kvaliteten i omhändertagandet av sepsispatienter. Data från det svenska sepsisregistret visar till exempel att andelen patienter med registrerad andningsfrekvens, en för sepsis betydelsefull vitalparameter, har ökat avsevärt under det senaste decenniet (Svenska Infektionsläkarföreningen 2021).

Fördelen med system som använder enkelt mätbara fysiologiska parametrar för att identifiera och prioritera svårt sjuka patienter är att de är objektiva, standardiserade, enkla att registrera och att följa över tid. Möjligheten till utvärdering blir därmed också god. Den främsta risken torde vara användandet av system framtagna utan tillräcklig metodologisk stringens avseende t.ex. urval och validering, vilket i slutändan skulle kunna medföra felaktiga bedömningar inom klinisk praxis (Gerry 2020).

Triage

Triage handlar om att systematiskt indela akutsökande patienter i prioriteringskategorier utifrån medicinsk angelägenhetsgrad som bedöms genom kontroll av vitalparametrar (Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) 2010). En del system adderar även information om sökorsak och anamnes, vilket ger möjlighet till ökat fokus på riskfaktorer och omständigheter av betydelse för framtida behandling.

Fysiologisk övervakning

Upprepad kontroll av vitalparametrar under vårdtiden är en viktig förutsättning för upptäckt och omhändertagande vid inträffad försämring hos patienten. Av de system som är i bruk för triagering och fysiologisk övervakning är vissa utformade specifikt för triagering, medan andra är tänkta att användas för övervakning eller för klinisk riskvärdering mer generellt. Nedan redovisas några av de system för kontroll av vitalparametrar som används inom vården.

SOFA och qSOFA

Sepsis-3 använder Sequential Organ Failure Assessment, SOFA-systemet, för att definiera sepsis (se kapitlet ”Definitioner och diagnostiska kriterier för sepsis och septisk chock”). Eftersom SOFA-systemet främst är anpassat för intensivvård, har ett screeningverktyg för bedömning av patienter med misstänkt infektion inom övriga delar av vården, kallat Quick SOFA eller qSOFA, föreslagits (Seymour 2016). Systemet är utarbetat i huvudsak retrospektivt från amerikanska databaser och inkluderar mätvärden för cirkulation, andning och CNS. Vid påverkan av minst två av dessa organsystem enligt fastslagna gränsvärden identifieras



patienter med risk för död eller längre intensivvårdsvistelse. En återkommande oro för användandet av qSOFA på bekostnad av andra bedömningssystem har varit att sensitiviteten blir för låg. Detta stöds, förutom av publicerade data, av vetenskapen om att sepsis kan drabba alla vitala organ, varför en grundläggande klinisk bedömning av eventuell septisk påverkan inte bör begränsas till tre organparametrar (Churpek 2017; Silcock 2019; Williams 2017).

RETTS

Rapid Emergency Triage and Treatment System, RETTS, är ett svenskt beslutsstöd som till nyligen varit det mest förekommande triagesystemet på akutmottagningar i Sverige. RETTS kombinerar vitalparametrar, akuta symtom och anamnestiska uppgifter för att kategorisera akutsökande patienter i fyra olika prioritetnivåer (röd, orange, gul och grön) som avgör hur snabbt patienten behöver läkarbedömning, nivån av monitorering som krävs och rekommenderade blodprover (Widgren 2011). Det har hittills bara publicerats ett par studier av RETTS förmåga att upptäcka sepsis. En norsk studie visade god sensitivitet för att identifiera patienter med svår sepsis (sepsis-2) på akutmottagningen, när orange och röd prioritetnivå kombinerades (Askim 2017). Studien begränsas av att underlaget utgörs av relativt få patienter med svår sepsis (108 st.) och att de sepsiskriterier som används till del är identiska med dem som RETTS använder för de högre prioritetnivåerna. En svensk studie som för första gången jämfört RETTS och NEWS på akutpatienter kommenteras nedan.

Sepsisalarm

Sepsisalarm eller snabbspår för sepsis, är triagemodeller som är framtagna specifikt för att upptäcka patienter med allvarliga infektioner/sepsis. Ett flertal svenska sjukhus har introducerat sådana, där RETTS har kompletterats med ytterligare screeningmarkörer, såsom feber/anamnes på feber och/eller infektionstecken och/eller laktatstegring.

I Skåne har man sedan 2012 använt en modell där den högsta RETTS-prioritetnivån, baserad på de först uppmätta vitalparametrarna prehospitalt eller på akutmottagningen, kompletteras med information om feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ och/eller anamnes på feber/frossa, för omedelbar bedömning av infektionsläkare i akutrummet eller per telefon. Man har därigenom uppnått bättre uppfyllelse av kvalitetsmålen från Surviving Sepsis Campaign (Levy 2018b), mer korrekt empirisk antibiotikabehandling och kortare vårdtider. I den subgrupp av sjukhus som inte tidigare hade sepsisalarm (fem av åtta) minskade också behovet av IVA-vård (Rosenqvist 2017; Rosenqvist 2020).

Mot bakgrund av bl.a. dessa erfarenheter har en arbetsgrupp på uppdrag av staten och Sveriges kommuner och regioner nyligen föreslagit ett nationellt ”Personcentrerat och sammanhållet vårdförlopp inom sepsis” som innebär att misstanke om sepsis med tecken på organdysfunktion enligt triage/övervakningssystemen RETTS (röd färg) eller NEWS2 (≥ 7 poäng) ska utlösa ett sepsisalarm, med specificerade åtgärder (Nationella arbetsgruppen vårdförlopp sepsis 2021).

NEWS

National Early Warning Score, NEWS, lanserades av det brittiska läkaresällskapet 2012 (Royal College of Physicians 2012). Baserat på mätresultaten av sex fysiologiska parametrar (andningsfrekvens, syremättnad, temperatur, systoliskt blodtryck, pulsfrekvens samt medvetandegrad) som poängsätts var för sig med 0 till 3 poäng, summeras ett NEWS-värde där den sammanlagda poängen utgör ett mått på risk för kritisk sjukdom. Den färgkodade riskskalan är indelad i fyra kategorier, låg, låg/medium, medium och hög. Ett antal studier har visat att NEWS har måttlig till god prediktiv förmåga för ett antal sepsisrelaterade utfallsmått för såväl akut- som avdelningspatienter och har vid jämförelser presterat bättre än qSOFA (Churpek 2017; Redfern 2018; Mellhammar 2019; Brink 2019; Goulden 2018). I en svensk studie som för första gången jämfört RETTS och NEWS för akutpatienter uppvisade NEWS större förmåga att förutsäga svår sepsis (sepsis-2).



Slutsatsen begränsas i viss mån av att studien är retrospektivt utförd på två olika kohorter som ursprungligen selekterats för andra ändamål och att den inte värderar triagesituationen, utan svår sepsis som uppkommit inom 72 timmar efter ankomst till sjukhus (Mellhammar 2020).

NEWS har antagits av flera svenska regioner och har ofta ersatt tidigare kriterier för att tillkalla MIG (Mobil Intensivvårdsgrupp). Modellen reviderades 2017 av det brittiska läkaresällskapet och kom då att innefatta även en alternativ saturationsskala för patienter med habituell låg syremättnad, liksom värden för nytillkommen eller förvärrad förvirring. Den reviderade modellen kallas NEWS2 (Royal College of Physicians 2017). En svensk översättning av den engelska förlagan publicerades 2018 av LÖF (Landstingens Ömsesidiga Försäkringsbolag) i ett samarbete med 23 organisationer, däribland SILF. I denna presenteras även en obstetrisk version avsedd för gravida intill 6 veckor efter partus (Löf (Landstingens Ömsesidiga Försäkringsbolag) 2018).

NEWS2 riktar in sig mer specifikt på sepsis och man rekommenderar att ett NEWS2-värde på 5 eller högre, i kombination med misstänkt eller bekräftad infektion, ska leda till frågan "Är detta sepsis?". Riktlinjerna innehåller även råd om skyndsamma åtgärder och uppföljande kontroller. Gränsen för misstänkt sepsis vid ett NEWS2-värde på 5 lutar sig tungt mot en enda publikation (Corfield 2014), som dessutom förefaller misstolkad eftersom man i riktlinjerna återger en högre risk för mortalitet/intensivvård i relation till poängnivån än den som redovisas i originalstudien. Detta kan medföra att gränsvärdet 5 inkluderar många patienter som inte är kritiskt sjuka. Risken med att använda ett gränsvärde med hög sensitivitet och låg specificitet är att det kan leda till larminflation och undanträngningseffekter. En annan svårighet med generella gränsvärden är att vårdavdelningars olika profilering leder till diversifierade patientpopulationer där det skulle kunna vara mer ändamålsenligt att applicera gränsvärden som anpassats till de behov som föreligger på respektive enhet. Kunskapen är än så länge begränsad om hur NEWS-poäng fördelar sig inom de olika patientpopulationerna på akutmottagningar, vårdavdelningar och prehospitalt, men enstaka studier föreligger (Churpek 2017; Scott 2019; Silcock 2019).

Sammantaget kan sägas att det mer uttalade fokus på sepsis som introduceras inom NEWS2 sannolikt kommer att leda till en ökad medvetenhet om diagnosen inom de enheter som använder systemet, men att den generella användbarheten för det rekommenderade gränsvärdet 5 i nuläget ter sig osäker.

BAS 90-30-90

BAS 90-30-90 är en tidig svensk modell som använts för att identifiera svårt sepsissjuka patienter inom sjukvården. Modellen har lanserats från infektionskliniken i Skövde och fokuserar på förekomst av antingen systoliskt blodtryck <90 mm Hg, andningsfrekvens >30/min eller syrgassaturation <90 %. BAS 90-30-90 används i varierande omfattning även på andra svenska sjukhus och inom ambulansverksamheter. Modellen utvärderades i en retrospektiv studie och hade då en lägre sensitivitet än övriga screeningsystem (Bayer 2015), men inom svensk sjukvård har den haft stor betydelse för att fästa fokus på sepsisdiagnosen.

MEDS

Mortality in Emergency Department Sepsis score, MEDS, är ett annat validerat poängsystem, som redovisas i tabell nedan. Här har man fokuserat på patienter med misstänkt sepsis på akutmottagningen och identifierat oberoende riskfaktorer för död i denna population (Shapiro 2003). Uppföljande studier av liknande populationer har bekräftat resultaten (Sankoff 2008; Vorwerk 2009). Förutom vitala tecken och prediktorer för dödlighet förlitar sig modellen på lab-värden vilket oundvikligen leder till fördröjt triage. Såvitt känt har denna modell, liksom flera andra föreslagna poängsystem inriktade mot sepsis, inte vunnit större genomslag.

Sammanfattningsvis används på många svenska sjukhus idag åtminstone två system för att kontrollera vitalparametrar parallellt, RETTS på akutmottagningen och NEWS2 på vårdavdelningarna. Då syfte (triage respektive övervakning) och populationer (oselekterade akutpatienter respektive inlagda patienter med känd



diagnos) skiljer sig åt är det inte uppenbart att en modell passar för allt, men ett enhetligt system inom hela vårdkedjan, ett ”gemensamt språk”, skulle ha stora fördelar. Evidensläget är idag för bristfälligt för att avgöra vilket av de i Sverige mest använda systemen som är bäst optimerade för respektive populationer. Redan idag genomförs dock projekt som med hjälp av stora mängder patientdata och maskininlärning skapar algoritmer för att upptäcka sepsispatienter och vi kan därför räkna med att de modeller vi använder idag kommer att förfinas inom de närmaste åren (Islam 2019; Valik 2020).

Programgruppens rekommendation är att vitalparametrar mäts och dokumenteras på alla akutpatienter, för att möjliggöra identifiering av så många patienter som möjligt med allvarliga infektioner. Vitalparametrar ska mätas dels prehospitalt, dels vid ankomsten till sjukhus och upprepas under det första vård dygnet beroende på tillståndets allvarlighetsgrad. I nuläget rekommenderas i första hand NEWS₂, som är väl anpassat för användning inom hela vårdkedjan och även innefattar åtgärdsförslag för olika värden. Hos sepsispatienter bör även urinproduktion och laktat kontrolleras. För en korrekt bedömning behöver dessa data kompletteras med anamnestiska uppgifter som beskrivs närmare i följande kapitel.

Patienter med misstänkt infektion och röd RETTS eller NEWS₂ ≥ 7 poäng (eller motsvarande i annat triagesystem) och/eller misstanke om behov av intensivvård ska snarast bedömas av infektionsläkare (på plats eller per telefon) för ställningstagande till antibiotikabehandling inom en timme och diskussion av fortsatt utredning, övervakning och vårdnivå.



Tabeller

Sammanställning av hur olika vitalparametrar värderas inom olika bedömningsystem

	NEWS2				RETTIS				BAS 90-30-90	qSOFA
	0p	1p	2p	3p	Grön	Gul	Orange	Röd		
Andning	Op AF 12-20	9-11	21-24	≤8 ≥25	AF 8-25		AF>25	AF>30 AF<8	AF>30	AF≥22
	SpO ₂ * ≥96%	SpO ₂ * 94-95%	SpO ₂ * 92-93%	SpO ₂ * ≤91%	SpO ₂ >95%	SpO ₂ <95%	SpO ₂ <90%	SpO ₂ <90% med O ₂	SpO ₂ <90%	
Cirkulation	Syst. BT 111-219	101-110	91-100	≥220 ≤90	Puls 50-110	Puls >110 <50	Puls >120 <40	RR>130 OR>160 Syst. BT<90	Syst. BT<90	Syst. BT≤100
	Puls 51-90	41-50 91-110	111-130	≤40 ≥131						
Neurologi	Alert			Akut des-orienterad eller sänkt medvetande	Alert	Akut desorienterad /GCS 13-14	Somnolent/RL S 2-3/ GCS 10-12	Kramp-antfall /RLS≥4 /GCS≤9		GCS<15
Temperatur	36,1-38,0	35,1-36,0 38,1-39,0	≥39,1	≤35,0	35-38,5	>38,5	<35,0 >41,0			

NEWS2 = National Early Warning Score, version 2. Används för att riskbedöma inneliggande patienter eller vid triage. Eventuell syrgastillförsel ger 2 extrapöäng, oavsett mängd. Medicinsk angelägenhetsgrad: 0-4 poäng=låg; 5-6 poäng =medel; ≥7 poäng=hög.

* NEWS2 används även en separat saturationskala för patienter med låg habituell syremättnad som ej redovisas här.

RETTIS = Rapid Emergency Triage and Treatment System. Ett vanligt triagesystem på svenska akutsjukhus. Röd anger högsta prioritetegrupp. Förutom vitalparametrar tas även hänsyn till sörsak.

BAS 90-30-90 = Blodtryck, andningsfrekvens, saturation. Anger kriterierna för "Svår bakterieell infektion". Ett uppfyllt kriterium är tillräckligt.

qSOFA = Quick SOFA. ≥2 uppfyllda kriterier krävs.

National Early Warning Score 2 (NEWS2)

Fysiologiska parametrar	3	2	1	0	1	2	3
Andningsfrekvens	≤8		9–11	12–20		21–24	≥25
Syremättnad 1	≤91	92–93	94–95	≥96			
Syremättnad 2 (används på läkarordination*)	≤83	84–85	86–87	88–92	93–94 med syrgas	95–96 med syrgas	≥97 med syrgas
Tillförd syrgas		Ja		Nej			
Systoliskt blodtryck	≤90	91–100	101–110	111–219			≥220
Pulsfrekvens**	≤40		41–50	51–90	91–110	111–130	≥131
Medvetandegrad***				Alert			CVPU
Temperatur	≤35,0		35,1–36,0	36,1–38,0	38,1–39,0	≥39,1	

* Syremättnad 2 används endast efter läkarordination vid låg habituell syremättnad t.ex. KOL

** Om hjärtfrekvens mäts skall detta användas istället för pulsfrekvens i denna parameter

*** Medvetandegrad: A=alert, C=confusion (nyttillkommen eller förvärrad förvirring), V=voice (reagerar med ögonöppning, tal eller rörelse vid tilltal/kraftiga tillrop), P=pain (reagerar vid smärtstimulering), U=unresponsive (reagerar ej vid tilltal/smärtstimulering)

Original: Royal College of Physicians (RCP). Översättning: Martin Spångfors 2018. Publicerat enligt riktlinjer RCP.

MEDS

2p	3p	6p
Nedre luftvägsinfektion Förändrat mentalt status Från sjukhem	AF>20 eller SpO ₂ <90% Septisk chock Ålder>65 år TPK<150 Stavkärniga neutrofiler>5%	Terminal sjukdom

MEDS= Mortality in Emergency Department Sepsis score. Validerat poängsystem för att förutsäga risk för dödlighet hos patienter med misstänkt sepsis på akutmottagning, baserat på en studie i USA.

0-4 poäng Mycket låg risk
5-7 poäng Låg risk
8-12 poäng Måttlig risk
12-15 poäng Hög risk
>15 poäng Mycket hög risk



Anamnes, symtom och status

Anamnes

Att sepsis har ett dynamiskt och progressivt förlopp är välkänt (Russell 2000; Levy 2005). Eftersom den tidpunkt då den sjuke kontaktar vårdgivare eller tillståndet uppmärksammas av omgivningen varierar kraftigt, ter det sig självklart att även anamnesen och inte bara aktuellt status är av vikt. Symtom som kan utgöra viktiga pusselbitar kan t.ex. ha gått i regress vid tidpunkten för läkarbedömning. Förutom symtom och sökorsak ska anamnesen inkludera riskfaktorer för sepsis och epidemiologiska faktorer av betydelse.

Symtom

De symtom som uppträder vid infektioner kan grovt indelas i fokala och allmänna symtom. De fokala symtomen härrör från det initialt drabbade organet och är ofta desamma oavsett om sepsis inträtt eller ej. De allmänna symtomen orsakas i en tidig sjukdomsfas av ett systeminflammatoriskt immunsvaret som vid sepsis är så kraftfullt att de helt kan dominera sjukdomsbilden och därigenom försvåra bedömningen. Ofta är det något av dessa vanligt förekommande systemiska symtom patienterna söker för och de är därför viktiga att känna till och vara uppmärksam på.

Vanliga symtom och sökorsaker:

- Feber/Frossa
- Andningspåverkan
- Illamående/Kräkning/Diarré
- Muskelsvaghet
- Smärta – huvudvärk, led- och muskelvärk, akut lokal smärta
- Mental påverkan

Tillstånd med förhöjd risk för sepsis

Alla kan drabbas av en allvarlig infektion med risk för utveckling av sepsis, men sårbarheten är avsevärt högre inom vissa grupper. Några av de vanligare är:

- Hög ålder eller skörhet
- Immunhämning till följd av sjukdom eller behandling, t.ex. diabetes, blodsjukdom, malignitet, aspleni, kortikosteroider, TNF-hämmare, cytostatika, medicinering efter transplantation
- Kronisk organsvikt
- Förekomst av infart, t.ex. central venkateter eller urinkateter
- Nyligen genomgången kirurgi eller annan åtgärd med risk för barriärskada, t.ex. prostatabiopsi eller tandingrepp
- Nyligen genomgången förlossning
- Förekomst av protes/implantat, t.ex. mekanisk hjärtklaff
- Missbruk

Epidemiologi

Här avses faktorer som i en bredare bemärkelse kan ha betydelse för etiologi och val av diagnostik och behandling vid misstänkt sepsis, varav några viktiga är:



- Exponering för smittsam sjukdom?
- Nylig utlandsvistelse? Betänk infektionspanorama och risk för antibiotikaresistens
- Nyligen genomgången antibiotikabehandling? Vilket preparat? Resistensrisk?
- Nyligen sjukhus- eller institutionsvårdad? Betänk förändrad bakterieflora
- Bärarskap av resistenta bakterier?

Status

Ett väl genomfört status som innefattar vitalparametrar ger en uppfattning om sjukdomsgrad och möjligt infektionsfokus.

Kritiskt sjuka patienter handläggs primärt enligt ABCDE-modellen (Airway-Breathing-Circulation-Disability-Exposure/Environment). En preliminär diagnos bör även eftersökas via ett mer riktat status på alla patienter med misstänkt sepsis:

AT: Kroppstemperatur. Ser patienten ut att vara allvarligt sjuk? Eventuelle påverkan i vila/rörelse?
Om påverkan, hur?

MoS: Slemhinnor, tandstatus, tonsiller: Infektionstecken? Intorkning?

Lgll: Bör kontrolleras.

Cor: Hjärtfrekvens. Ryt. Blåsljud?

Blodtryck: Anges.

Pulm: Andningsfrekvens och saturation. Biljud? Karaktär på dessa? Perkussionsdämpning?

Buk: Defense? Lokal ömhet? Lever- eller mjältförstoring? Resistens? Suprapubisk utfyllnad?
Dunkömhet över njurloger? Tarmljud?

Neurologi: Medvetande/orienteringsgrad. Motorisk oro? Nackstyvhet? Vid mental påverkan, ange grad enligt lokalt använt klassificeringssystem (GCS eller RLS-85).

Hud: Erytem/exantem? Sår? Petekier? Septiska embolier? Stickmärken? Marmorering? Förlängd kapillär återfyllnad? Kall/fuktig?

Lokalstatus: Lokala symtom följs upp med riktat status.

Fallgropar

Bland kritiskt sjuka sepsispatienter har ofta en felbedömning tidigare i vårdkedjan försenat diagnos och behandling. I det följande listas omständigheter som kan leda till diagnostiska felslut:

- En otillräcklig anamnes kan leda till felaktig behandling.
- Andningsfrekvens ska alltid kontrolleras vid misstänkt sepsis även om saturationen är normal!
- Andningspåverkan är ofta ett tidigt tecken vid sepsis oavsett fokus och bör därför inte initialt tolkas som pneumoni.
- Feber förekommer inte alltid och örontermometrar är opålitliga!
- Diarré och kräkningar är vanliga symtom vid sepsis och misstolkas lätt som gastroenterit.
- Diffusa eller lokala smärttillstånd, t.ex. buksmärter, är vanliga och kan vara det patienten söker för.
- Fallskador eller "funnen på golvet" är många gånger sekundärt till sepsis, särskilt hos äldre.
- Nyttillkommen konfusion/mental påverkan misstolkas ofta som stroke.
- Influensasyntom utan hosta/luftvägssymtom bör inte misstolkas som influensa.
- Influensa kan övergå i sekundär bakteriell pneumoni.



Diagnostik

Diagnostik vid misstänkt sepsis och septisk chock syftar till att bedöma grad av organpåverkan, möjliggöra identifiering av orsakande agens, hitta infektionsfokus samt bedöma eventuellt behov av åtgärd för att uppnå fokuskontroll, "source control". Utöver blodprover och mikrobiologisk diagnostik är bilddiagnostik ofta av stort värde för bedömning av infektionsfokus och behov av "source control". Bilddiagnostik kommer dock inte att beröras ytterligare i detta vårdprogram.

Det är viktigt att diagnostiken inte försenar insättandet av behandling hos patienter med snabbt progredierande sepsis eller septisk chock.

Biokemisk diagnostik

Biokemisk diagnostik ska ses som en pusselbit i bedömningen och provsvar måste inte inväntas innan behandling påbörjas. Provsvarerna ger en ögonblicksbild av ett förlopp och det blir därför svårt att utifrån enskilda värden utesluta infektion eller risk för organpåverkan. För att kunna värdera förlopp och dynamik behövs upprepad provtagning. Tidsintervall avgörs av patientens tillstånd samt av svar på insatt behandling.

Vissa analyser kan användas för att stärka misstanken om bakteriell infektion och andra för att värdera sjukdomens allvarlighetsgrad. Inom aktuell forskning finns ett stort antal potentiella biomarkörer, men hittills ingen med tillräckligt god sensitivitet och specificitet för sepsis (van Engelen 2018; Pierrakos 2020). Vi tar här upp analyser som för närvarande används i kliniskt bruk i Sverige.

Blodgas och laktat

Blodgas med laktat ska alltid tas vid misstanke om sepsis/septisk chock. Den vanliga bilden är en delvis respiratoriskt kompenserad metabol acidosis. Trots att det kan föreligga olika bakomliggande orsaker till förekomst av hyperlaktatemi vid sepsis, fungerar laktatnivån som en värdefull prognostisk markör för att tidigt identifiera patienter med hög mortalitetsrisk (Ryoo 2018; Mikkelsen 2009; Casserly 2015). Omvänt har ett laktatvärde inom normalt referensintervall ett högt prediktivt värde för gynnsamt utfall, men utesluter inte sepsis. Flera sepsisstudier har visat att förekomst av hyperlaktatemi är en tyngre negativ prognostisk faktor än hypotension (Hernandez 2011; Shankar-Hari 2016; Gotmaker 2017). Värdering av laktatnivån är därför ett viktigt komplement till kliniska vitalparametrar.

En adekvat sänkning av laktatnivån över tid har visats vara prognostiskt gynnsamt vid sepsis (Bakker 1991; Nguyen 2004; Ryoo 2018). Upprepad laktatmätning under de första timmarna av ett sepsisförlopp kan därför användas för att utvärdera effekten av den initiala behandlingen och för tidig identifiering av dem som är i behov av en högre vårdnivå.

Sammanfattningsvis finns det stöd för att laktat är en stark prognostisk markör för överlevnad vid sepsis och att upprepad laktatmätning ger värdefull information om det kliniska förloppet. Det är dock viktigt att förstå att kvarstående hyperlaktatemi inte alltid betyder att hypoperfusion föreligger eller motiverar fortsatt vätskebehandling. Höga laktatnivåer kan exempelvis även vara läkemedelsinducerade såsom vid metforminbehandling. En oförändrad eller stigande trend av laktatnivåer bör dock innebära förnyad bedömning av patientens vitalparametrar samt kliniska variabler talande för en nedsatt mikrocirkulation innan ytterligare vätska ordineras. Mätning av långsam kapillär återfyllnad (>3 s) på nagelbädd (Hernandez 2019) eller utbredning av blåmarmorering utanför knäskålen, Mottling-score (Dumas 2019), är enkla kliniska hjälpmedel som kan användas i bedömningen av nedsatt mikrocirkulation. Tidsintervall för upprepad laktatmätning samt cutoff-nivå talande för otillräcklig laktatsänkning varierar mellan olika studier. Enligt



Surviving Sepsis Campaign (SSC) guidelines 2016 rekommenderas upprepad provtagning efter 2–4 timmar vid ett initialt förhöjt laktat >2 mmol/l (Rhodes 2017). I den uppdaterade SSC 2021 anges inget tidsfönster för upprepad laktatmätning, men omkontroll av laktat rekommenderas vid initialt förhöjda nivåer i syfte att styra initial resuscitering (Evans 2021).

Laktat kan mätas både i arteriellt och venöst blod och ligger generellt c:a 10 % högre vid perifer venös provtagning (Theerawit 2018; Mikami 2013; Contenti 2015). Laktat mätt i artärblod anses ofta vara ”gold standard” men förekomst av hyperlaktatemi samt mätning av laktatclearance i venöst blod har visat liknande prognostiskt värde (Contenti 2015; Lokhandwala 2017; Mahmoodpoor 2019). Venös blodgas med laktat innebär praktiska fördelar eftersom provtagningen är okomplicerad och kan utföras av sjuksköterska eller undersköterska och enkelt följas på vårdavdelning. Referensintervallen för laktat kan skilja sig mellan olika laboratorier i Sverige och är oftast anpassade efter venöst respektive arteriellt blod.

Leukocyter vid sepsis

Det systeminflammatoriska svaret på en akut bakteriell infektion medför inom några få timmar förändringar av de olika vita blodkropparna (Jilma 1999). Inte sällan ses en ökning av antalet vita blodkroppar i perifert blod, leukocytos, men analys av antalet vita blodkroppar har visat sig ha såväl låg sensitivitet som specificitet för sepsis (Ljungstrom 2017a; de Jager 2010). Vid leukocytos ses främst en ökning av antalet neutrofila granulocyter som beror dels på mobilisering av den så kallade marginalpoolen, dels på grund av ökad syntes i benmärgen (Hidalgo 2019). I vissa fall ses leukopeni, vilket är en negativ prognostisk faktor.

Neutrofila vita blodkroppar spelar en viktig bakterieavdödande roll via fagocytos och andra mekanismer, förmedlade via granulaeprotein, reaktiva syreföreningar (ROS) och ”Neutrophilic Extracellular Traps” (NETs) (Brinkmann 2004). Ett granulaeprotein är heparinbindande protein (HBP), som i två internationella multicenterstudier på akutmottagningar kunnat detektera dem med högst risk för att utveckla allvarlig sepsis (Linder 2015; Kahn 2019).

Vid sepsis utvecklas inte sällan lymfocytopeni. Orsaken är en inducerad apoptos (Girardot 2017) som ses inom få timmar efter ett insjuknande (Jilma 1999). Lymfocytopeni har i flera studier visats vara en bättre markör för bakteriemi än såväl antalet vita blodkroppar som antalet neutrofiler (Ljungstrom 2017a; de Jager 2010; Wyllie 2004). Vid adekvat infektionsbehandling återgår lymfocytnivåerna inom ett par dagar till de normala. Hos enstaka patienter ses en persisterande lymfocytopeni, vilket indikerar immunsuppression med ökad risk för sekundärsepsis och död (Hotchkiss 2013a; Hotchkiss 2013b).

NL-kvoten, neutrofilantalet dividerat med lymfocytantalet, har visats vara signifikant bättre än traditionella biomarkörer för att diagnosticera såväl bakteriemi som sepsis (Ljungstrom 2017a; de Jager 2010; Lowsby 2015). I en stor, svensk prospektiv studie avseende biomarkörer på akutmottagningen vid misstänkt sepsis, var NL-kvotens diagnostiska träffsäkerhet för bakteriell sepsis lika bra som för procalcitonin och signifikant bättre än för antal vita blodkroppar, antal neutrofiler och CRP (Ljungstrom 2017a). Optimal cutoff låg på 12, att jämföra med ett normalvärde på 1,1–4,2.

NL-kvoten når sin högsta nivå inom 4–6 timmar efter ett infektionsinsjuknande (Jilma 1999), vilket gör den till en snabbare biomarkör än både PCT och CRP. Att analysen inte kräver någon extra provtagning gör den till en attraktiv screeningmarkör för sepsis i akutsammanhang.

Kreatinin

Kreatininstegring ses ofta vid sepsis som tecken på organpåverkan och/eller dehydrering. För fördjupning, se avsnitt om njurarna. Kreatinin används också för gradering av njurpåverkan vid beräkning av SOFA-poäng.



Elektrolyter

Elektrolytrubbningar är vanligt vid sepsis och är ofta en följd av rubbningar i syra-bas balansen. Initialt kan man se värden som ligger både högre och lägre än intervallet för normalvärden. Behandlingen bör sträva efter att uppnå normalvärden för natrium, kalium, calcium och magnesium.

Koagulationsmarkörer

Påverkan på PK/INR, APTT och TPK är vanligt vid septisk chock. Redan lätt förhöjt PK/INR och APTT respektive lätt sänkt TPK är varningstecken som indikerar risk för progredierande sepsis. TPK-värdet används också för gradering av hematologisk dysfunktion vid beräkning av SOFA-poäng. Se även avsnitt om koagulation.

Vid patologiska koagulationsprover görs upprepade provtagningar under första dygnet – hur tätt de bör tas avgörs av klinisk bild och graden av patologiska avvikelser.

Leverprover

Leverpåverkan förekommer vid sepsis med förhöjt bilirubin och/eller stegrade transaminaser (ASAT, ALAT) För fördjupning, se avsnitt om levern. Bilirubin används för gradering av leverdysfunktion vid beräkning av SOFA-poäng.

Glukos

Vid sepsis och vid många akuta infektioner sker en ökad frisättning av stresshormoner, vilket leder till en ökning av plasmaglukosnivån. Såväl hyperglykemi, stor glykemisk variabilitet och hypoglykemi vid sepsis är associerade med ökad mortalitetsrisk (Leonidou 2008; Plummer 2016; Kushimoto 2020). För fördjupning, se avsnittet om metabola och hormonella förändringar.

Hjärtskademarkörer

Bör endast tas vid misstanke om hjärtinfarkt eller septisk kardiomyopati. Troponin och andra hjärtmarkörer, t.ex. NT-proBNP, är ofta stegrade vid sepsis, särskilt vid samtidig njurfunktionsnedsättning. Förhöjt Troponin vid sepsis är som regel uttryck för en diffus hjärtmuskelskada och mer sällan för ischemi som föranleder kardiologisk intervention.

CRP

CRP är ett akutfasprotein som produceras i levern vid inflammatoriska tillstånd och är således inte specifikt för bakteriell infektion. Produktionen induceras av bl.a. IL-6. CRP börjar vanligen stiga inom 4-6 timmar efter ett insjuknande och når max efter 36-50 timmar (Povoa 2002). Ett högt CRP (>100) har, vid misstanke om svår bakteriell infektion, ett diagnostiskt värde, om andra orsaker till stegrat CRP utesluts. Värdet av CRP ökar om det ställs i relation till tiden från insjuknandet. Förmågan att producera CRP är begränsad vid levercirros och behandling med IL-6-hämmare (t.ex. tocilizumab/Roactemra® och sarilumab/Kevzara®).

Procalcitonin (PCT)

PCT produceras vanligen av C-celler i tyreoidea. I samband med sepsis frisätts PCT dock från nästan alla kroppens vävnader. Det stiger ofta kraftigt inom 6 timmar vid bakteriella infektioner med systempåverkan, såsom bakteriemi och sepsis. Halveringstiden är 24 timmar. Snabbt stigande värden talar för okontrollerad infektion med risk för dålig prognos, medan snabbt sjunkande värden talar för terapivar och god prognos (Liu 2015). Minskad glomerulär filtration kan minska PCT-clearance (Sager 2017; Liu 2015), varför PCT-värden ska tolkas med försiktighet hos patienter med nedsatt njurfunktion (Liu 2015).



I en metaanalys från 2013 fann man att PCT hade poolad sensitivitet och specificitet på 0,77 (95 % CI 0,72–0,81) respektive 0,79 (95 % CI 0,74–0,84), och en AUROC på 0,85 (95 % CI 0,81–0,88) för att skilja mellan sepsis och systeminflammatoriskt svar utan infektion. Dock använde sig de inkluderade studierna av tre olika analysmetoder för PCT och det förelåg en stor variation mellan olika cutoff, varför en sådan inte kunnat fastställas (Prkno 2013).

Senare studier har i stor omfattning inriktat sig på PCT-guidad antibiotikabehandling vid sepsis, med syfte att med stöd av PCT-värden samt kinetik korta antibiotikabehandling (van Engelen 2018). I två metaanalyser publicerade 2017 dras dock olika slutsatser och nyttan av PCT-guidad antibiotikabehandling är svår att bedöma (Andriolo 2017; Iankova 2018). I Surviving Sepsis Guidelines föreslås PCT som stöd för att förkorta antibiotikabehandling hos septiska patienter, dock med lägsta rekommendationsgrad (Evans 2021).

PCT är betydligt dyrare än CRP och tillför sällan något mervärde i den initiala bedömningen. Det behöver därför inte analyseras vid svår bakteriell infektion där diagnosen är uppenbar.

Analyser av PCT kan ge vägledning vid bedömning av patient med oklart tillstånd där man misstänker att svår bakteriell infektion kan föreligga.

Det diagnostiska och prognostiska värdet av CRP och PCT har analyserats i ett antal studier. PCT är mer sensitivt och specifikt än CRP, men bra jämförande studier mellan CRP och PCT som värderar kostnadseffektivitet saknas (Liu 2015). Vid tillstånd där en nedsatt förmåga att producera CRP kan förmodas torde PCT vara ett bra komplement.

Neutrofil-lymfocytkvot

Berörs ovan under avsnittet om leukocyter vid sepsis.

Heparinbindande protein (HBP)

HBP har visat en god specificitet för att prediktera infektionsorsakad organdysfunktion (Kahn 2019) men används i Sverige framför allt i Lund.

Rekommenderade blodprov för akutanalys

Arteriell eller venös blodgas med laktat, Hb, LPK, eventuellt med differentialräkning, CRP, Na, K, kreatinin, PK/INR, TPK, bilirubin, ALP, ALAT och P-glukos.

Programgruppen rekommenderar att blodgas med laktat mäts hos alla patienter med misstänkt sepsis, (A II) att laktat bör följas (B II) samt att en förhöjd laktatnivå ≥ 3 mmol/l bör följas upp med förnyad provtagning inom 2–4 timmar (C III).

Mikrobiologisk diagnostik

Blododlingar

Före insättning av antibiotika tas 2 (– 3) flaskpar (aerob + anaerob) via perifer ven. Odlingarna tas med fördel från samma stickställe eftersom studier har visat en lägre förekomst av kontamination vid ett stick (Lamy 2016). Blododlingsflaskorna ska innehålla 10 ml blod/flaska. Kontamination med hudflorebakterier minskar om man först tar ett rör med 3–5 ml blod som inte används till odling. Om antibiotika administrerats innan blododlingar säkrats ska blododlingar ändå tas, även om sensitiviteten att detektera bakteriemi då blir lägre.

Bakteriemin är vanligtvis kontinuerlig (med undantag av abscesser som kan ge intermitterent bakteriemi), men densiteten av bakterier i blod är hos de flesta patienter väldigt låg. Sensitiviteten att detektera en bakteriemi



ökar därför med blodvolymen, där 40 ml blod (motsvarande 2 flaskpar) ger en sensitivitet på 80–89 % och 60 ml blod en sensitivitet på 96–98 % (Li 1994; Lamy 2016).

Om patienten har en central infart (CVK, CDK, PICC-line eller subcutan venport (SVP)) och misstanke om kateterassocierad sepsis finns, bör de perifera blododlingarna kompletteras med blododling tagen från den centrala infarten. Det föreligger en ökad kontaminationsrisk vid centralt dragna blododlingar och det positiva prediktiva värdet för sådana odlingar var i en studie bara 54 % jämfört med 85 % för perifera (Mermel 2009). Man måste därför noga bedöma den kliniska relevansen av en positiv odling dragen från en central infart och väga samman med fynd från en samtidigt tagen perifer odling. Det är därför viktigt att på remissen och flaskorna ange från vilken lokal respektive blododling är tagen.

Växt av samma art och resistensmönster i blododling tagen perifert och från central infart kan innebära att bakteriemin är kateterrelaterad. Det finns studier som ger ett visst stöd för att växt i blododling från central kateter minst två timmar före den perifera tyder på att katetern är ingångsporten för bakteriemin. Stödet gäller främst vid växt av KNS och kräver att den perifera och centrala odlingen är tagna vid samma tidpunkt och med lika volymer i flaskorna. Observera att mindre än två timmars skillnad i tid till positivitet inte utesluter kateterrelaterad bakteriemin (Raad 2004; Miller 2018; Kirn 2013). Tid till positiv blododling anges inte av alla mikrobiologiska laboratorier, men kan svaras ut på begäran.

För fördjupad information avseende mikrobiologisk diagnostik av infektioner i blod hänvisas till Föreningen för klinisk mikrobiologis rekommendationer (Föreningen för Klinisk Mikrobiologi 2022).

Det är av yttersta vikt att blododlingsdiagnostiken optimeras i alla led, inkluderande provtagning, transportorganisation, tid till värmeskåp och reaktionstid på odlingsfynd såväl som fortsatt diagnostik av funnen mikroob. Utlokalisering av blododlingsskåp gör att inkubationen kan starta direkt. Utveckling av olika snabbanalysmetoder pågår både för laboratorie- och patientnära analyser. PCR-baserade analyser finns redan idag tillgängliga och används i varierande utsträckning i akutanalyser av odlingsfynd, ofta i kombination med annan snabb diagnostik såsom t.ex. MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization –Time-Of-Flight) samt snabb resistensbestämning direkt från positiva blododlingsflaskor (EUCAST 2022; Lamy 2016). Utveckling av patientnära snabbtester eller laboratorieanalys i steget före odling, så som PCR eller annan molekylärbiologisk påvisning av bakterier och svamp från helblod, är under utveckling. Det finns flera lovande metoder med bl.a. möjlighet till detektion av de vanligaste bakterierna inom 3–5 timmar. Globalt finns det ett antal laboratorier som använder dessa metoder som komplement till blododling, men de är ännu inte i kliniskt bruk i Sverige.

Urinvägsdiagnostik

Då urinvägarna är ett vanligt fokus vid sepsis är det viktigt att säkra diagnostik härifrån.

Urinsticka

Urinsticka med analys av nitrit och leukocyteteras, används som screeningundersökning. Förekomsten av asymtomatisk bakterieuri är dock hög i många patientgrupper (framför allt äldre och KAD-bärare) varför en positiv urinsticka inte är synonymt med UVI (Sundvall 2017). Däremot talar negativt utfall av både nitrit och leukocyteteras starkt emot klinisk infektion (Deville 2004).

Urinodling

Urinodling tas för att påvisa eventuell patogen i urinvägarna och kan ibland indirekt avslöja en patogen i blodet. Hos patienter med sepsis utgången från urinvägarna kan symtom från urinvägarna ofta saknas. I en fransk studie av 200 matchade patienter med *E.coli* pyelonefrit med eller utan bakteriemin sänkades föregående UVI-symtom hos 29 % av dem med pyelonefrit och hos hela 46 % av dem med pyelonefrit och bakteriemin (Denis 2016). Därför bör urinodling tas på vida indikationer på patienter med sepsis och oklart



fokus. För att minska risken för kontamination eftersträvas mittstråleprov vilket sällan är möjligt på septiskt sjuka patienter varför odling ofta får erhållas via tappning eller kateterisering. Vid misstänkt septisk chock ska dock inte provtagningen fördröja insättande av adekvat antibiotikabehandling.

Luftvägsdiagnostik

Hos patienter med sepsis är luftvägarna vanligaste infektionsfokus. Provtagning från luftvägarna bör utföras på vida indikationer hos en svårt sepsissjuk patient med okänt fokus och inte bara vid stark klinisk misstanke om pneumoni. Under vintersäsongen har en inte obetydlig andel av patienter med allvarlig bakteriell pneumoni dubbelinfektioner med bakterier och virus, främst influensa A eller B, RS-virus och humant metapneumovirus (Ljungstrom 2017b; Johansson 2010). Dubbelinfektioner ger ofta en svårare sepsisbild (de Roux 2006). Hos vuxna förekommer även pneumoniter orsakade av virus enbart (Johansson 2010; Ruuskanen 2011; Yang 2020).

Odlingar

Sputumprov för allmän odling och resistensbestämning är mer tillförlitligt än provtagning från övre luftvägar (Drew 1977; Bartlett 1978; Musher 2004) och mikroskopisk bedömning av provets representativitet och kvantitativ odling ökar specificiteten (Bartlett 1978; Kalin 1982; Murray 1975).

Odling från nasofarynxsekret bör utföras hos alla patienter som inte lyckas hosta upp ett purulent sputumprov. Fynd av *Streptococcus pneumoniae* men även *Haemophilus influenzae* i ett nasofarynxprov bör beaktas då det kan utgöra ett signifikant etiologiskt fynd, men ett bärarskap av dessa patogener är också möjligt (Ljungstrom 2017b; Hedlund 1990; Kalin 1982; Stralin 2006).

Antigenpåvisning

Det finns ett flertal snabbtester för påvisande av antigen i luftvägssekret. Mest använda är antigenester för *Streptococcus pyogenes* (Grupp A streptokocker, GAS) och SARS-CoV-2. Dessa har relativt god sensitivitet och specificitet och ger svar inom cirka 15 minuter.

Antigentest för påvisande av GAS kan även användas på sårmaterial vid misstanke om GAS-orsakad nekrotiserande fasciit, även om det inte är validerat för detta (Folkhälsomyndigheten 2013). I en retrospektiv studie var 13/15 patienter med nekrotiserande mjukdelinfektion och odlingsverifierad GAS-infektion positiva i snabbtest (Nordqvist 2015). Testet detekterar dock inte andra betahemolyserande streptokocker, där både grupp C och G kan ge en liknande sjukdomsbild.

Snabbtest för att påvisa pneumokockantigen i urin ökar det diagnostiska utbytet vid samhällsförvärd pneumokockpneumoni (Roson 2004). Enligt två meta-analyser har antigenest en sensitivitet på 75–78% och specificitet på 90–95% för att påvisa pneumokocketiologi vid pneumoni (Horita 2013; Sinclair 2013). Liknande resultat har visats även för IVA-vårdade med pneumokockpneumoni (Lasocki 2006). Testet är användbart också under pågående antibiotikabehandling då det påvisar antigen i urin när pneumokocker redan har lyserat (Chen 2014; Lasocki 2006). Då den C-polysackarid i cellväggen som testet bygger på även kan finnas hos andra bakteriearter kan inte enbart ett positivt pneumokockantigentest i urin användas för att fastställa pneumokocketiologi eller utesluta annan etiologi. Pneumokockantigen kan finnas kvar flera veckor efter en pneumokockinfektion och kan därför under denna tid vara vilseledande vid en pneumoni med annan etiologi (Murdoch 2003; Andreo 2009).

Test för att påvisa legionellaantigen i urin har hög specificitet för infektion av *Legionella pneumophila* serogrupp 1 (Kashuba 1996), vilken utgör 70–90% av alla svenska fall. Sensitiviteten av testet för påvisande av serogrupp 1 varierar med infektionens allvarlighetsgrad, från 38 % bland de lindrigt sjuka till 86 % bland de svårt sjuka patienterna (Blazquez 2005).



Molekylärbiologisk diagnostik av luftvägspatogener

PCR för intracellulära patogener såsom *Mycoplasma pneumoniae* och *Legionella pneumophila* är en numera väletablerad metod och har i den akuta diagnostiken helt ersatt serologi (Daxboeck 2003; Waites 2004; Bernander 1997). PCR för *Chlamydia pneumoniae* och *Chlamydia psittaci* finns också tillgänglig på vissa svenska laboratorier (Dowell 2001), ibland som kombinationstest. Dessa prover har högst sensitivitet om de tas från sputum/BAL, vilket inte alltid är möjligt att erhålla. Rutinmässigt tas då prov från bakre svalgväggen. Prov från nasofarynx kan också användas, men har något sämre sensitivitet och fungerar inte för *Legionella* som kräver prov från sputum/BAL.

PCR på prov från nasofarynx för de vanligaste luftvägsbakterierna *Streptococcus pneumoniae* och *Haemophilus influenzae*, har i nyare studier ökat det diagnostiska utbytet jämfört med odling (Gadsby 2016).

PCR har högre känslighet än vanlig odling och påverkas inte i samma utsträckning av antibiotikabehandling (Abdeldaim 2013; Stralin 2014; Johansson 2008). Metoden kan därför vara av värde hos patienter som påbörjat antibiotikabehandling före provtagning. Ett observandum är att PCR på luftvägssekret kan bli positivt även vid asymtomatiskt bärarskap.

Det finns även ett flertal multiplex-paneler som kan användas på prover från de nedre luftvägarna, främst för diagnostik av nosokomial pneumoni. Dessa ger en mycket bred diagnostik avseende både bakterier och virus. (Kunze 2015; Douglas 2016; Murphy 2020).

Vid diagnostik av luftvägsvirus är PCR idag helt dominerande. En nackdel är att även icke viabelt virus påvisas. PCR med hög sensitivitet och specificitet och med svar inom ett par timmar finns idag för dels influensa A och B, RS-virus samt SARS-CoV-2, dels för paneler om 15–20 olika virus, inklusive SARS-CoV-2, ibland med tillägg av luftvägsbakterier. Vid negativt prov och kvarstående stark klinisk misstanke bör nytt prov övervägas då provtagningstekniken inte alltid är optimal och virusnivåerna kan vara låga tidigt i sjukdomsförloppet (Nilsson 2010). Då vissa influensatyper, t.ex. influensa A H1N1, huvudsakligen binder in till receptorer i nedre luftvägarna kan ett negativt prov i nasofarynx förekomma samtidigt med positivt prov i nedre luftvägar (Ison 2010). Hos IVA-vårdade sepsispatienter med misstänkt luftvägsfokus bör diagnostiken innefatta odling och multiplex-PCR från sputum/BAL för bästa diagnostiska träffsäkerhet.

För all molekylärbiologisk diagnostik gäller att man ibland erhåller multipla mikrobiologiska fynd där det kan vara svårt att veta vilket som är mest relevant.

Diagnostik via bronkoskopi

Hos de svårast sjuka patienterna kan ytterligare provtagning via bronkoskopi vara aktuellt. För fördjupad information om detta hänvisas till Infektionsläkarföreningens vårdprogram för pneumoni.

Övrig diagnostik

Övrig mikrobiologisk provtagning styrs av misstänkt fokus för infektionen. Vid misstanke om bakteriell meningit vid sepsis tas såväl odling som meningit-panel (PCR). Från abscess tas material för odling och analys av 16S-RNA. Från ledvätska är som regel odling tillräckligt. Det är en fördel om även dessa prover tas innan antibiotika ges, men vid hotande septisk chock får inte provtagningen fördröja insättandet av antibiotika. I abscesser finns ofta tillräckligt höga halter av bakterier för att dessa ska kunna tillväxa i odlingar tagna även flera dygn efter insatt behandling. PCR-analys medför möjlighet till detektion av redan avdödade bakterier och kan utföras på provtagningsmaterial från normalt sterila lokaler samt luftvägssekret.

För att erhålla relevanta svar på tagna odlingar är kvaliteten på provtagningen samt kliniska remissuppgifter av stor vikt. Detta gäller framför allt vid sårodlingar, då det finns en stor variation i den koloniserande floran och



olika mikroorganismers sjukdomsframkallande förmåga. Information om hur svårt sjuk en patient är kan bli avgörande för att vissa fynd av bakterier svaras ut.

Serologisk diagnostik med påvisande av antikroppar, främst med ELISA-teknik, kan vara aktuellt vid septisk sjukdomsbild där det finns misstanke om exempelvis SARS-CoV-2, TBE, akut CMV eller EBV-infektion, nefropatia epidemica, med flera.



Behandling

Antibiotika

Antibiotikaval

I en rad kliniska kohortstudier har man visat att det initiala antibiotikavalet är avgörande för utgången. Av naturliga skäl finns inga prospektiva randomiserade kliniska studier i ämnet. Däremot finns många stora retrospektiva och prospektiva studier där den deletära konsekvensen av fel antibiotika framgår.

Några av de stora randomiserade kontrollerade studierna av adjuvant sepsisterapi har genererat kunskap om antibiotikas betydelse. Harbarth et al visade i en prospektiv sepsisbehandlingsstudie att 23 % av 904 patienter med bakteriologiskt dokumenterad svår sepsis fick inadekvat antibiotika under de första 24 timmarna. Mortaliteten efter 28 dagar var då 39 % jämfört med 24 % för dem som fått adekvat initial antibiotika. Även efter korrigering för andra prognostiskt ogynnsamma faktorer utgjorde fel antibiotika en signifikant riskfaktor för död (OR 1.8, 95 % CI 1.2–2.6) (Harbarth 2003). I en annan prospektiv studie av samhällsförvärd sepsis var inadekvat antibiotika en oberoende riskfaktor för död tillsammans med APACHE II score och septisk chock (Valles 2003). I en prospektiv studie på patienter som lagts in från akutmottagning eller vårdavdelning med svår sepsis eller septisk chock såg man en IVA-mortalitet på 27 % i gruppen som fick adekvat antibiotikabehandling före IVA jämfört med 45 % hos dem som fick adekvat behandling först på IVA. I justerad analys var OR för sjukhusmortalitet i samma studie 0,37 (0,24–0,56) vid adekvat antibiotikabehandling före IVA (Garnacho-Montero 2015).

Även då den behandlande läkaren var medveten om att en patient var septisk och behövde adekvat antibiotika gavs inadekvat antibiotika i 20–30% av fallen (Harbarth 2003). Ett sätt att förbättra den initiala antibiotikaterapi kan vara att involvera en infektionsläkare. Ett flertal studier har visat mer korrekt antibiotikaterapi, kortare vårdtider och lägre mortalitet när infektionsläkare konsulterats vid allvarliga infektioner (Byl 1999; Viale 2017; Jimenez-Aguilar 2019; Madaline 2019; Rosenqvist 2020).

Hur bråttom är det?

En uppmärksam studie som lyfte fram vikten av snabb adekvat antibiotikabehandling vid septisk chock visade att fördröjd behandling ökade mortaliteten med nära 8 % per timme under de första timmarna (Kumar 2006). I senare studier har denna höga siffra inte kunnat reproduceras. I en retrospektiv studie på knappt 18 000 patienter med svår sepsis och septisk chock från databasen Surviving Sepsis Campaign, där 70 % av patienterna hade septisk chock, sågs en ökning av mortaliteten på drygt 1 % per timme fördröjd antibiotikabehandling (Ferrer 2014). I en annan retrospektiv studie på knappt 50 000 patienter med samhällsförvärd svår sepsis/septisk chock, hade den tredjedel som krävde vasopressorbehandling en relativ ökning av mortaliteten på 5 % per timme, vilket motsvarar en absolut ökning på drygt 1 % (Seymour 2017). Redan 2011 publicerades en studie av Puskarich et al där man prospektivt studerade 291 patienter med septisk chock som kom till tre akutmottagningar i USA. Av de 172 patienter som erhöll antibiotika efter det att septisk chock konstaterats var mortaliteten signifikant högre, men man kunde hos de övriga patienterna inte se någon skillnad i mortalitet om tiden från triage till antibiotika var en eller upp till sex timmar (Puskarich 2011).

I en retrospektiv studie på 35 000 patienter med sepsis (12 122), svår sepsis (18 210) och septisk chock (4 668) på 21 akutmottagningar i Kalifornien såg man en absolut ökning i mortalitet (per timmes fördröjning upp till 6 tim) på 0,3 % vid sepsis, 0,4 % vid svår sepsis och 1,8 % vid septisk chock (Liu 2017). Således sågs vinsten framför allt hos patienter med septisk chock. En arbetsgrupp tillsatt av Infectious Diseases Society of America (IDSA) har också poängterat att man vid misstänkt septisk chock utan fördröjning ska sätta in antibiotika men



att man vid misstänkt sepsis utan chock bör utreda om patienten verkligen har en infektion innan man sätter in antimikrobiell behandling (IDSA 2018). Denna bedömning gick emot de då gällande rekommendationerna från Surviving Sepsis Campaign (SSC) som förordade att alla patienter med sepsis och septisk chock skulle få antibiotika inom en timme (Rhodes 2017). IDSA invände att riktlinjer som inte differentierar mellan misstänkt sepsis och septisk chock riskerar att leda till suboptimalt antibiotikanyttjande, ökad antibiotikaresistens och negativa effekter för patienten såsom onödiga läkemedelsbiverkningar och negativ påverkan på normalfloran. I SSC 2021 (Evans 2021) har man i sin reviderade rekommendation närmat sig IDSA. Man förordar fortsatt antibiotika inom en timme till patienter med möjlig septisk chock, medan man för patienter med möjlig sepsis utan chock rekommenderar en snabb utredning för att bekräfta infektion alternativt utesluta icke-infektiös genes, för att kunna sätta in antibiotika inom 3 timmar om sepsismisstanken kvarstår. Dokumentationen för denna tidsgräns är dock begränsad.

Programgruppens rekommendation är att antibiotika ska sättas in utan fördröjning vid misstänkt septisk chock eller vid misstanke om annan snabbt progredierande och/eller allvarlig infektion. För patienter med mindre allvarlig sjukdomsbild eller då förekomst av infektion är mindre sannolik, finns ofta tid för kompletterande diagnostiska åtgärder och till dessa bör behandling sättas in inom 3 timmar.

Principer för antibiotikaval vid sepsis/septisk chock

Antibiotikaval bör grundas på de misstankar om diagnos och sannolikt infektionsfokus som framkommit vid anamnes och klinisk undersökning och man har då att ta hänsyn till:

Sannolikt fokus

Det krävs kunskap om vilka patogener man kan räkna med vid olika typer av infektioner och om deras antibiotikakänslighet. Man måste också ta hänsyn till hur väl det valda preparatet/preparaten penetrerar in i möjliga fokus för infektionen. Flera potentiella infektionshärddar måste som regel ha adekvat antibiotikatäckning innan resultat av prover och undersökningar och kliniskt förlopp gör att bilden klarnar.

Avgörande för utgången är om ett eventuellt underliggande fokus kan åtgärdas, t.ex. dränering av abscess/empyem, åtgärdande av tarmanastomosläckage, avstängd pyelit, borttagande av infekterad CVK m.m.

Infektionens svårighetsgrad

För patient med misstänkt progredierande sepsis eller septisk chock måste det första empiriska antibiotikavalet bli rätt vilket kan motivera bredare behandling.

Underliggande sjukdomar

Somliga underliggande sjukdomar ökar risken för sepsis med vissa patogener. Som exempel har patienter i hemodialys och patienter med intravenöst missbruk kraftigt ökad risk för sepsis med *Staphylococcus aureus*. Patienter med underliggande urologiska problem med avflödes hinder eller kroniska KAD-bärare kan få urinvägsinfektioner med mer resistenta opportunistiska bakterier. Vid septisk chock hos patient med neutropeni i samband med cytostatika eller hematologiska sjukdomar måste även *Pseudomonas aeruginosa* täckas i den empiriska behandlingen.

Nyligen genomgången antibiotikabehandling

Om patienten nyligen har avslutat eller har pågående antibiotikabehandling vid insjuknandet är på grund av risken för resistens grundregeln att ordinera antibiotika från någon annan preparatgrupp.



För patienter som nyligen legat på sjukhus och insjuknar i sepsis måste man räkna med att mer resistent nosokomiala patogener kan förekomma jämfört med patienter utan svåra underliggande sjukdomar och som inkommer hemifrån. Exempel på sådana patogener är *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* spp., *Acinetobacter* spp., enterokocker, koagulasnegativa stafylokocker och *Candida* spp. Om en antibiotikabehandlad patient med flera riskfaktorer för invasiv jästsvampsinfektion, t.ex. CVK, TPN, nylig kirurgi (framför allt bukkirurgi), pankreatit, njursvikt och kolonisation med jästsvamp, utvecklar septisk chock ska echinocandinbehandling sättas in i väntan på odlingssvar då fördröjd behandling har visats leda till ökad mortalitet i flera studier (Kollef 2012; Bassetti 2014).

Epidemiologi

Kända odlingar, det epidemiologiska läget eller nylig vistelse i olika riskmiljöer eller utomlands kan göra att man måste överväga att även täcka multiresistenta gramnegativa bakterier, MRSA, pneumokocker med nedsatt penicillinkänslighet, *Legionella* med flera.

Till patient som kommer hemifrån utan kända riskfaktorer enligt ovan och med oklart infektionsfokus måste initial antibiotikabehandling täcka *Staphylococcus aureus*, pneumokocker, beta-hemolyserande streptokocker, meningokocker, liksom *E. coli*, *Klebsiella* spp. och andra enterobakterier. Någon gång kan alfa-hemolyserande streptokocker och *Hemophilus influenzae* vara aktuella.

I antibiotikabehandlingstabellen ges behandlingsförslag till patienter med sepsis respektive septisk chock men det är viktigt att ta hänsyn till de faktorer som presenterats ovan.

Kombinationsbehandling med antibiotika

Vid septisk chock är kombinationsbehandling med syftet att behandla orsakande agens med minst ett aktivt antibiotikum inte kontroversiell. Betydligt mer omtvistad är frågan i vad mån det är en fördel att behandla orsakande bakterie med två aktiva antibiotika med olika verkningsmekanism, vilket föreslogs i SSC:s behandlingsrekommendationer från 2016 (Rhodes 2017). Framför allt är det tillägg av aminoglykosid, kinolon, makrolid och klindamycin till behandlingen med β -laktamantibiotika som diskuterats.

Tillägg av aminoglykosid är den kombination som studerats mest och där föreligger ett stort antal kliniska studier med varierande resultat. Metaanalyser av prospektiva randomiserade och retrospektiva studier på indikationen sepsis, där man jämfört β -laktamantibiotika som monoterapi med kombinationsbehandling, visar inte någon fördel för kombinationen avseende överlevnad, kliniskt eller bakteriologiskt svar (Safdar 2004; Paul 2014; Sjövall 2017). Med metaregressionsteknik har dock positiv effekt kunnat påvisas av kombinationsbehandling till patienter med septisk chock och högre mortalitet, ett fynd som i metaanalysen upphävs av sämre effekt hos de mindre sjuka, "Kumar 1" (Kumar 2010a). I en samtidigt publicerad retrospektiv analys av en stor prospektivt insamlad kohort av patienter med diagnosen septisk chock användes matchning baserad på propensity-analys för att jämföra kombinationsbehandling med monoterapi, "Kumar 2" (Kumar 2010b). I denna studie sågs ökad överlevnad med kombinationsbehandling vid β -laktambehandling i kombination med endera en aminoglykosid, kinolon eller makrolid/klindamycin. I studier där β -laktambehandlingen utgjordes av en karbapenem, sågs dock ingen vinst.

I SSC:s motivering till sina behandlingsrekommendationer 2016 vägde Kumars studier tungt och tillsammans med ett antal retrospektiva senare studier (Al-Hasan 2009; Martin-Loeches 2010; Delannoy 2012; Díaz-Martín 2012) utgjorde de underlag för rekommendationen om kombinationsbehandling. Flera av SSC:s rekommendationer har dock ifrågasatts av IDSA's arbetsgrupp, varav rekommendationen om kombinationsbehandling var en (IDSA 2018). IDSA-gruppens ställningstagande avseende kombinationsbehandling grundar sig främst på ett ifrågasättande av Kumar 1 och 2 (Klompas 2017; Kalil 2017) samt det negativa resultatet från en prospektiv randomiserad studie (Brunkhorst 2012). Kritiken mot Kumar 1



består i att där finns många äldre studier med dålig kontroll av andra prognostiskt påverkande faktorer och högre mortalitet samt att flera olika utfall sammanförts till ett och mot Kumar 2 att patienterna med kombinationsterapi fått sin behandling insatt tidigare än patienterna med monoterapi.

I jämförelse med den senaste Cochrane-analysen (Paul 2014) är utfallsmåttet i Kumar 1 inte lika tydligt men ingående studier är av yngre datum och vad gäller Kumar 2 föreligger skillnad i tid till antibiotika endast före matchning. I den analys som ligger till grund för studiens slutsatser mellan de kombinationsbehandlade och de matchade kontrollerna föreligger inte någon skillnad. I den av IDSA-gruppen återopade prospektivt randomiserade studien (Brunkhorst 2012) jämfördes en karbapenem med eller utan tillägg av en kinolon vid svår sepsis och beaktat studiens låga mortalitet motsäger resultatet varken Kumar 1 eller Kumar 2. Två senare retrospektiva studier, en på patienter med septisk chock och en på patienter med bakteriemi orsakad av resistenta gramnegativa bakterier (Ripa 2017; Gutiérrez-Gutiérrez 2017), ger ytterligare stöd för resultaten i Kumar 2 och att behandling med två aktiva antibiotika reducerar mortaliteten främst hos de allvarligast sjuka patienterna. I en nyligen publicerad studie har efterföljande bakteriemi bedömts i relation till föregående och i denna minskade kombinationsbehandling med antingen aminoglykosid eller kinolon risken för att en efterföljande bakteriemi hos svårt sjuka patienter orsakades av resistenta agens, vilket i första hand tillskrevs en effektivare avdödning (Guillamet 2020) Under 2021 kom SSC med reviderade riktlinjer, där man nu frångått sin tidigare rekommendation (Evans 2021). Som skäl för detta anges två studier. Den första är den ovan kommenterade studien av Brunkhorst et al (Brunkhorst 2012) och den andra, den ovan refererade metaanalysen av Sjövall et al (Sjövall 2017). I den sistnämnda ingår enbart randomiserade studier, varför endast patienter med låg mortalitet, 21 %, och utan septisk chock kunnat inkluderas. I sju av de 13 studierna inkluderades patienterna på indikationen pneumoni och VAP utgjorde en tredjedel av hela patientmaterialet. I åtta av studierna, motsvarande 76 % av inkluderade patienter, bestod monobehandlingsalternativet av en karbapenem, varför inte heller denna studie kan anses motsäga Kumar 1 och 2.

Mot bakgrund av ovanstående är programgruppens samlade bedömning att kombinationsbehandling med stor sannolikhet är av värde till de svårast sjuka patienterna.

Aminoglykosider

Aminoglykosider har i *in vitro*-studier som tillägg till β -laktamantibiotika i huvudsak visat synergistisk avdödning (Eliopoulos 1982; Giamarellou 1986; Tamma 2012) och minskad endotoxinfrisättning (Dofferhoff 1991; Goscinski 2003) från gramnegativa bakterier. Den *in vitro* iakttaga synergistiska avdödningen har i en experimentell stordjurmodell med septisk chock visats gälla även *in vivo* medan den reducerade endotoxinfrisättningen varit svårare att reproducera (Skorup 2014; Skorup 2018). Vinsten med synergistisk avdödning torde vara mest påtaglig initialt när bakteriemängden är som störst.

Vad gäller tillägg av aminoglykosid i kliniska studier som slutförts senare än studierna ingående i Kumar 1 och Cochrane-analysen föreligger en stor retrospektiv registerstudie på drygt 4800 episoder med gramnegativ bakteriemi, där positiv effekt av aminoglykosid tillägg på 30-dagarsmortalitet endast sågs hos patienter med septisk chock, vilket således ger stöd åt såväl Kumar 1 som Kumar 2 (Martínez 2010). I Cochrane-analyserna, där ingen effekt sågs i mortalitet, var andelen patienter med septisk chock låg, vilket kan förklara resultaten, men även i dessa studier sågs i utfallsmåttet behandlingssvikt en tendens till bättre resultat i aminoglykosidgruppen (Paul 2014). I en nyligen publicerad metaanalys av studier där aminoglykosiden doserats en gång per dygn för att optimera farmakodynamisk effekt och minska biverkningar, sågs signifikant reduktion av mortaliteten i de fem inkluderade kohortstudierna som huvudsakligen hade indikationen bakteriemi, till skillnad från de fyra randomiserade studierna som samtliga hade indikationen pneumoni (Heffernan 2020). Till liknande resultat kom en nyligen publicerad retrospektiv svensk studie på patienter med bakteriemi, där reducerad 28-dagarsmortalitet sågs hos de patienter som i tillägg till sitt β -laktamantibiotikum fick en enda initial dos gentamicin (Liljedahl Prytz 2020).



För kombinationseffekten spelar det troligen ingen roll vilken av aminoglykosiderna gentamicin, tobramycin eller amikacin som används, men om tillägget sker på grund av misstanke om resistens vid exempelvis ökad förekomst av ESBL-producerande bakterier eller kinolonresistenta *E.coli*, kan amikacin vara att föredra framför de övriga (Hanberger 2013).

I Cochranes metaanalyser visades att kombinationsbehandling med aminoglykosid resulterade i en signifikant ökad nefrotoxicitet (Paul 2014), vilket skulle kunna utgöra en förklaring till den negativa effekten av kombinationsbehandling hos patienterna med sepsis och låg mortalitet i Kumar 1. Huvuddelen av studierna ingående i metaanalyserna är dock av äldre datum med relativt långa behandlingstider, avsaknad av information om koncentrationsanalyser och till skillnad mot dagens dosering med en gång per dygn gavs aminoglykosiderna i det stora flertalet fall flera gånger per dygn. Om aminoglykosidbehandlingen reduceras till en enstaka eller ett fåtal doser reduceras risken för njurbiverkningar (Rougier 2003). Det har dock spekulerats kring att njurarna vid systeminflammatorisk njurskada, som vid sepsis och septisk chock, skulle vara särskilt känsliga för aminoglykosider och på så vis lättare kunna skadas av en enda dos. Detta har emellertid studerats experimentellt i en stordjursmodell under intensivvårdförhållanden utan att någon sådan effekt kunnat påvisas (Lipcsey 2009). Till samma resultat har senare två retrospektiva kliniska studier kommit, där patienter med sepsis av varierande svårighetsgrad som fått aminoglykosid i singeldos inte hade mer njurpåverkan än patienter som behandlats med enbart ett β -laktamantibiotikum (Cobussen 2016; Liljedahl Prytz 2020). Kliniskt har man i en observationsstudie på intensivvårdspatienter med kreatininclearance >30 ml/min och där man i de flesta fall bara gav en dos, funnit att njurpåverkan var mycket begränsad och i samtliga fall reversibel (Buijk 2002). I en senare studie där aminoglykosiden gavs i 2–3 dagar till intensivvårdspatienter, där 70 % hade septisk chock, sågs ingen njurpåverkan jämfört med matchade kontroller (Picard 2014). Njurpåverkan och effekt vid korttidsbehandling med aminoglykosid har även studerats i en nyligen publicerad studie, där patienter med sepsis/septisk chock från två olika sjukhus med olika aminoglykosidpolicy jämfördes, utan positiv effekt men med ökad njurpåverkan som resultat (Ong 2017). Mycket talar dock för att patienterna som i denna icke randomiserade studie fick kombinationsbehandling var sjukare och i högre frekvens behandlades med andra potentiellt nefrotoxiska läkemedel (Lipcsey 2018), vilket gör det svårt att från denna studie dra slutsatser, såväl vad avser effekt som njurpåverkan.

Hörseln kan påverkas av samtliga aminoglykosider och balansen främst av gentamicin. Till skillnad från njurpåverkan är dessa biverkningar irreversibla (Hanberger 2013). Risken för ototoxisk påverkan ökar med dos och behandlingstidens längd (Perletti 2008), varför risken efter en enstaka dos torde vara mycket låg, vilket stöds av en nyligen publicerad metaanalys (Hayward 2018). Fall finns dock rapporterade, där ototoxisk påverkan noterats efter en enstaka dos (Nicolau 1995; Hanberger 2013) och en mutation i det mitokondriella genomet, A1555G, gör känsligheten för aminoglykosidinducerat hörselbortfall hög (Braverman 1996). Prevalensen av denna mutation varierar globalt (Ibekwe 2015). Hur vanlig denna mutation är i Sverige är inte känt men i en brittisk studie befanns den vara knappt 0,3 % (Rahman 2012). I sammanhanget bör dock beaktas att ototoxisk påverkan även kan ses hos patienter som inte behandlats med aminoglykosid (Kirkcaldy 2014; Hayward 2018).

Sammanfattningsvis kan initialt tillägg av aminoglykosid vid septisk chock ha dubbla syften, dels att säkra antibiotikataäckning med åtminstone ett effektivt preparat, dels att utnyttja eventuell synergistisk effekt. Gruppen konstaterar att ingen prospektiv randomiserad studie till stöd för tillägg av aminoglykosid på indikationen septisk chock föreligger. Efter avvägning av potentiella vinster mot risker är dock gruppens bedömning att befintliga data talar för en positiv effekt av aminoglykosidillägg vid misstänkt gramnegativ septisk chock i de fall annat β -laktamantibiotikum än en karbapenem ges.



Klindamycin

Klindamycin har *in vitro* och djurexperimentellt vid högt bakterieantal visat bättre effekt och minskad toxinfrisättning från β -streptokocker grupp A ensamt eller i kombination med penicillin jämfört med enbart penicillin (Stevens 1988; Mascini 2001; Goscinski 2006). Kliniskt har kombinationen inte studerats i prospektiva studier men i en retrospektiv studie på barn sågs förbättrad läkning vid invasiv streptokocksjukdom (Zimbelman 1999). Relativt nyligen kom även två retrospektiva studier med mortalitet som utfallsmått, en från Australien, där huvuddelen av patienterna hade STSS (streptococcal toxic shock syndrome/septisk chock) och en från Sverige, där samtliga hade STSS (Carapetis 2014; Linnér 2014). I den svenska studien gavs klindamycin i kombination med β -laktamantibiotika, medan det i den australiska inte framgår om klindamycin gavs ensamt eller i kombination. I bägge studierna var behandling med klindamycin associerad med lägre mortalitet efter justering för andra prognostiska faktorer. Eventuell ökad risk för efterföljande *Clostridium difficile*-infektion har inte varit fokus för någon studie.

Sammanfattningsvis konstaterar gruppen att dokumentationen för tillägg av klindamycin vid streptokockorsakad septisk chock är begränsad men att tillgängliga data ändå talar för att det troligen är en fördel att addera klindamycin till β -laktamantibiotika vid streptokockorsakad septisk chock.

Makrolider och kinoloner

Sedan länge har tillägg av makrolid eller kinolon till β -laktamantibiotika rekommenderats vid allvarliga samhällsförvärvade lunginflammationer hos intensivvårdskrävande patienter (Mandell 2007). Effekten har tillskrivits immunomodulatoriska egenskaper som minskad cytokinproduktion, neutrofil kemotaxis och oxidativ avdödning liksom reduktion av pneumokockernas toxinproduktion (Khan 1998; Khan 1999; Labro 2004; Pasquale 2005; Anderson 2007). Prospektiva randomiserade studier saknas. Flera observationsstudier, såväl prospektiva som retrospektiva, har dock visat att kombinationsbehandlingen har effekt utan att detta förklaras av förbättrat antimikrobiellt spektrum. Denna tilläggseffekt ses dock bara hos de allra sjukaste patienterna, främst de med septisk chock eller vars tillstånd kräver intensivvård (Baddour 2004; Rodríguez 2007; Martin-Loeches 2010). Sammanfattningsvis har tillägget av makrolid eller kinolon varit mindre kontroversiellt än tillägg av aminoglykosid och klindamycin, troligen beroende på att vinsten av ovanstående potentiella kombinationseffekter sammanfaller med utökat antibakteriellt spektrum mot *Legionella* och andra atypiska agens.

Farmakokinetik vid sepsis/septisk chock

Underdosering av antibiotika kan medföra terapivikt och ökad risk för selektion av resistent patogener, vilket är visat i flera experimentella och kliniska studier (Deege 2011; Roberts 2014; Campion 2018). Vattenlösliga antibiotika, t.ex. betalaktamantibiotika och aminoglykosider, fördelar sig i det interstitiella vattnet som normalt utgör cirka 15 % av kroppsvikten. Vid septisk chock kan volymen av detta mer än fördubblas och göra att antibiotikakoncentrationerna vid normal dosering blir för låga. Distributionsvolymen kan i vissa fall vara 2-3 gånger ökad vid septisk chock och fördubblad vid bukinfektion (Roberts 2010; Seyler 2011). Ökande distributionsvolym vid sepsis förefaller korrelera till sjukdomens svårighetsgrad (Marik 1993; Mahmoudi 2013; Goncalves-Pereira 2014). Även för aminoglykosider ser man en ökad distributionsvolym vid sepsis/septisk chock, som gör att de sjukaste patienterna riskerar att få subterapeutiska nivåer vid normal dosering (Petejova 2012; de Montmollin 2014).

Vid sepsis finns i flertalet fall inte bara bakteriemi utan även ett fokalt infektionsfokus varför effektiv infektionsbehandling förutsätter att man uppnår optimala antibiotikakoncentrationer i den aktuella vävnaden.

Vävnadskoncentrationerna av fritt piperacillin i muskelvävnad och subkutan vävnad hos septiska patienter har uppmätts till bara c:a 10 % av de värden som uppmätts hos friska (Joukhadar 2001). Detta är ett uttryck dels för ökad distributionsvolym och därmed lägre antibiotikakoncentrationer i plasma men kanske ännu mer för den



otillräckliga vävnadsgenomblödningen vid septisk chock. Liknande resultat har visats för bl.a. cefpirom (Sauer mann 2005).

För lipofila antibiotika som även fördelar sig intracellulärt (t.ex. kinoloner, klindamycin och tigeicyclin) och har en skenbar distributionsvolym >1 l/kg kroppsvikt spelar den ökade extracellulärvolymen mindre roll. Detsamma gäller vancomycin, linezolid och metronidazol som har en distributionsvolym motsvarande totala kroppsvattnet (30–50 l) (Karjagin 2005; Thallinger 2008). Emellertid förefaller problemet med försämrad vävnadsp perfusion vid sepsis vara detsamma (Thallinger 2008). Vid pneumoni är antibiotikakoncentration av betalaktamantibiotika betydligt lägre i lungans ELF (Epithelial Lining Fluid) än i plasma. Koncentrationer kring 25 % av plasmanivåer har rapporterats (Boselli 2004; Lodise 2011).

Augmented renal clearance (ARC)/ökat renalt clearance definierat som kreatininclearance >130 ml/min, har i flera studier visats korrelera till subterapeutiska koncentrationer av betalaktamantibiotika (De Waele 2014; Huttner 2015). Man ser ARC framför allt hos yngre patienter utan multiorgansvikt och det är vanligare hos män. Även gravida kvinnor har ett ökat renalt clearance med c:a 50 % (Costantine 2014). Man har ännu ej kunnat visa att ARC leder till sämre prognos (Udy 2017) men det tycks ändå rimligt att lägre antibiotikakoncentrationer kan innebära större risk för terapivikt.

Dosering av antibiotika

För att kompensera för de farmakokinetiska effekterna av ökad distributionsvolym, försämrad vävnadsp perfusion och vissa fall förhöjd renal läkemedelsutsöndring bör man i den tidiga behandlingen av septisk chock ge höga doser, framför allt av antibiotika som fördelar sig i det interstitiella vattnet. Det är i sammanhanget viktigt att den initiala doseringen inte styrs av njurfunktion utan istället av uppskattad distributionsvolym och infektionsfokus så att man snabbt når upp till terapeutiska antibiotikakoncentrationer i såväl blod som infekterad vävnad. Senare i sjukdomsförloppet ska antibiotikadosering styras med utgångspunkt från elimination och åtminstone i vissa fall med monitorering av antibiotikakoncentrationer.

I en stor multicenter observationsstudie av kritiskt sjuka patienter (DALI-studien) som behandlats med betalaktamantibiotika fann man att bara en tredjedel av patienterna når upp till målkoncentration i blod 4 x MIC och 60 % når 100 % av tiden över MIC under 24 timmar/dygn, trots normala eller höga doser och att subterapeutisk dosering korrelerar till sämre kliniskt resultat (Roberts 2014).

I en nyligen publicerad översiktsartikel rekommenderas att man alltid ska koncentrationsbestämma betalaktamantibiotika, aminoglykosider, linezolid och vancomycin hos kritiskt sjuka patienter (Abdul-Aziz 2020). Koncentrationsbestämning kan även övervägas hos gravt överviktiga och vid olika former av dialys, men också hos de som inte har svarat tillfredsställande på insatt adekvat terapi. Dock saknas i nuläget konsensus om vilka koncentrationsmål man bör eftersträva. Ofta har dessa relaterats till MIC för orsakande agens men beaktat precisionen i ett enstaka MIC-värde kanske det är bättre att relatera mot ECOFF (epidemiological cut-off values) för orsakande bakterie (Abdul-Aziz 2020). Beroende på hur denna målkoncentration formulerats uppnås dessa i varierande grad. I nationella rekommendationer från Frankrike rekommenderas att den fria koncentrationen hos sepsispatienter bör ligga på 4–8 x MIC under hela dosintervall, en rekommendation som dock inte är generellt vedertagen (Guilhaumou 2019).

I antibiotikabehandlingstabellen ges förslag till dosering av några antibiotika vid sepsis och septisk chock. I synnerhet vid behandling med betalaktamantibiotika, men även vancomycin och aminoglykosider, bör laddningsdos ges (Kumar 2014). För betalaktamantibiotika rekommenderar programgruppen att man ger en extra dos mitt i doseringsintervallet efter den första dosen. För vancomycin rekommenderas att man ger en initial dos på 25–30 mg/kg till kritiskt sjuka patienter (Rybak 2009). Eftersom distributionsvolymen även för aminoglykosiderna är betydligt högre vid sepsis är risken stor att man med normal dosering hamnar i för låga serum- och vävnadskoncentrationer och därmed riskerar terapivikt (Moore 1987; Rea 2008). Även



aminoglykosidbehandlingen bör därför ges som en hög bolusdos, 5–7 mg/kg för gensumycin eller tobramycin, 25–30 mg/kg för amikacin (Rea 2008; Gálvez 2011; de Montmollin 2014). I en studie av gentamicinbehandling vid septisk chock och akut njursvikt i behov av kontinuerlig dialys (CRRT) (n=7) fann man att distributionsvolymen var dubbelt så stor som för friska personer och att CRRT medförde i det närmaste normal clearance av gentamicin (Petejova 2012).

Hos patienter med någon form av kontinuerlig dialys har man tidigare uppskattat GFR till c:a 30-35 ml/kg/min, men clearance beror på dialys- och ultrafiltratsflöden och filter men också på vilket antibiotikum patienten behandlas med. Rekommendationer för dosering av antibiotika vid dialys finns på referensgruppen för antibiotikafrågors hemsida (Petersson 2021).

Förlängd eller kontinuerlig infusion av betalaktamantibiotika?

För vissa antibiotika är avdödningsen av bakterier koncentrationsberoende, dvs. ju högre koncentration av antibiotika desto snabbare avdödas bakterierna. Till denna grupp hör t.ex. aminoglykosider. För betalaktamantibiotika gäller motsatsen: högre koncentrationer än MIC ger inte snabbare avdödnings utan istället är det tiden som bakterierna exponeras för antibiotikakoncentrationer över MIC som avgör om bakterierna dödas. Konsekvensen av detta är att aminoglykosider bör doseras som en enda dygnsdos medan betalaktamantibiotika bör fördelas på flera dostillfällen alternativt ges i kontinuerlig infusion. För betalaktamantibiotika har flera randomiserade studier som jämfört kontinuerlig infusion och intermitternt dosering gjorts med varierande resultat. I en omfattande meta-analys (Roberts 2009) kunde man dock inte påvisa några förbättrade behandlingsresultat vid infusionsbehandling. I en senare metaanalys sågs ingen fördel med kontinuerlig infusion vid behandling med cefalosporin (Korbila 2013) och inte heller i en Cochrane-analys av prospektiva randomiserade studier (Shiu 2013). Det finns flera möjliga förklaringar till att den teoretiska modellen inte fungerar som förväntat i den septiska populationen. En förklaring är att man visserligen får en fluktuerande respektive jämn antibiotikakoncentration i blodbanan men att skillnaden i koncentration i infekterad vävnad blir mycket liten eller obefintlig. Vävnadskoncentrationen närmar sig så småningom medelkoncentrationen i plasma oavsett om antibiotika ges som kontinuerlig infusion eller uppdelade doser. I en liten randomiserad studie på 60 patienter med piperacillin-tazobactam och meropenem givet som intermitternt infusion jämfört med kontinuerlig infusion såg man ett förbättrat kliniskt svar i gruppen med kontinuerlig infusion (Dulhunty 2013). I en uppföljande multicenterstudie på 432 patienter kunde man dock inte påvisa någon skillnad i mortalitet eller kliniskt svar (Dulhunty 2015). En möjlig delförklaring bedömdes vara att 26 % av patienterna i gruppen som fick kontinuerlig infusion hade CRRT. Bland dessa var det vanligare att antibiotikakoncentrationerna låg subterapeutiskt. I en annan studie på 140 patienter med svår sepsis men utan CRRT jämfördes intermitternt och kontinuerlig infusion av cefepime, piperacillin/tazobactam samt meropenem. Patienterna som behandlades med kontinuerlig infusion hade bättre kliniskt svar och färre dagar i respirator (Abdul-Aziz 2016). Det var fler gramnegativa infektioner i Abdul-Aziz studie, vilket, tillsammans med frånvaro av CRRT, har angetts som möjliga förklaringar till de skilda resultaten. Man uppnår med kontinuerlig infusion längre tid över MIC vilket sannolikt är viktigare vid behandling av gramnegativa bakterier med högre MIC-värden jämfört med grampositiva. För närvarande saknas således bevis för att kontinuerlig infusion av betalaktamantibiotika skulle vara till fördel jämfört med intermitternta injektioner eller infusioner hos patienter med sepsis/septisk chock. Det finns dock ett visst teoretiskt stöd utifrån olika populationsstudier med modellering för att det skulle kunna vara en fördel, och då främst vid behandling av infektioner orsakade av bakterier med höga MIC-värden och till de svårast sjuka patienterna. I tre nyligen publicerade meta-analyser rekommenderar man också kontinuerlig eller förlängd infusion till kritiskt sjuka patienter, framför allt vid behandling av resistent och svårbehandlade gramnegativa infektioner (Lee 2018; Vardakas 2018; Rhodes 2018). I de franska nationella riktlinjerna rekommenderas kontinuerlig eller förlängd infusion till patienter med septisk chock (Guilhaumou 2019). Även i SSC 2021 rekommenderas förlängd infusion av betalaktamantibiotika



(svag rekommendation med måttlig evidens) (Evans 2021). Om man väljer att ge förlängd eller kontinuerlig infusion av betalaktamantibiotika eller vancomycin är det av stor vikt att inleda med bolusdos (Dhaese 2019; Guilhaumou 2019; Rybak 2020; Evans 2021).

Frågan om intermittent, förlängd eller kontinuerlig tillförsel av betalaktamantibiotika är alltså ännu inte slutgiltigt besvarad men bilden kommer förhoppningsvis att klarna när den pågående multicenterstudien på >7000 sepsispatienter är genomförd (BLING III) (Lipman 2019). Man jämför i studien intermittent och kontinuerlig infusion av piperacillin/tazobaktam respektive meropenem.

Då man inte har kunnat påvisa någon entydig positiv effekt av förlängd/kontinuerlig infusion på mortalitet eller mikrobiologisk utläkning och då det kan finnas praktiska svårigheter är gruppens rekommendation att man, i väntan på resultaten från BLING III, inte generellt sett ska ge betalaktamantibiotika med förlängd/kontinuerlig infusion. Dock kan förlängd/kontinuerlig infusion med meropenem eller piperacillin/tazobaktam övervägas vid svårbehandlade gramnegativa infektioner hos intensivvårdspatienter som inte har CRRT.

Dosering av antibiotika vid kraftig övervikt

Kraftig övervikt definieras som BMI > 30. Vid övervikt förändras distributionsvolymen för läkemedel men även renalt clearance, levermetabolism och proteinbindning. Vid dosering av antibiotika kan dosen behöva anpassas efter vikt, men beroende på läkemedlets vatten/fettlöslighet, metabolism och exponeringsmål påverkas läkemedel olika av övervikt. För vissa antibiotika rekommenderas att beräkna dosering utifrån den verkliga kroppsvikten (total body weight, TBW), för andra beräknas dosering efter den ideala kroppsvikten (ideal body weight, IBW) som beräknas utifrån längd, vikt och kön. Ett ytterligare alternativ är dosering efter justerad kroppsvikt (adjusted body weight, ABW) där 40 % av övervikten räknas som distributionsvolym även för vattenlösliga antibiotika ($ABW = IBW + 0,4 \times (TBW - IBW)$). Det förekommer olika rekommendationer i olika publikationer (Meng 2017; Stanford Health Care 2020; UKCPA 2013; UKMi 2013) och rekommendationerna nedan är osäkra. För substanser där data saknas kan det vara rimligt att dosera vattenlösliga antibiotika utifrån ABW och fettlösliga efter TBW. Om möjligt bör man koncentrationsbestämma antibiotika och justera dosen.

För antibiotika med tidsberoende avdödning (effekten styrs av tiden över MIC, $T > MIC$), t.ex. betalaktamantibiotika, ger kortare doseringsintervall och längre infusionstider en ökad $T > MIC$ med bibehållen dygnsdos. Vid behov av att minska dygnsdosen bör man som regel bibehålla dosintervallet och minska dosen. För antibiotika med koncentrationsberoende avdödning (effekten styrs av toppkoncentrationen, C_{max}/MIC , eller arean under kurvan, AUC/MIC) ger färre men högre doser bättre effekt. Vid behov av att minska dygnsdosen bör man som regel bibehålla dosen och förlänga dosintervallet.



Tabell. Antibiotikadosering vid kraftig övervikt.

Rekommenderade doser i tabellen avser normal dosering av antibiotika. Den fortsatta doseringen bör styras med hjälp av koncentrationsbestämning.

Antibiotikaklass samt PK/PD-mål	Läkemedel	Rekommendation för dosering vid BMI>30
Aminoglykosider C _{max} /MIC	Amikacin	Dosen beräknas utifrån justerad kroppsvikt (ABW)
	Gentamicin	
	Tobramycin	
Betalaktamer T>MIC	Bensylpenicillin	Standarddoser rekommenderas men i den övre delen av rekommenderat dosintervall. Rekommenderad dos: 3 g x 4.
	Cefotaxim	Standarddoser rekommenderas men i den övre delen av rekommenderat dosintervall. Rekommenderad dos: 2 g x 3.
	Kloxacillin	Standarddoser rekommenderas men i den övre delen av rekommenderat dosintervall. Rekommenderad dos: 2 g x 4.
	Meropenem	Standarddoser rekommenderas. Rekommenderad dos: 1 g x 3.
	Piperacillin/tazobactam	Standarddoser rekommenderas men i den övre delen av rekommenderat dosintervall. Rekommenderad dos: 4 g x 4
Kinoloner AUC/MIC	Ciprofloxacin	Standarddoser rekommenderas men i den övre delen av rekommenderat dosintervall. Rekommenderad dos: 400 mg x 3 iv respektive 750 mg x 2 per os. Rekommendationen är baserad på begränsade data. En högre dos på 800 mg x 2 iv har använts vid extrem fetma.
	Levofloxacin	Standarddoser rekommenderas (baserat på begränsade data).
	Moxifloxacin	Standarddoser rekommenderas (baserat på begränsade data).
Linkosamider AUC/MIC	Klindamycin	Begränsade data tyder på att högre doser kan vara nödvändiga vid fetma. Vid allvarliga infektioner har doser på 600 mg x 4 eller 900 mg x 3 använts. Erfarenhet finns för doser upp till 4,8 g/dag. Rekommenderad dos: 450 mg x 3 po eller 900 mg x 3 iv.
Glykopeptider AUC/MIC	Vancomycin	Föreslagen dosering är baserad på total kroppsvikt (TBW). Vid fetma (BMI >30): Laddningsdos: 20-25 mg/kg, max 3 g. Underhållsdos vid fetma eller svår fetma (BMI > 30 men <40): 10-15 mg/kg (max 2 g) var 8:e till 12:e timme (max 4,5 g/dygn). Underhållsdos vid extrem fetma (BMI ≥40): 7,5–12,5 mg/kg var 8:e till 12:e timme (max 4,5 g/dygn).
AUC/MIC (T>MIC)	Linezolid	Standarddoser rekommenderas för patienter upp till 150 kg. Underlag saknas för patienter >150 kg.
AUC/MIC	Daptomycin	Doser baserat på total kroppsvikt (TBW) rekommenderas för patienter med BMI <40, med dosjustering endast utifrån aktuell njurfunktion (krea-CL <30 ml/min). För patienter med ett BMI ≥ 40 bör dosen baseras på justerad kroppsvikt (ABW).



Snabb identifiering och tidigt insatt antibiotikabehandling kan vara livsavgörande vid septisk chock men vi måste samtidigt undvika onödig och onödigt bred antibiotikabehandling, eftersom detta driver uppkomst, selektion och spridning av resistenta och svårbehandlade patogener. För patienter med oklar feber eller CRP-stegring utan sviktande organfunktioner är det inte lika bråttom, där kan man ofta avvakta resultaten från prov och undersökningar innan antibiotika sätts in. Om man har ordinerat bred empirisk antibiotikabehandling på misstanke om sepsis/septisk chock, är det viktigt att man så snart man nått klinisk eller mikrobiologisk diagnos modifierar eller smalnar av behandlingen. Detta bör i samtliga fall ske i samråd med infektionsspecialist. Adekvat mikrobiologisk diagnostik tillsammans med blododlingar är därför en förutsättning för ett optimalt användande av antimikrobiella läkemedel. Om patienten får rätt empirisk antibiotikabehandling med korrekt dosering minskas risken för terapivikt och förlängda behandlingar och därmed minskas antibiotikaförbrukningen. Behandlingstider ska som regel hållas korta – vid t.ex. fekal peritonit där det underliggande kirurgiska problemet åtgärdats akut är längre antibiotikabehandling än 7 dagar inte motiverad (Solomkin 2010) och i fall med gynnsam prognos kan även kortare behandlingstider övervägas (Sawyer 2015). Om patientens tillstånd inte är tillfredsställande vid den planerade utsättningen av antibiotika, bör det föranleda en diagnostisk ansträngning snarare än en okritisk förlängning av antibiotikabehandlingen.

Ett flertal studier med procalcitonin (PCT)-styrd utsättning av antibiotikabehandling vid sepsis har publicerats (Nobre 2008; Deliberato 2013; Oliveira 2013; Bloos 2016) men också vid andra infektioner på IVA (Bouadma 2010; Jensen 2011; Shehabi 2014; de Jong 2016). de Jong et al inkluderade 1575 patienter där man i den PCT-styrda armen hade en medianbehandlingstid på 5 dagar jämfört med 7 dagar i kontrollgruppen. I denna studie förelåg också en signifikant lägre 28-dagars mortalitet i PCT-gruppen (20 % mot 27 %), vilket man inte har sett i övriga studier. De andra studierna har visat divergerande resultat avseende behandlingstidens längd och man har i flera studier haft svårt att få klinikerna att följa utsättningsalgoritmen (Bouadma 2010; de Jong 2016). I studien av Jensen et al sågs mer bredspektrumantibiotika, längre IVA- och respiratorvård i PCT-gruppen (Jensen 2011) och i en senare publicerad metaanalys konkluderar man att PCT-styrd antibiotikabehandling inte ger lägre mortalitet eller kortare IVA-vård och endast 0,99 dagar kortare behandling i PCT-gruppen (Peng 2019). Programgruppens värdering av PCT-uppföljning för fastställandet av behandlingstidens längd är att en sådan endast har ett ringa mervärde och därför är tveksam att rekommendera, särskilt i beaktande av de höga analyskostnaderna för PCT. Klinisk bedömning av patienten tillsammans med kontroll av CRP och LPK är i de flesta fall helt tillfyllest.

Cirkulation

Septiska tillstånd karaktäriseras av mer eller mindre uttalad hypoperfusion i olika vävnader och organsystem. Perfusionsrubningen uppkommer genom flera samverkande komponenter. I flertalet fall av sepsis föreligger en absolut vätskebrist, dehydrering, till följd av patologiska vätskeförluster genom svettning samt ofta kräkningar och diarré tillsammans med otillräckligt peroralt vätskeintag. Tendensen till hypovolemi förstärks genom inflammationsmedierat kapillärläckage som snabbt kan leda till betydande förluster av vätska och serumproteiner från blodbanan till interstitiet. Mikrocirkulationen påverkas även genom störningar av den lokala autoregleringen vilket medför shuntning och försämrat nutritivt flöde. Vidare orsakar cytokiner och andra inflammatoriska mediatorer tonusförlust i den glatta muskulaturen i kärlväggar vilket medför vasodilatation och hypotension. I många fall uppkommer även en inflammationsmedierad global kontraktilitetsnedsättning av hjärtmuskulaturen, septisk kardiomyopati.

Tidigt i vårdkedjan är det svårt att på ett tillförlitligt sätt värdera de olika delkomponenternas bidrag till cirkulationsrubningen och man är då hänvisad till en allmän bedömning främst grundad på non-invasiv blodtrycksmätning. Kompletterande information kan fås genom laktatmätning samt klinisk bedömning av perifer kroppstemperatur, kapillär återfyllnad (normalvärde ≤ 3 sekunder) (Lara 2017), samt tecken på sviktande organfunktioner.



På IVA finns möjlighet till mer sofistikerade undersökningar som kan ge bättre vägledning i den fortsatta cirkulationsbehandlingen. Invasiv blodtrycksmätning möjliggör kontinuerlig justering av vasopressorbehandling och vätskebehandlingen kan styras med hjälp av monitorering av hjärtats slagvolym vid intern volymsbelastning genom så kallat ”passivt benlyft” (Cherpanath 2016). Ultraljud av hjärtat kan avslöja eventuell septisk kardiomyopati och kan vara till hjälp för att bedöma det venösa återflödet och volymsstatus (Guerin 2016).

I dagsläget har vi inte några läkemedel som direkt kan påverka de inflammatoriska processer som orsakar merparten av de cirkulatoriska förändringarna vid sepsis. Därför är vi tills vidare hänvisade till interventioner som påverkar den cirkulerande blodvolymen (intravenös vätska), kärllonus (vasopressorläkemedel) och hjärtats kontraktilitet (inotropa läkemedel). Det primära målet för cirkulationsbehandlingen vid septisk hypotension är att upprätthålla ett medelartärtryck som säkerställer adekvat perfusion av kroppens organ och vävnader. Detta uppnås som regel vid medelartärtryck ≥ 65 mmHg men högre tryck kan krävas för individer med kronisk hypertension (Russell 2019; Evans 2021).

Vätsketerapi

Under de senaste tjugo åren fram tills nyligen har en ”liberal” strategi varit dominerande praxis för vätskebehandling vid septiska tillstånd. Den strategin kännetecknas av administrering av flera liter (inte sällan 50–75 ml/kg) intravenös vätska under de första timmarna av behandlingen. Vasopressor har enligt denna modell lagts till tidigt om patienten varit uttalat hypotensiv men har ofta påbörjats först om chocken kvarstår trots vätskebehandling med stor volym. Denna liberala strategi föreslogs i de tre första utgåvorna av riktlinjerna från Surviving Sepsis Campaign (SSC) och rekommendationen baseras huvudsakligen på Rivers studie av ”Early Goal Directed Therapy” (EGDT) (Rivers 2001).

I kontrast mot Rivers resultat kunde man i tre efterföljande randomiserade kontrollerade studier av EGDT inte påvisa några positiva effekter på överlevnad eller andra patientcentrerade utfallsmått (Yealy 2014; Peake 2014; Mouncey 2015). I dessa studier tillämpades dock en relativt liberal vätsketerapi även i kontrollgrupperna varför det i första hand är de andra komponenterna i EGDT (centralvenös oxygenmättnad, låg transfusionstrigger, protokoll för dobutamin) och inte vätsketerapi i sig som jämförts. Ett starkt ifrågasättande av liberal vätsketillförsel kom från en stor randomiserad studie (3 600 individer) på barn med septisk chock i Östafrika (Maitland 2011). Man fann här en lägre överlevnad vid intravenös vätskebolus (40 ml/kg av NaCl eller albuminlösning) jämfört med kontrollgruppen av barn som inte fått vätskebolus (28-dagars mortalitet 12,0 % vs. 8,7 %). I en senare analys av samma patienter redovisade Maitland att överdödligheten bland barnen som fått vätskebolus inte betingades av övervätskning utan av tidig kardiovaskulär kollaps (Maitland 2013). Man spekulerade i att snabb restitution av mikrocirkulationen vid vätskebehandling medför frisättning av mediatorer vars negativa cirkulatoriska effekter man, i avsaknad av respiratorer och vasopressorbehandling, inte kunde möta.

Det finns endast ett fåtal randomiserade studier av vätskebehandling av vuxna med sepsis/septisk chock. I en skandinavisk jämförande studie där man efter initial vätsketillförsel randomiserade patienterna till restriktiv respektive standardbehandling påvisade man tendenser till förbättrade resultat vid vätskebegränsning (Hjortrup 2016). Studien var dock en pilotundersökning och inte dimensionerad för att kunna påvisa skillnader i mortalitet och andra patientcentrerade utfallsmått. I en studie av vuxna patienter med septisk chock i Zambia randomiserades 209 patienter till ett sepsisprotokoll eller vård enligt rutin (Andrews 2017). Man fann här en signifikant högre mortalitet bland dem som behandlats enligt protokoll, 51 av 106 (48,1%) vs. 34 av 103 (33,0%). Under de första 6 timmarna efter ankomst till akutmottagningen fick patienter i protokollgruppen i medeltal 3,5 L intravenös vätska jämfört med 2,0 L i kontrollgruppen.

I en metaanalys av 11 randomiserade studier (2051 patienter) som jämförde vätskeregimer vid ARDS eller sepsis fann man ingen signifikant skillnad i dödlighet med konservativ jämfört med en liberal strategi eller vanlig vård (Silversides 2017). Däremot fann man att konservativa vätskestrategier var förenade med ett ökat antal ventilatorfria dagar och kortare vårdtid på IVA. I en retrospektiv kohortstudie från Kanada undersöktes



effekten av prehospitalt given vätska till patienter med sepsis (Lane 2018). Av 1871 patienter med sepsis med sjukhusmortalitet 28,2% fick drygt hälften en vätskebolus, medianvolym 400 ml, under transporten in till sjukhus. Efter justering för olika störfaktorer fann man en mortalitetseffekt av vätskebehandling relaterad till initialt blodtryck. Vid systoliskt blodtryck ≤ 100 mmHg var vätskebolus associerade med signifikant minskad dödlighet (oddskvot, 0,73). Denna effekt sågs inte vid högre initialt blodtryck (median 125 mmHg).

En retrospektiv analys av nästan 50 000 patienter med sepsis som behandlades på statliga sjukhus i New York påvisade ett starkt samband mellan dödlighet och förseningar i antibiotikabehandling men man fann inget samband mellan dödlighet och efterlevnad av rekommenderad initial 30 ml/kg vätskebolus (Seymour 2017). Det finns flera studier som visar ett samband mellan vätskeöverbelastning, ökning av den kumulativa vätskebalansen, och sämre patientcentrerade utfallsmått hos patienter med septisk chock (Malbrain 2014; Sakr 2017) och/eller ARDS (Jozwiak 2013). För hög vätsketillförsel startar en potentiellt ond cirkel, där interstitiellt ödem inducerar organdysfunktion som i sin tur bidrar till ökad vätskeansamling.

Även om en växande mängd data talar för att tillförsel av stora vätskemängder är förenad med negativa effekter som kan vara mortalitetsdrivande så är det orimligt att helt förlita sig på vasokonstringerande och inotrop behandling vid septisk chock. Vid uttalad hypovolemi kan vasopressorbehandling ensamt inte korrigera cirkulationsstörningar och hypoperfusion. Den kanadensiska prehospitala studien ger stöd för att tidig intravenös vätsketillförsel är en korrekt intervention för patienter med septisk hypotension. Den ger oss däremot ingen information om vilken mängd vätska som är optimal under den initiala behandlingsfasen. Fynden från Kanada i kombination med resultaten från sepsisstudien i Zambia talar för att det terapeutiska intervallet kan vara ganska snävt. I den senaste utgåvan av riktlinjer från SSC rekommenderas att man för resuscitering av sepsisinducerad hypoperfusion ger minst 30 ml/kg intravenös kristalloid vätska inom de första 3 timmarna (Evans 2021). Detta är en mer restriktiv rekommendation än tidigare - men medger fortfarande att stora vätskemängder tillförs. I en aktuell studie baserad på statistisk analys av en kohort med över 30 000 respiratorvårdade patienter med cirkulatorisk chock av olika genes, däribland sepsis, påvisades en stor variation i tillförsel av intravenös vätska under det första vård dygnet (Mansoori 2020). Man fann en U-formad riskfördelning där såväl uttalat restriktiv respektive frikostig vätsketillförsel ökade risken för död. Genom statistisk modellering identifierades ett antal faktorer som ökade sannolikheten för att patienterna skulle ha givits en mer restriktiv vätskebehandling, bland annat njursvikt och hjärtsvikt. För dessa patientgrupper sågs ingen U-formad mortalitetsrisk utan endast att frikostig vätsketillförsel medförde en negativ överlevnadseffekt.

Det pågår för närvarande en stor randomiserad europeisk studie, "CLASSIC", där man jämför liberal med restriktiv vätskestrategi (<http://www.cric.nu/classic-protocol/>). En motsvarande amerikansk studie, "CLOVERS", pågår också (Self 2018)

Vilken typ av vätska ska ges?

SSC rekommenderar kristalloid vätska för den initiala vätsketerapin vid sepsis och septisk chock. I Sverige dominerar Ringer-acetat som förstahandsalternativ vid alla typer av tidig akut vätskebehandling, inklusive vid septisk hypotension. Fysiologisk natriumklorid används mycket internationellt men har nackdelen att vid tillförsel av stora mängder kunna ge hyperkloremisk acidosis. I en aktuell studie av intensivvårdade vuxna fann man en lägre förekomst av kompositutfallet död, dialysbehov eller långvarig njursvikt vid användande av balanserade kristalloider jämfört med fysiologisk natriumklorid (Semler 2018). Glukoslösningar ska inte användas eftersom de fördelar sig jämnt i hela kroppsvattnet och således ger en mycket liten volymeffekt i blodbanan. Vid snabb tillförsel kan dessa dessutom ge upphov till hyperglykemi. En rad olika syntetiska preparat med kolloidosmotisk effekt, som t.ex. dextran och hydroxyetylstärkelse, har tidigare använts vid sepsis men rekommenderas inte längre då de medför ökad mortalitet, risk för njurskada samt för dextrans del associerats med allergiska reaktioner (Brunkhorst 2008b; Myburgh 2012; Perner 2012; Zarychanski 2013). Albumin är den enda naturliga kolloiden och har som sådan en mer uttalad volymeffekt än



kristalloida lösningar. Albumin är även ett viktigt bärarprotein och en antioxidant. I en stor klinisk studie som jämför kolloider med kristalloider rapporterades förhållandet 1/1.5 i volymseffekt till albumins fördel men man fann ingen skillnad i 30 dagarsmortalitet mellan de båda grupperna (Annane 2013). I en italiensk klinisk studie jämfördes fysiologisk natriumklorid i monoterapi med tilläggsbehandling med albumin (Caironi 2014). Man fann ingen skillnad i överlevnad i gruppen som helhet men i undergruppen av 1121 patienter med septisk chock, var albumin associerat med en överlevnadsfördel efter 90 dagar med relativ risk för död på 0,87. SSC rekommenderar tilläggsbehandling med albumin i de fall då stora mängder, "large volumes" intravenös vätska ges (Evans 2021).

Sammanfattningsvis så råder det för närvarande stor osäkerhet om den optimala vätskemängden för tidig resuscitering vid septisk chock och i arbetsgruppen väljer vi att huvudsakligen ansluta till rekommendationerna från SSC.

Vid septisk hypotension rekommenderar vi tillförsel av minst 30 ml kristalloid vätska (Ringer-acetat) per kilo kroppsvikt under de första 3 timmarna.

Till skillnad från SSC föreslår vi dock att vätsketillförseln reduceras och skiftas till underhållsbehandling i de fall då cirkulatorisk stabilitet uppnås med mindre mängder vätska.

Vasopressorbehandling

Vasopressorer är samlingsnamnet på läkemedel som inducerar vasokonstriktion och som används för att motverka septisk hypotension. Klassiska vasopressorer utgörs av katekolaminerna noradrenalin, adrenalin, och dopamin vilka utövar sin effekt via membranbundna receptorer. De olika substanserna skiljer sig sinsemellan åt genom varierande affinitet för adrenerga receptorer (alfa-1, beta-1, beta-2) respektive dopaminreceptorer. Noradrenalin utövar sin huvudsakliga effekt via alfa-1 receptorer som medierar vasokonstriktion men har även en viss affinitet för beta-1 receptorer som medierar positiva ino- och kronotropa effekter på hjärtat. Adrenalin har en motsvarande vasokonstriktiv effekt men har mer uttalade ino- och kronotropa hjärteffekter. Dopamin har vasokonstriktiv, inotrop och uttalad kronotrop effekt samt därutöver en specifik dopaminreceptormedierad positiv effekt på njurgenomblödning. Bland icke-katekolaminer är vasopressin det mest använda läkemedlet. Vasopressin har en kraftig vasokonstringerande effekt som medieras via specifika vasopressinreceptorer. Preparatet har inga direkta ino- eller kronotropa hjärteffekter.

Samtliga vasopressorläkemedel är behäftade med risk för ischemi som kan yttra sig som perifera nekroser eller ischemisk organpåverkan på framför allt njurar och tarm. Katekolaminerna kan, genom beta-1 receptorstimulering, ge upphov till förmaksflimmer och andra takyarytmier.

Noradrenalin rekommenderas allmänt som förstahandsval för vasopressorbehandling (Evans 2021; Russell 2019; Levy 2018a). Adrenalin är effektmässigt likvärdigt med noradrenalin men uppvisar en högre risk för takyarytmier och tarmischemi och har även negativa metabola effekter i form av hyperglykemi och hyperlaktatemi (Russell 2019). Dopamin anses numera inte ha någon plats i sepsisbehandlingen då det är mindre effektivt samtidigt som det uppvisar en högre risk för takyarytmier inklusive förmaksflimmer (Russell 2019). En stor randomiserad studie av vasopressin jämfört med noradrenalin fann ingen mortalitetsskillnad vid septisk chock (Russell 2008). I en andra randomiserad studie fann man heller ingen skillnad i överlevnad men en signifikant lägre användning av dialys bland dem som behandlades med vasopressin (Gordon 2016).

I fall där noradrenalin inte ger tillräcklig effekt rekommenderas tilläggsbehandling med adrenalin eller vasopressin (Evans 2021). Samtliga vasopressorläkemedel har kort halveringstid och effektduration varför de måste tillföras som kontinuerlig infusion.

Det är fortfarande oklart hur tidigt man bör gå in med noradrenalin. I en aktuell pilotstudie av 310 patienter med septisk chock jämfördes tidigt insatt noradrenalin med placebo (Permpikul 2019). Patienterna i



behandlingsgruppen blev snabbare hemodynamiskt stabila och förekomsten av lungödem och arytmier var signifikant lägre. Mortaliteten var nominellt lägre men skillnaden var inte statistiskt signifikant.

Vasopressorbehandling kräver monitorering med invasiv blodtrycksmätning och i flertalet fall behöver patienten förse med CVK för tillförlitlig infusion av noradrenalin i hög dosering. Å andra sida kan perifer tillförsel av noradrenalin möjliggöra tidigareläggande av vasopressorbehandling och underlätta möjligheten att trappa upp chockbehandlingen på akut- och intermediärvårdsavdelningar. Vid tillförsel via perifer ven finns risk för extravasering vilket kan ge upphov till lokala ischemiska vävnadsskador med nekros. I en aktuell systematisk genomgång av publicerade fall av vävnadsskador relaterade till perifer vasopressortillförsel fann man att merparten av fall var relaterade till nålläge distalt om fossa cubitus (85,3 %) samt långa infusionstider (median 24 timmar) (Loubani 2015). En prospektiv studie av 702 konsekutiva patienter som fått perifer vasopressor enligt ett strikt protokoll redovisade en extravaseringsfrekvens på 2 % och inga allvarliga hudnekroser (Cardenas-Garcia 2015). Det framstår således som rimligt säkert att påbörja behandlingen med noradrenalin via en proximalt belägen perifer ven. För att ytterligare öka säkerheten bör enheter som väljer att använda perifer vasopressorbehandling tillämpa ett protokoll med indikationer, kontraindikationer, styrka, dosering och kontroller.

Inotropa läkemedel

Bland de ovan nämnda vasopressorläkemedlen har noradrenalin, adrenalin och dopamin en viss inotrop effekt via stimulering av beta-1 receptorer i myokardiet. Vid uttalad septisk kardiomyopati kan tillägg av mer renodlade inotropa läkemedel övervägas. Dobutamin, vars effekt huvudsakligen medieras genom beta-1 stimulering (Stratton 2017), rekommenderas i allmänhet som förstahandsval i fall av kritiskt låg hjärtminutvolym trots adekvat noradrenalintillförsel (Evans 2021; Nadeem 2017). Milrinon, en fosfodiesterashämmare, har positiv inotrop effekt men även vasodilaterande effekt samt en förhållandevis lång effektduration vilket sammantaget gör preparatet mindre användbart vid septisk chock (Stratton 2017). Levosimendan, vars inotropa effekt beror på en ökning av kalciumkänsligheten hos hjärtmuskelns kontraktila proteiner, har en mycket lång halveringstid och i en aktuell metaanalys uppvisade levosimendan inte några kliniska fördelar jämfört med dobutamin (Bhattacharjee 2017).

Respiration

Vid akuta hypoxiska tillstånd är adekvat syrgasbehandling en viktig och livräddande åtgärd. Denna ska dock ske under kontrollerade former, med tydliga målvärden för saturationen, då allt mer evidens talar för att hyperoxi kan vara skadlig (Siemieniuk 2018). I en meta-analys av data från behandlingsstudier utförda på olika diagnosgrupper av kritiskt sjuka patienter där sepsis ingick, visades att liberal jämfört med konservativ syrgasbehandling var förenad med ökad mortalitet (Chu 2018). Ännu finns endast en jämförande behandlingsstudie utförd enbart på sepsispatienter (Asfar 2017). Denna visade tendens till ökad mortalitet vid liberal syrgastillförsel men säkra slutsatser kunde inte dras eftersom den avbröts av säkerhetsskäl. För patienter med akut stroke eller hjärtinfarkt finns stark evidens för att inte påbörja syrgasbehandling vid SpO₂ >93 % (Siemieniuk 2018). För kritiskt sjuka av annan orsak är evidensen otillräcklig avseende vid vilken nivå syrgasbehandling bör inledas. Evidensen för att SpO₂ inte bör överstiga 96 % vid syrgasbehandling är däremot stark för denna grupp.

Vid lindrig till måttlig hypoxi rekommenderas att syrgasbehandling inleds med 2-3 l O₂ via näsgrimpa eller ansiktsmask. Vid mer uttalad hypoxi bör man däremot inleda behandlingen med 5-15 l via mask eller genom höglödssystem. Vid kvarstående behov av syrgasbehandling (flera dygn) är behandling via höglödssystem som regel att föredra. Dessa system utgörs av en specialdesignad näsgrimpa, en höglöderegulator (för gasflöden upp till 70 l/min) samt ett aggregat för uppvärmning och befuktning av den inandade gasblandningen. Vid höglödesebehandling kan man steglöst reglera den inandade syrgasfraktionen upp till 100 %. Vidare ger det höga



gasflödet en reduktion av anatomiskt dead-space och bidrar därigenom till eliminationen av koldioxid. Högflödessystem ger även en varierande grad av postexpiratoriskt positivt tryck (PEEP) vilket kan bidra till att förbättra lungans gasutbyte (Parke 2013). Den uppvärmda befuktade luften som inandas genom högsflödessyrssystemen minskar risken för sekretstagnation jämfört med konventionell syrgasbehandling och innebär sannolikt även lägre risk för sekundära luftvägsinfektioner (Hernandez 2016a; Hernandez 2016b). I en randomiserad studie på patienter med hypoxisk andningssvikt sågs bättre överlevnad och minskat behov av tracheal intubation vid användning av högflödessystem jämfört med konventionell syrgasbehandling respektive non-invasiv ventilation (NIV) (Frat 2015).

Rekommendationer

Vid lindrig till måttlig hypoxi, SpO₂ 91–93 %, inleds behandlingen med 2–3 l O₂ via näsgrimma eller öppen mask. Vid uttalad hypoxi, SpO₂ ≤90 %, rekommenderas behandling med 5–15 l O₂ via ansiktsmask eller hellre, om sådant finns tillgängligt, med högflödessystem. Målet för syrgasbehandlingen ska vara en normaliserad saturation eller SpO₂ 92–95 %. Lägre värden (SpO₂ 88–92 %) bör accepteras hos patienter med KOL på grund av risken för koldioxidretention. Värden >96 % bör undvikas.

På vårdavdelningen ska den syrgaskrävande patienten regelbundet kontrolleras avseende SpO₂ och andningsfrekvens. KOL-patienter bör dessutom vid behov kontrolleras för eventuell koldioxidretention via arteriell eller venös blodgas. På enheter som använder högflödessystem ska det finnas tydliga rutiner för övervakning av behandlingssvar. Patienter som kräver hög syrgastillförsel, FiO₂ >60 %, bör vårdas i samråd med intensivvårdsläkare.

Source control

Med source control menas de samlade åtgärder som genomförs för att kontrollera ett infektionsfokus samt de åtgärder som krävs för att återskapa optimal funktion i infektionsområdet (Marshall 2010). Även om principerna för source control varit kända i århundraden, har sepsisforskningen i huvudsak fokuserats på andra åtgärder såsom tidig identifiering, antibiotikabehandling och organstödande behandling.

Det begränsade evidensläget kan förklaras av komplexiteten vid sepsis inkluderande flertalet olika infektionsfoci och därmed olika behov av åtgärder för att uppnå source control (Rello 2020; Torgersen 2009). Inte desto mindre är området angeläget då så många som 1/3 av IVA-vårdade sepsispatienter anges behöva source control (Martínez 2017). Ofta är en multidisciplinär strategi nödvändig och åtgärderna, som behöver anpassas efter den specifika situationen sträcker sig från aktiv exspektans, perkutant dränage med radiologisk vägledning, avlastning med endoskopiska metoder, minimalinvasiv operation (laparoskopisk/thorakoskopisk) eller öppen traditionell kirurgisk operation (laparotomi/thorakotomi).

Infektionsprocessen, som beskrivs mer detaljerat i tidigare kapitel, är komplex och involverar både mikroorganismer och värdsvar. Lokal inflammation leder till ansamling av bland annat neutrofiler och makrofager, utsläpp av cytokiner och aktivering av koagulationskaskaden. Värdsvarer leder ibland till abscessbildning för att skydda frisk vävnad. På detta sätt skyddas både värden och mikroorganismen eftersom antibiotika svårigen penetrerar abscessområdet och då tillflödet av värdspecifika immunceller och olika mediatorer reduceras (Lagunes 2016; Zhang 2010). Vid infektioner i ischemisk vävnad förekommer gynnsamma förhållanden för bakteriell tillväxt då döda celler utgör ett potent tillväxtmedium. För att bryta denna process behövs ofta source control.

Efter initiala åtgärder och antibiotika är det viktigt att hos samtliga patienter med sepsis överväga behovet av source control. Ofta är kirurgiska, radiologiska eller endoskopiska insatser indicerade redan vid ankomst till akutmottagningen för att få patienten att överleva och komma vidare i diagnostiken. Behovet av source control



behöver även värderas vid terapivikt eller när sjukdomsförloppet inte följer det förväntade. Ofta krävs en hög grad av vaksamhet, en omsorgsfull sjukhistoria och noggrann klinisk undersökning för att identifiera behovet av source control. Därutöver kan utredningen t.ex. bestå i bilddiagnostik såsom datortomografi, ultraljud och möjlighet till diagnostisk provtagning t.ex. BAL och aspiration från led. Vid flertalet infektioner överväger nyttan med bilddiagnostik risken för fördröjning av source control, men viktiga undantag utgörs av t.ex. patienter med nekrotiserande fasciit och tarmischemi då plastikkirurg/kirurg/ortoped ska kontaktas omgående. Vid dessa tillstånd är akut kirurgisk åtgärd av största vikt och har företräde framför bilddiagnostik.

Målet med de olika åtgärderna är att avlägsna infektionsfokus, minska bakteriebördan och förbättra förutsättningarna för antibiotikapenetrations (Dellinger 2013; Wenzel 2015). Vid val av åtgärd är intentionen att orsaka minsta möjliga trauma för att optimera förutsättningarna för eventuell kommande rekonstruktion och för patientens återhämtning/livskvalitet. Kirurgisk eller perkutan åtgärd möjliggör även provtagning för mikrobiologisk analys vilket är särskilt angeläget vid abscesser, vid komplicerade antibiotikabehandlade kirurgiska infektioner eller vid infektioner med hög risk för antibiotikaresistenta bakterier. En gynnsam effekt av en väl genomförd source control kan vara att antibiotikabehandlingens längd kan kortas (Sawyer 2015).

Den optimala timingen för source control är okänd då prospektiva randomiserade studier saknas av etiska skäl, men internationella riktlinjer föreslår adekvata åtgärder inom 12 timmar efter diagnos (Azuhata 2014; Bloos 2017). I SSC 2021 (Evans 2021) rekommenderar man att source control ska ske så fort som det är medicinskt och praktiskt möjligt. Man får ta hänsyn till risker med själva interventionen och risker för potentiella komplikationer såsom blödning, fistelbildning och organskada. Inför invasiv åtgärd behöver även hänsyn tas till hur sannolikt det bedöms vara att åtgärden lyckas. En genomgång av alla möjliga åtgärder för att åstadkomma source control ryms inte inom detta kapitel, men här följer de vanligaste.

Vid sårinfektion i huden ska debridering ske utan onödigt dröjsmål och inte sällan behöver åtgärden upprepas. Likaså ska ytlig abscess incideras och tömmas. Vid misstanke om nekrotiserande allvarlig mjukdelsinfektion ska plastikkirurg/kirurg/ortoped kontaktas omgående. Kirurgi är av största vikt och har företräde framför bilddiagnostik vid detta tillstånd.

Vid misstanke om djupt liggande abscess ska patienten efter initialt omhändertagande och stabilisering undersökas med bilddiagnostik och vid fynd av abscess ska denna snarast dräneras. Detta gäller för abscesser i skelett/led- och mjukdelar, buk och inre organ. Likaså ska lungempyem evakueras, avstängd pyelonefrit avlastas med nefropyelostomikateter, varefter avflödeshindret ofta kan åtgärdas i ett lugnare skede (Lagunes 2016). Vid mediastinit kan öppen kirurgi behövas för att uppnå adekvat source control (Marshall 2010). Vidare ska kirurgiska åtgärder såsom kolektomi ocholecystektomi utföras när så är indicerat (Buck 2013; Karvellas 2016).

Inneliggande katetrar och/eller förekomst av främmande material kan utgöra viktiga infektionsfoci. Infektionen uppkommer genom mikroorganismens förmåga att skapa biofilm på ytan av främmande material. Biofilm skyddar mikroorganismen från antibiotikas effekter och försämrar värdens immunsvär. Vid misstanke om kärlkateterrelaterad infektion som orsak till sepsis eller septisk chock bör katetern avlägsnas så snart ny infarkt har säkrats. Även främmande material såsom led-, graft- och klaffproteser kan behöva avlägsnas (Marshall 2010; Mermel 2009). Att avlägsna främmande material löser i flertalet fall infektionsproblematiken, men i vissa fall kan det vara svårt att avlägsna främmande material och det är då angeläget med en multidisciplinär diskussion där nyttan vägs mot risker.



Adjuvant behandling vid septisk chock

Kortikosteroider

Kortikosteroider syntetiseras och frisätts från binjurarna och har mångfasetterade regulatoriska funktioner på metabolism, elektrolytbalans, immunsystemet och vasomotor-tonus. Redan på 70-talet provades behandling med kortikosteroider i hög farmakologisk dosering som immunmodulerande, antiinflammatorisk behandling vid septisk chock. Randomiserade kontrollerade studier på 80-talet visade dock att höga steroiddoser inte förbättrade överlevnaden (Bone 1987). Under nästkommande decennium återuppväcktes intresset för steroider vid sepsis. Data talade för att vissa individer kunde utveckla en relativ binjurebarkinsufficiens i samband med kritisk sjukdom och därför skulle kunna vara betjänta av tillfällig substitutionsbehandling med kortikosteroider. Under 90- och 00-talen genomfördes flera små och medelstora studier av kortikosteroider i ”lågdos” (hydrokortison 200–300 mg/dygn). Resultaten av dessa studier var motstridiga och ovissheten förstärktes ytterligare av skillnader i studiedesign samt att alla studier var underdimensionerade och därför behäftade med betydande statistisk osäkerhet.

År 2018 publicerades två stora randomiserade multicenterstudier som jämförde ”lågdos” kortikosteroider med placebo, ADRENAL-studien och APROCCHSS-studien (Venkatesh 2018; Annane 2018). I ADRENAL-studien, som omfattade 3 800 patienter med septisk chock, gavs 200 mg hydrokortison i kontinuerlig infusion under 7 dygn eller placebo. I APROCCHSS-studien som omfattade 1 241 patienter med septisk chock gavs 50 mg hydrokortison som bolusdoser 4 gånger per dygn samt fludrokortison 50 µg en gång per dygn under 7 dygn eller placebo.

I ADRENAL-studien sågs ingen effekt på 90 dagarsmortalitet (27,9 % vs. 28,8 %) medan man i APROCCHSS-studien konstaterade en statistiskt signifikant reduktion (43,0 % vs. 49,1 %). I båda studierna var kortikosteroidbehandling förenad med kortare tid med vasopressor, kortare tid i respirator och tidigare utskrivning från IVA. Kortikosteroidbehandling var dock associerad med ökad förekomst av hyperglykemi och hypernatremi men i ingen av studierna sågs någon ökad risk för allvarliga biverkningar som sekundära infektioner eller gastrointestinal blödning.

Allt som allt har flertalet kliniska studier tämligen unisont visat att de steroidbehandlade patienterna snabbare kommer ur den septiska chocken, har minskad respiratortid och kortare vårdtid på IVA men detta till trots har osäkerheten vad avser effekten på mortalitet bestått. Metaanalyser, inkluderande ADRENAL- och APROCCHSS-studierna, har inte varit till någon större hjälp då de landar i olika konklusioner, främst beroende på vilka övriga studier som inkluderats i analysen. I en metaanalys av Rygård och medarbetare konkluderar man att kort- och långtidsmortalitet inte påverkas av kortikosteroider (Rygård 2018), medan en Cochrane-analys kommer fram till att moderata evidens för minskad mortalitet föreligger (Annane 2019). I dessa metaanalyser utgör ADRENAL- och APROCCHSS-studierna stora andelar, i Rygård's analys mer än två tredjedelar av det totala patientmaterialet, vilket följaktligen innebär att resultaten från dessa två studier väger tungt. En viktig skillnad mellan de två studierna är att patienterna i APROCCHSS-studien var sjukare vid behandlingens start. ADRENAL-studien inkluderade respiratorbehandlade patienter med starkt misstänkt infektion, två uppfyllda SIRS kriterier och vasopressorbehandling i >4 timmar. I APROCCHSS-studien krävdes SOFA score >3 i två organsystem samt vasopressor i doseringen noradrenalin >0,25 µg/kg/min i >6 timmar, vilket också speglas av skillnad i mortalitet mellan studiernas placebogrupper. Ett välkommet tillskott blev därför ett nyligen publicerat arbete, i vilket ADRENAL-författarna gör en post hoc analys av de knappt 900 patienterna som i deras studie uppfyllde APROCCHSS-kriterierna (Venkatesh 2019). Man fann en mindre skillnad i 90 dagarsmortalitet (41,3 % i steroidgruppen vs. 44,9 % i placebogruppen) dock utan att uppnå signifikans, varför konklusionen blev att effekt inte kunde påvisas, vilket då också var i linje med den konklusion som gavs i originalrapporten. Å andra sidan kan det med



visst fog hävdas att resultatet med en absolut reduktion på 3,6 % inte är oväsentligt och att det faktiskt ger ytterligare stöd till APROCCHSS-studiens resultat och att kortikosteroider är av värde vid septisk chock av denna allvarlighetsgrad.

En annan skillnad mot ADRENAL-studien som av författarna till APROCCHSS-studien har lyfts fram som förklaring till de bättre resultaten är att man förutom hydrokortison också gav fludrokortison. Troligen är detta dock av mindre betydelse, då hydrokortison har bra mineralkortikoid effekt och hypernatremi vid denna dosering inte är en ovanlig biverkan. I en randomiserad studie inkluderande drygt 500 patienter med septisk chock, där kombinationen med fludrokortison jämfördes med enbart hydrokortison, sågs inte heller någon effekt av betydelse (Annane 2010).

Sammanfattningsvis är gruppens bedömning att kortikosteroider i doseringen 200 mg/dygn sannolikt är av värde till patienter med septisk chock, där chocken inte hävs trots noradrenalindoser på 0,25–0,5 µg/kg/min. Emellertid kvarstår ett antal obesvarade frågor kring denna behandling. De biologiska mekanismerna bakom de positiva effekterna är till exempel inte helt klarlagda men en viktig komponent är troligen den katekolaminsparande effekten som sker genom sensitering av katekolaminreceptorerna i kärlväggarna. Vidare är optimal dosering och behandlingstid okänd liksom vilket administrations sätt som är fördelaktigast; bolusdoser (50 mg x 4) eller kontinuerlig infusion.

Vitamin C

Vitamin C, askorbinsyra, är en vattenlöslig substans som inte kan syntetiseras av humana celler och som därför måste tillföras exogent, i normalfallet via födan. Vitamin C deltar i ett flertal biologiska processer såsom katekolaminsyntes, immunmodulering samt reglering av kärlpermeabilitet (Moskowitz 2018). Vitamin C uppges vara utan kända toxiska effekter med undantag för oxaluri vid hög dosering och därigenom risk för kristallutfällning i urinen (Kashiouris 2020). I samband med kritisk sjukdom och i synnerhet vid septisk chock uppmäts subnormala plasmanivåer av vitamin C (Carr 2017). I en musmodell med inducerad sepsis var intravenös tillförsel av vitamin C förenad med reducerad organdysfunktion och förbättrad överlevnad (Fisher 2014). I en retrospektiv studie av intravenös tillförsel av vitamin C 1,5 g och tiamin 200 mg samt hydrokortison 50 mg, samtliga var 6:e timme under fyra dygn, redovisade Paul Marik en remarkabelt förbättrad överlevnad jämfört med historiska kontroller (Marik 2017). Sjukhusmortaliteten var 8,5 % (4 av 47) i behandlingsgruppen jämfört med 40,4% (19 av 47) i kontrollgruppen. Behandlade patienter uppvisade även en signifikant tidigare reduktion av SOFA-poäng och tidigare avslut av vasopressor. En klinisk studie av högdos vitamin C, CITRIS-ALI-studien, publicerades 2019 (Fowler 2019). Denna dubbelblindade multicenterstudie inkluderade 167 patienter med sepsis och ARDS som fick vitamin C 50 mg/kg intravenöst var 6:e timme i 4 dagar eller placebo. Dödligheten vid 28 dagar var signifikant lägre, 29,8% i vitamin C-gruppen jämfört med 46,3% i placebogrupper. Mortalitet var dock predefinierad som en sekundär utfallsvariabel bland ytterligare 43 sekundära variabler. Med så många sekundära utfallsvariabler föreligger hög risk för att något resultat slumpmässigt uppvisar statistisk signifikans varför resultatet bör betraktas som hypotesgenererande. Man fann inte någon signifikant skillnad i de primära utfallsmåtten; SOFA-poäng efter 4 dygn samt CRP respektive trombomodulin efter 7 dygn. Beräkningen av primära utfallsvariabler skedde dock endast på överlevande patienter som vid de båda definierade tidpunkterna (4 respektive 7 dygn) fortfarande vårdades på intensivvårdsavdelning. En faktor som försvårar tolkningen av studien är att flertalet dödsfall, huvudsakligen från kontrollgruppen, inträffade inom de första fyra dyggen varför dessa patienter inte kom att ingå i beräkningarna för de primära utfallsmåtten. Ytterligare bortfall utgjordes av de patienter som lämnade IVA tidigare än 4 respektive 7 dygn vilket till övervägande delen utgjordes av individer från behandlingsgruppen. En nyligen publicerad randomiserad multicenterstudie, VITAMINS, jämfördes samma regim som i Mariks studie med placebo hos 107 respektive 104 patienter med septisk chock (Fujii 2020). Man fann ingen skillnad i det primära utfallsmåttet, upphävd chock, uttryckt som vasopressorfri överlevnad dag 7. Mortalitet vid 28 dagar, ett



av de sekundära utfallsmåtten, uppvisade ingen skillnad mellan grupperna (intervention 22,6 % versus kontroll 20,4 %).

I ingen av de nämnda studierna har man noterat några biverkningar som kunnat hänföras till studieläkemedlen.

Sammantaget så är kunskapsläget beträffande vitamin C vid behandling av sepsis fortfarande oklart. De ofullständiga och bitvis motsägelsefulla evidens som finns tolkas olika inom professionen. På vissa centra har man utifrån en förhoppning om nytta och i frånvaro av belägg för skadliga effekter valt att införliva vitamin C i den kliniska behandlingsarsenalen. På andra håll har man valt att förhålla sig avvaktande till en regim vars nytta ännu inte kan sägas vara vetenskapligt belagd. Det pågår för närvarande ett tjugotal studier registrerade på [criticaltrial.gov](https://www.criticaltrial.gov) och förhoppningsvis kommer bilden att klarna inom de närmaste åren.

Intensiv insulinterapi och strikt glukoskontroll

De hormonella omställningarna leder till ökad glykogenolys och gluconeogenes vilket tillsammans med insulinresistens i de allvarligaste fallen leder till hyperglykemi.

I en studie på intensivvårdspatienter visades för ett antal år sedan att mortaliteten signifikant kunde sänkas om blodglukoskoncentrationerna med insulininfusion och strikt glukoskontroll hölls inom normala nivåer, s.k. intensiv insulinterapi (ITT) (van den Berghe 2001). Majoriteten av patienterna hade inte sepsis vid inklusion men den reducerade mortaliteten var kopplad till en minskning av antalet svåra infektioner och därmed associerad multiorgansvikt. Emellertid har fortsatta studier inte kunnat konfirmera de initialt positiva resultaten utan tvärtom har man sett ökad risk för hypoglykemi och i en studie t.o.m. förhöjd mortalitet på grund av detta (Brunkhorst 2008a; Finfer 2009). De flesta och största av dessa studier har inkluderat ett blandat medicinskt och kirurgiskt patientmaterial. En metaanalys av studier endast inkluderande patienter med sepsis visade inte heller någon mortalitetsvinst av ITT utan endast ökad risk för hypoglykemi (Song 2014). Sammantagna indikerar dessa studier att det är riskabelt att pressa förhöjda glukosvärden ända ner till nedre delen av de normala nivåerna med ökad risk för hypoglykemi. Ingen studie har titrerat fram optimal nivå för att inleda insulinbehandling men 10 mmol/L är en vanligen rekommenderad nivå (Evans 2021).

Febernedsättande behandling

En majoritet av sepsispatienter får febernedsättande behandling (Saxena 2011; Niven 2013), något det finns skäl att ifrågasätta. Flera prospektiva, randomiserade studier med olika febersänkande metoder har gjorts (Young 2015; Schortgen 2012; Bernard 1997; Young 2019). Med undantag för *icke*-infekterade IVA-patienter med feber, och patienter med CNS-skada, för vilka feber är tydligt skadligt (Greer 2008; Young 2012), har ännu ingen studie konklusivt kunnat påvisa vare sig positiv eller negativ effekt på mortalitet av febersänkande behandling. Febernedsättande läkemedel bör därför enligt programgruppens mening ordineras endast då patienten är kliniskt påverkad av sin temperatur, framför allt vid hög feber och låg saturation då en sänkning av temperaturen kan dämpa metabolismen och förbättra syresättningen.

Övervakning och behandlingsmål de första 24 timmarna

Det många gånger snabba och svårförutsägbara sjukdomsförloppet vid allvarliga sepsistillstånd nödvändiggör tydliga rutiner för övervakning av vitalparametrar och bestämda gränsvärden för läkarkontakt samt kriterier för intensivvård. Framför allt är det under det första dygnet efter sepsisdebut som patienterna riskerar att försämrans vilket motiverar skärpt övervakning och handlingsberedskap under denna tid (Rhodes 2017). Övervakningen måste även fortsätta vid längre transporter och i samband med eventuell röntgen eller andra undersökningar.



Följande parametrar bör följas:

- medelartär- eller systoliskt och diastoliskt blodtryck
- andningsfrekvens
- saturation
- hjärtfrekvens
- medvetandegrad
- urinproduktion
- temperatur

Avtagande eller upphörd urinproduktion är i tidigt skede av sepsis ett tecken på otillräcklig njurgenomblödning och utgör således indikation för vätsketillförsel och/eller behandling med vasopressor. Senare i sepsisförloppet kan försämrad diures vara ett uttryck för ischemisk njurskada och akut njursvikt.

Eftersom urinproduktionen är en central parameter för bedömning av patientens volymstatus ska alla patienter med septisk cirkulationspåverkan tidigt, redan på akutmottagningen, förses med urinkateter och uppsamlingsaggregat för mätning av timdiures. Målvärdet för urinproduktion är $>0,5$ ml/kg/tim (Rhodes 2017).

Trots normala vitalparametrar kan patienter med sepsis ändå ha grav metabol acidosis ($BE <-5$ mmol/l) och/eller ha laktatstegring varför även blodgas med laktat ska följas. Man bör även kontrollera dessa prover om patienten är konfusorisk, får diures $<0,5$ ml/kg/timme eller missfärgning av hudkostymen, t.ex. marmorering.

Hur ofta ska kontroller ske?

Ansvarig läkare ordinerar hur ofta kontroller ska ske och vilka målvärden som ska uppnås. Mätvärdena ska journalföras. Initialt bör kontrollerna ske minst en gång per timme och i de fall där marginalerna till intensivvårdsbehov bedöms som små en gång per halvtimme. Om patienten tidigt blir stabil kan, efter förnyad läkarbedömning, intervallen för kontroller glesas ut. På många sjukhus används NEWS2 (Royal College of Physicians 2017) där vitala parametrar mäts och dokumenteras i ett poängsystem (se kapitlet ”Tidig identifiering av sepsis”). NEWS2 rekommenderas nu även för akutmottagning och redan en ny NEWS2 på 5 poäng bör leda till misstanke om sepsis hos en patient med känd eller misstänkt infektion. Man rekommenderar snabb bedömning av läkare som ska ta ställning till utredning och behandling. En ny NEWS2 på 5 poäng bör följas med kontroll av vitala parametrar en gång/timme. NEWS2 på 7 poäng utgör indikation för sepsisalarm.

Syftet med övervakningen är att kontrollera om uppsatta behandlingsmål nås, att hitta de patienter som försämras och att tidigt identifiera de patienter som kan bli i behov av IVA-vård. Det är viktigt att observera trender i mätvärden snarare än ett enskilt mätvärde. Det ska finnas en tydlig instruktion för hur personalen ska agera om målvärden för vitala parametrar inte uppfylls. Beroende på lokala rutiner kan det innebära kontakt med ansvarig läkare eller kontakt med MIG-team.

Patienter som inte har uppfyllt behandlingsmålen innan de lämnar akutmottagningen bör övervägas för IMA/IVA-vård. Om inläggning på IMA/IVA inte sker ska de vårdas på avdelning med kunskaper om och erfarenhet av svårt sjuka infektionspatienter.

Behandlingsmål

Inom 1 timme efter påbörjad behandling:

- Medelartärtryck >65 mmHg eller systoliskt blodtryck >90 mmHg
- Saturation (med eller utan syrgas) 92-95%, vid KOL 88-92%



Inom 6 timmar efter påbörjad behandling:

- Urinproduktion $>0,5$ ml/kg/timme (utan diuretika)
- Laktatnivå i sjunkande

Tidig utvärdering

Förnyad läkarbedömning med utvärdering av behandlingsresultat bör i samtliga fall av sepsis genomföras senast 2 till 4 timmar efter behandlingsstart (Nguyen 2004). I samband med denna bedömning görs även en förnyad laktatmätning om första provtagningen visade laktat >3 mmol/l (Mikkelsen 2009; Evans 2021).

Bedöm om behandlingsmålen enligt ovan är uppfyllda. Om behandlingsmålen inte har uppfyllts eller patienten försämrats ska man diskutera fortsatt handläggning med intensivvårdsläkare. En tidig IVA-kontakt rekommenderas också för att förutse patientens möjlighet att svara på ytterligare vätsketerapi och om det finns behov av tidigt vasopressorstöd (Evans 2021).

Högre vårdnivå vid sepsis och septisk chock

Intensivvård

I Sverige finns totalt 83 intensivvårdsavdelningar (IVA) (SIR 2022). Flertalet är allmänna IVA men på universitetssjukhusen finns också specialiserade enheter som barn-IVA, thorax-IVA, neuro-IVA, brännskade-IVA, infektions-IVA samt ECMO-centrum. Svensk förening för anesthesi och intensivvård klassificerar svenska IVA-enheter i tre kategorier där kategori I motsvarar IVA på regions-/universitetssjukhus, kategori II länsjukhus och kategori III länsdelssjukhus (SFAI 2015). För varje kategori finns angivet vilka medicinska uppgifter som ska kunna lösas, nödvändig medicinskteknisk utrustning samt numerär och kompetens för läkare, sjuksköterskor och övrig personal.

Sepsis och septisk chock kan vårdas på samtliga svenska IVA (kategori I–III) men vid vissa infektionstyper kan patienter behöva överföras till annan enhet med specialresurser. Detta kan till exempel gälla vid nekrotiserande mjukdelsinfektioner, meningit med hotande inklämning och vid kritisk ARDS som kräver ECMO.

Intermediärvård

Det finns i Sverige ingen konsensus för hur intermediärvård ska definieras och det saknas nationella riktlinjer för vilka medicinska tillstånd som ska kunna vårdas på en intermediärvårdsavdelning (IMA). På motsvarande sätt saknas riktlinjer för vilken utrustningsnivå, personaltäthet och kompetens som ska finnas på en IMA. I vissa fall bedrivs intermediärvård som en integrerad del av IVA men det förekommer också IMA-enheter som organisatoriskt tillhör andra verksamheter som akutmottagningar, medicin- eller infektionskliniker. Det saknas nationell statistik över antalet IMA-enheter och IMA-platser i landet men intrycket är att IMA ökar i förekomst.

I nuläget är det alltså inte möjligt att ge en generell beskrivning av IMAs roll vid vården av sepsis; lokala förhållanden och överenskommelser måste tills vidare vara styrande.

Det bör dock vara möjligt att utforma IMA så att man kan vårda sepsispatienter med måttlig sjukdomsgrad men som har behov av tätare kontroller/övervakning än vad som kan tillgodoseas på vanliga vårdavdelningar. Med rätt kompetens och resursmässiga förutsättningar skulle IMA kunna ansvara för begränsad organstödande behandling såsom högflödestillförsel av syrgas och perifer tillförsel av noradrenalin i låg dosering. IMA skulle även kunna fungera som en eftervårdsenhet för sepsispatienter efter intensivvård samt vara en lämplig vårdnivå i vissa fall där man tagit beslut om behandlingsbegränsningar.



Indikationer för högre vårdnivå

Patienter med misstänkt sepsis och cirkulationspåverkan som efter initial vätskebolus fortfarande uppvisar hypotension (systoliskt blodtryck <90 mmHg/medelartärtryck <65 mmHg) bör som regel vårdas på intermediär- eller intensivvårdsavdelning. Detsamma gäller för patienter med akut respiratorisk svikt och kvarstående hypoxi ($SpO_2 <90\%$) eller uttalad takypné (AF >30 /min) trots oxygentillförsel via ansiktsmask samt vid progredierande koldioxidretention hos patient med KOL. Anuri/oliguri som kvarstår efter initial vätskebehandling är ett viktigt observandum som talar för att patienten kan behöva vårdas på högre nivå. Hos yngre tidigare friska individer är uttalad CNS-påverkan (RLS ≥ 3) ett alarmerande tecken som alltid motiverar högre vårdnivå medan äldre och personer med redan tidigare nedsatt kognitiv förmåga kan uppvisa medvetanderubbning även vid förhållandevis lindriga infektionstillstånd. Uttalade sepsisutlösta koagulationsrubbningar har en starkt negativ prognostisk betydelse men återfinns företrädesvis hos patienter med grav cirkulatorisk och/eller respiratorisk påverkan. Kraftigt förhöjt eller stigande laktat och/eller förvärrad metabol acidosis är andra viktiga varningstecken. För fördjupning se avsnitt om respektive organsystem samt avsnittet om metabola förändringar vid sepsis.

Samtidigt svikt i flera organsystem innebär en adderad risk som stärker indikationen för högre vårdnivå. Detta är i linje med såväl NEWS₂ som SOFA-score där patientens akuta risk kan uppskattas utifrån summan i respektive poängsystem. Hastigheten med vilken det septiska tillståndet utvecklats spelar även stor roll. Ett snabbt, dramatiskt insjuknande är som regel förenat med större risk än ett stillsamt, långdraget förlopp. Vidare måste man ta hänsyn till individens eventuella sårbarhetsfaktorer i form av hög ålder, kroniska sjukdomar och tillstånd med nedsatt infektionsförsvar.

Grundregeln är att man på akutintag och vårdavdelningar bör vara liberal med att tidigt kontakta intensivvårdsläkare eller mobila intensivvårdsgrupper (MIG-team) för diskussion kring vårdinsatser och vårdnivå för patienter med misstänkt eller säkerställd sepsis/septisk chock. En i sammanhanget avgörande fråga är förstås huruvida intensivvårdens resurser bedöms kunna gagna patienten. En betydande andel av patienter med allvarliga akuta infektioner befinner sig i slutfasen av underliggande dödliga sjukdomar vilket måste tas i beaktande inför beslut om högre vårdnivå.

Organstödande behandling på IMA/IVA – en översikt

Cirkulation

Basen för cirkulationsbehandlingen är fortsatt kontrollerad vätsketillförsel i kombination med kontinuerlig infusion av vasopressorläkemedel, som regel noradrenalin. Blodtrycket monitoreras med invasiv blodtrycksmätning via artärnål. Artärnålen används också vid provtagning för arteriell blodgas. Vid höga doser noradrenalin och behov av andra läkemedel i kontinuerlig infusion förses patienten som regel med flerlumen-CVK. Ekokardiografi kan användas att identifiera sepsisutlöst kardiomyopati och för att mäta/följa hjärtminutvolymen vid septisk chock. Det finns även metoder för hjärtminutvolymbestämning som grundar sig på matematisk analys av den arteriella pulsvågen.

Vid otillräcklig hjärtminutvolym och tecken på septisk kardiomyopati kan man behöva tillföra inotropa läkemedel varav dobutamin är det mest använda preparatet. För fördjupning se avsnittet om vätske- och vasopressorbehandling.

Respiration

Uttalad andningspåverkan och hypoxi är vanligt vid sepsis och utgör indikation för syrgastillförsel med högflödessystem (HFNO), noninvasiv ventilatorstöd (NIV) eller, vid grav hypoxisk andningssvikt, invasiv respiratorbehandling. Invasiv respiratorbehandling möjliggör tillförsel av syrgas upp till 100 % och medför även avlastning av uttrötad respirationsmuskulatur samt reducerar stress och sänker kroppens metabola



krav. Till nackdelarna hör risken för respiratorrelaterade komplikationer som t.ex. ventilator-associerad pneumoni (VAP) och ibland långdragen respiratorurträning med åtföljande förlängning av vårdtiden på IVA. Vid ARDS bör lungskyddande respiratorinställningar tillämpas vilket kortfattat innebär begränsad tidalvolym (6 ml/kg ideal kroppsvikt) samt begränsat topptryck (<30 cm H.O).

Njursvikt

Många sepsispatienter drabbas av sviktande njurfunktion. Akut njursvikt är prognostiskt ogynnsamt och förenat med hög mortalitet men för dem som överlever är chansen god att återfå normal njurfunktion. De flesta intensivvårdsavdelningar har egna maskiner för kontinuerlig dialysbehandling (CRRT) vilket till skillnad från intermitterant höglödesdialys möjliggör behandling vid instabil cirkulation.



Uppföljning

Flera studier som publicerats under de senaste åren talar för en ökad långtidsmortalitet och morbiditet hos patienter som överlevt sepsis (Prescott 2018). I en kanadensisk studie har man påvisat 17 gånger högre risk att avlida inom 10 år hos dem som överlevt 1 år efter sepsis jämfört med ålders- och könsmatchad normalbefolkning (Linder 2014b). Samma grupp har visat att akut njursvikt under IVA-vård för sepsis leder till ökad 10-årsmortalitet (Linder 2014a).

Oavsett definition är långtidsmortaliteten efter sepsis mycket hög. En australiensisk observationskohort visade en ökad 2-års mortalitet hos överlevande efter sepsis jämfört med kontroller (Davis 2014). En annan observationsstudie visade att sepsis ökade mortalitetsrisken upp till 5 år efter sjukhusvistelsen jämfört med kontroller. 1-, 2- och 5-års mortalitet var mycket högre efter sepsis (23 %, 29 % respektive 44 %) jämfört med patienter som inte haft sepsis (1 %, 2,6 % och 8,3 %) (Wang 2014). Cuthbertson *et al* fann också en hög 5-årig dödlighet (61 %) efter svår sepsis (Cuthbertson 2013). Schuler *et al* fann en sjukhusmortalitet på 10 % men en 3-års mortalitet på 60 % (Schuler 2018). Det är naturligtvis svårt att skilja effekterna av underliggande kroniska sjukdomar från de sepsisspecifika effekterna på långtidsdödligheten. Svagheter med de befintliga studierna är bland annat: avsaknad av uppgift om pre-septisk morbiditet, att data har hämtats från register som skapats för andra ändamål såsom stroke eller kardiovaskulär sjukdom och att patientmaterialen ofta är selekterade åldersmässigt.

Flera studier har dock visat att sepsis kvarstår som signifikant associerad med ökad mortalitetsrisk även efter att man justerat för ålder, komorbiditet samt längd på sjukhus- och IVA-vistelse (Linder 2014b; Battle 2014). Prescott *et al* visade att en av fem patienter som överlever sepsis har en sen dödlighet som inte förklaras av hälsotillståndet före sepsisincidenten (Prescott 2016).

Den ökande risken för långtidskomplikationer verkar vara störst hos yngre friska patienter, d.v.s. de under 60 år (Linder 2014b). Ou *et al* fann att yngre patienter med färre komorbiditeter hade högre relativ dödlighet jämfört med åldersmatchade kontroller (Ou 2016).

En amerikansk studie med 2600 patienter som överlevt sepsis fann att 40 % hade återinlagts inom 90 dagar (Prescott 2015). I en studie från Taiwan med 10 800 patienter som överlevt sepsis, var risken för att åter insjukna i sepsis 9 gånger högre än för matchade befolkningskontroller (35 % vs. 4 %) (Shen 2016).

Patienter som intensivvårdats har en ökad risk för depression, ångestrelaterad sjukdom och posttraumatisk stress i efterförloppet, det är dock i nuläget oklart om sepsis i sig är en riskfaktor. En amerikansk studie med 450 patienter fann att frekvensen av depressiva symptom inte ökade efter sepsisvårdtillfället (Prescott 2015), medan en dansk studie med 9900 kritiskt sjuka utan underliggande psykiatrisk sjukdom påvisade en fördubbling av psykiatriska diagnoser i jämförelse med sjukhusvårdade kontroller (Wunsch 2014). Schuler *et al* undersökte 6 organsystem hos 30 000 individer som lades in på sjukhus på grund av sepsis (Schuler 2018). De fann att akut CNS-påverkan var starkast associerad med långtidsmortalitet. Sepsisöverlevare med CNS-påverkan hade en signifikant ökad 1-års mortalitet. Överlevare efter sepsis verkar också ha högre risk för kardiovaskulära händelser inom 1 år från IVA-vården, även jämfört med andra IVA-vårdade (Yende 2014). Samkörning av hälsodata från svenska värnplikliga med patientdata visar en ökad risk för kardiovaskulära händelser upp till 5 år efter pneumoni eller sepsis (Bergh 2017). I en prospektiv studie visade Yende *et al* att persisterande förhöjda inflammations- och immunosuppressions-parametrar fanns hos 2/3 av sepsisdrabbade och förekomst av dessa var associerat med negativa långtidseffekter (Yende 2019).



Orsakerna till den ökade mortaliteten och morbiditeten hos de som överlevt sepsis är inte klarlagda, men sannolikt samspelar flera olika faktorer såsom försämring av eventuella grundsjukdomar, kvarvarande organskada och påverkat immunstatus (Prescott 2018).

Programgruppen rekommenderar att sepsispatienter följs upp 2-6 veckor efter utskrivning enligt modellen i SKR:s "Personcentrerat och sammanhållet vårdförlopp Sepsis" (Nationella arbetsgruppen vårdförlopp sepsis 2021).



Att förebygga sepsis

Att förebygga infektioner är bästa sättet att förebygga sepsis, men även om flertalet sepsisepisoder inte går att förebygga, finns det en del åtgärder som kan minska risken för infektioner. Utöver nedanstående punkter är t.ex. god handhygien och en allmänt hälsofrämjande livsstil faktorer som i vissa fall kan minska risken att insjukna i sepsis.

Ett öppenvårdsperspektiv

Tidig identifiering

God kännedom om tidiga tecken vid sepsis och andra allvarliga infektioner är angelägen inom primärvård, 1177, närakutmottagningar samt inom de vårdinstanser dit patienten vänder sig vid akut sjukdom. Som stöd för tidig identifiering inom öppenvård rekommenderas STRAMA-dokumentet "Tecken på allvarlig infektion hos vuxna och barn" (Folkhälsomyndigheten 2021a).

Vaccination

Allmänna vaccinationsprogram är av stor vikt för att förebygga utveckling av vissa allvarliga infektionssjukdomar. Årlig influensavaccination av riskgrupper kan särskilt framhållas som en viktig åtgärd för att förebygga sekundära sepsisfall, liksom pneumokockvaccination och covid-19-vaccination enligt givna rekommendationer (Folkhälsomyndigheten 2021b; Folkhälsomyndigheten 2016; Folkhälsomyndigheten 2022).

Tidig och adekvat antibiotikabehandling

Adekvat behandling av antibiotikakrävande infektioner utan onödigt dröjsmål är viktigt för att förebygga utvecklingen till sepsis. STRAMAs riktlinjer är ett gott hjälpmedel för öppenvårdsläkare att ge antibiotika på korrekt indikation. Ett alltför brett antibiotikabruk kan riskera att skapa förutsättningar för utveckling av antibiotikaresistens, vilket i sin tur kan inverka negativt på behandlingsmöjligheterna vid sepsis (Folkhälsomyndigheten 2021a).

Immunsupprimerade patienter utgör en särskilt utsatt grupp och det är därför av stor vikt att dessa patienter vid infektionskomplikationer får träffa läkare med rätt kompetens att bedöma de ibland diffusa symtom som kan föregå eller indikera en allvarlig infektion. Det är vidare av vikt att man upplyser patienter med immunsupprimerande behandling eller sjukdomstillstånd hur de ska agera vid tecken på infektion. Hos patienter som genomgått splenektomi rekommenderas vaccination mot kapslade bakterier. För patienter med immunsupprimerande behandling finns nationella och lokala riktlinjer avseende vaccinationer.

Ökad kännedom om sepsis

Utöver förebyggande insatser från sjukvården är det angeläget att öka kännedomen om sepsis i befolkningen, här fyller t.ex. Sepsisfonden, Patientföreningen för sepsis och 1177 en viktig roll (Sepsisfonden 2022; Sepsisföreningen 2022; 1177 Vårdguiden 2019).

Ett slutenvårdsperspektiv

Vårdrelaterade infektioner uppstår som en oönskad komplikation till omvårdnad, undersökning och behandling inom sjukvården och drabbar närmare 65 000 sjukhusvårdade patienter årligen i Sverige. Av dessa infektioner



skulle uppskattningsvis 50 % kunna undvikas (Socialstyrelsen 2021b; Mårtensson 2017). Det är alltså angeläget att arbeta för att förebygga även vårdrelaterade infektioner, för att minska förekomsten av nosokomial sepsis.

Förutsättningarna är annorlunda inom slutenvården jämfört med situationen i samhället. En stor andel av patienterna har nedsatt immunförsvar, kroppens naturliga försvarsbarriärer är delvis satta ur spel och både personal och patient har ett stort antal kontakttillfällen.

Genom att tillämpa grundläggande vårdhygieniska rutiner innefattande handhygien, klädsel, städning och korrekt rengöring av material, kan man förebygga uppkomsten av en del vårdrelaterade infektioner. Därutöver är det viktigt att minska antalet onödiga ingrepp, att tillse att patienten vårdas på rätt avdelning, erhåller adekvat nutrition och mobiliseras samt ges korrekt profylaktisk antibiotikabehandling när så är indicerat. Vidare ska tillsyn och byte av infarter utföras enligt gängse rekommendationer i Vårdhandboken (Vårdhandboken 2022).

Att undvika smittspridning genom korrekt vådrumsplacering är ett annat viktigt moment. Patienter som uppvisar stora vätskande sår, hosta, kräkningar eller utslag behöver identifieras tidigt i vårdkedjan för att möjliggöra det förebyggande arbetet. Slutligen är det angeläget att såväl vårdhygienisk- som infektionskompetens finns att tillgå med enkelhet på samtliga sjukhus.

Ovanstående rekommendationer vilar på lagar och förordningar såsom Hälso- och sjukvårdslagen, Patientsäkerhetslagen och Smittskyddslagen.



Kvalitetsindikatorer

Följande nio punkter bedöms av programgruppen vara av central betydelse för kvalitén i det akuta omhändertagandet av patienter med misstänkt sepsis och septisk chock.

I det lokala kvalitetsarbetet ska vårdgivare eftersträva att dessa kvalitetsmål uppnås.

Ambulans

Andningsfrekvens, saturation, blodtryck, hjärtfrekvens, medvetandegrad och temperatur ska dokumenteras och rapporteras vid avlämning på akutmottagning.

Akutmottagning

Andningsfrekvens, saturation, blodtryck, hjärtfrekvens, medvetandegrad och temperatur ska omedelbart registreras. Vid uttalad fysiologisk påverkan (RETTS röd eller NEWS2 ≥ 7 poäng) ska sepsislarm aktiveras.

Infektionsläkarkonsult

Vid sepsislarm på akutmottagning eller på vårdavdelning ska infektionsläkare konsulteras.

Sjukhus

För patienter inneliggande på sjukhus ska övervakningen organiseras så att patienter som utvecklar sepsis eller septisk chock identifieras utan fördröjning.

Labprover

I den initiala provtagningen ska följande analyser ingå: arteriell eller venös blodgas med laktat, HB, LPK eventuellt med differentialräkning, CRP, Na, K, kreatinin, PK/INR, TPK, bilirubin, ALP, ALAT och P-glukos.

Odlingar

Blododling ska tas före insättande av intravenös antibiotikabehandling.

Antibiotika

Vid misstänkt septisk chock eller vid misstanke om annan snabbt progredierande och/eller allvarlig infektion ska odlingar samt tillförsel av första dos intravenös antibiotika ske inom 60 minuter efter ankomst till akutmottagning/upptäckt.

Vätska

Vid laktat > 4 mmol/L, systoliskt blodtryck < 90 mmHg eller MAP < 65 mmHg ska tillförsel av kristalloid vätska (Ringer-acetat) påbörjas inom 1 timma efter upptäckt.



IVA

Vid kritisk organdysfunktion eller vid otillräcklig fysiologisk förbättring på initial terapi ska patienten snabbt bedömas av intensivvårdsläkare avseende fortsatt omhändertagande på intensivvårdsenhet.



Kvalitetsregister

Med utgångspunkt från de avgörande elementen i diagnostik och tidig behandling av allvarliga sepsistillstånd har programgruppen formulerat nio kvalitetsindikatorer (se föregående kapitel). Avsikten är att dessa mål ska kunna användas vid lokalt kvalitetsarbete. Kvalitetsmålen ligger också till grund för kvalitetsregistret för sepsis och septisk chock. Sedan 2018 gäller Sepsis-3 vid registrering i kvalitetsregistret.

Det webbaserade registret omfattar patienter som läggs in på IVA med sepsis/septisk chock inom 24 timmar efter ankomst till sjukhus. Det finns också en möjlighet att registrera samhällsförvärvad sepsis/septisk chock som inte vårdas på IVA. Syftet med registret är att visa följsamheten till några av de evidensbaserade kvalitetsmål som angetts ovan. Viktiga mål som mäts är kontroll av andningsfrekvens vid ankomst till sjukhus samt att man för de med misstänkt septisk chock inom 60 minuter efter ankomst har kontrollerat laktat och givit första antibiotikadosen. Registerdata möjliggör jämförelser mellan enskilda kliniker och nationella resultat vilket förhoppningsvis kan ge inspiration och vägledning för lokalt förbättringsarbete. Registret bidrar också med viktig epidemiologisk kunskap om incidens och mortalitet för intensivvårdskrävande sepsis samt den prognostiska betydelsen av olika uppmätta parametrar. Sundén-Cullberg et al har publicerat två vetenskapliga artiklar baserade på data från kvalitetsregistret. Den ena visade att det vid IVA-krävande sepsis fanns ett linjärt samband mellan stegrad temperatur på akutmottagning och sänkt sjukhusmortalitet (Sundén-Cullberg 2017), den andra att kvinnor fick sämre behandling än män avseende tid till antibiotika och uppnådd en-timmes "sepsis bundle" samt att kvinnors justerade odds för död var högre än mäns (Sundén-Cullberg 2020).

Sedan 2007 är registret en del av det av SKR godkända och understödda nationella kvalitetsregistret för infektionssjukdomar.



Referenser

1177 Vårdguiden. Sepsis - blodförgiftning. 2019; <https://www.1177.se/Skane/sjukdomar--besvar/infektioner/feber/sepsis--blodforgiftning/>. Citerat 2022-05-04.

Abdeldaim GM, Stralin K, Olcen P, et al. Quantitative fucK gene polymerase chain reaction on sputum and nasopharyngeal secretions to detect Haemophilus influenzae pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;76:141-6

Abdul-Aziz MH, Alffenaar JC, Bassetti M, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper(). *Intensive Care Med* 2020;46:1127-1153

Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor MB, et al. Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 2016;42:1535-1545

Adam N, Kandelman S, Mantz J, et al. Sepsis-induced brain dysfunction. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013;11:211- 21

Aibar J och Schulman S. New-Onset Atrial Fibrillation in Sepsis: A Narrative Review. *Semin Thromb Hemost* 2021;47:18-25

Ait-Oufella H, Bige N, Boelle PY, et al. Capillary refill time exploration during septic shock. *Intensive Care Med* 2014;40:958-64

Ait-Oufella H, Lemoine S, Boelle PY, et al. Mottling score predicts survival in septic shock. *Intensive Care Med* 2011;37:801-7

Al-Hasan MN, Wilson JW, Lahr BD, et al. Beta-lactam and fluoroquinolone combination antibiotic therapy for bacteremia caused by gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:1386-94

Albanèse J, Leone M, Garnier F, et al. Renal effects of norepinephrine in septic and nonseptic patients. *Chest* 2004;126:534-9

Alegria L, Vera M, Dreyse J, et al. A hypoperfusion context may aid to interpret hyperlactatemia in sepsis-3 septic shock patients: a proof-of-concept study. *Ann Intensive Care* 2017;7:29

Anderson B, Kelly AM, Kerr D, et al. Impact of patient and environmental factors on capillary refill time in adults. *Am J Emerg Med* 2008;26:62-5

Anderson R, Steel HC, Cockeran R, et al. Clarithromycin alone and in combination with ceftriaxone inhibits the production of pneumolysin by both macrolide-susceptible and macrolide-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:224-9

Andreo F, Prat C, Ruiz-Manzano J, et al. Persistence of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen excretion after pneumococcal pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:197-201

Andrews B, Semler MW, Muchemwa L, et al. Effect of an Early Resuscitation Protocol on In-hospital Mortality Among Adults With Sepsis and Hypotension: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2017;318:1233-1240

Andriolo BN, Andriolo RB, Salomao R, et al. Effectiveness and safety of procalcitonin evaluation for reducing mortality in adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD010959

Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10

Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. Corticosteroids for treating sepsis in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;12:CD002243

Annane D, Cariou A, Maxime V, et al. Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: a randomized controlled trial. *Jama* 2010;303:341-8



- Annane D, Pastores SM, Rochweg B, et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Intensive Care Med* 2017;43:1751-1763
- Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med* 2018;378:809-818
- Annane D, Sébille V, Troché G, et al. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *Jama* 2000;283:1038-45
- Annane D och Sharshar T. Cognitive decline after sepsis. *Lancet Respir Med* 2015;3:61-9
- Annane D, Siami S, Jaber S, et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA* 2013;310:1809-17
- Antkowiak M, Mikulic L och Suratt BT. Sepsis and the Lung. *Sepsis*. 2017;143-157
- Asfar P, Schortgen F, Boisrame-Helms J, et al. Hyperoxia and hypertonic saline in patients with septic shock (HYPER2S): a two-by-two factorial, multicentre, randomised, clinical trial. *Lancet Respir Med* 2017;5:180-190
- Askim A, Moser F, Gustad LT, et al. Poor performance of quick-SOFA (qSOFA) score in predicting severe sepsis and mortality - a prospective study of patients admitted with infection to the emergency department. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2017;25:56
- Azuhata T, Kinoshita K, Kawano D, et al. Time from admission to initiation of surgery for source control is a critical determinant of survival in patients with gastrointestinal perforation with associated septic shock. *Crit Care* 2014;18:R87
- Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, et al. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:440-4
- Bakker J. Lactate: may I have your votes please? *Intensive Care Med* 2001;27:6-11
- Bakker J, Coffernils M, Leon M, et al. Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest* 1991;99:956-62
- Balik M, Matousek V, Maly M, et al. Management of arrhythmia in sepsis and septic shock. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2017;49:419-429
- Bartlett JG och Finegold SM. Bacteriology of expectorated sputum with quantitative culture and wash technique compared to transtracheal aspirates. *Am Rev Respir Dis* 1978;117:1019-27
- Bartoletti M, Giannella M, Caraceni P, et al. Epidemiology and outcomes of bloodstream infection in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2014;61:51-8
- Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, et al. A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med* 2014;40:839-4
- Battle CE, Davies G och Evans PA. Long term health-related quality of life in survivors of sepsis in South West Wales: an epidemiological study. *PLoS One* 2014;9:e116304
- Bayer O, Schwarzkopf D, Stumme C, et al. An Early Warning Scoring System to Identify Septic Patients in the Prehospital Setting: The PRESEP Score. *Acad Emerg Med* 2015;22:868-71
- Beesley SJ, Weber G, Sarge T, et al. Septic Cardiomyopathy. *Crit Care Med* 2018;46:625-634
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:R204-12
- Benediktsson S, Frigyesi A och Kander T. Routine coagulation tests on ICU admission are associated with mortality in sepsis: an observational study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2017;61:790-796



- Bentzer P, Fisher J, Kong HJ, et al. Heparin-binding protein is important for vascular leak in sepsis. *Intensive Care Med* 2016;4:33
- Bergh C, Fall K, Udumyan R, et al. Severe infections and subsequent delayed cardiovascular disease. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24:1958-1966
- Bernander S, Hanson HS, Johansson B, et al. A nested polymerase chain reaction for detection of *Legionella pneumophila* in clinical specimens. *Clin Microbiol Infect* 1997;3:95-101
- Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, et al. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:912-8
- Bhattacharjee S, Soni KD, Maitra S, et al. Levosimendan does not provide mortality benefit over dobutamine in adult patients with septic shock: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Anesth* 2017;39:67-72
- Bilbao-Meseguer I, Rodríguez-Gascón A, Barrasa H, et al. Augmented Renal Clearance in Critically Ill Patients: A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet* 2018;57:1107-1121
- Blazquez RM, Espinosa FJ, Martínez-Toldos CM, et al. Sensitivity of urinary antigen test in relation to clinical severity in a large outbreak of *Legionella pneumonia* in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:488-91
- Blomqvist A och Engblom D. Neural Mechanisms of Inflammation-Induced Fever. *Neuroscientist* 2018;24:381-399
- Bloos F, Rüdell H, Thomas-Rüdell D, et al. Effect of a multifaceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: a cluster randomized trial. *Intensive Care Med* 2017;43:1602-1612
- Bloos F, Trips E, Nierhaus A, et al. Effect of Sodium Selenite Administration and Procalcitonin-Guided Therapy on Mortality in Patients With Severe Sepsis or Septic Shock: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2016;176:1266-76
- 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
- Bone RC, Fisher CJ, Jr., Clemmer TP, et al. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987;317:653-8
- Bonventre JV. Pathophysiology of AKI: injury and normal and abnormal repair. *Contrib Nephrol* 2010;165:9-17
- Boots AW, Gerloff K, Bartholomé R, et al. Neutrophils augment LPS-mediated pro-inflammatory signaling in human lung epithelial cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research* 2012;1823:1151-1162
- Bosch NA, Cohen DM och Walkey AJ. Risk Factors for New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 2019;47:280-287
- Boselli E, Breilh D, Rimmelé T, et al. Plasma and lung concentrations of ceftazidime administered in continuous infusion to critically ill patients with severe nosocomial pneumonia. *Intensive Care Med* 2004;30:989-91
- Bouachour G, Tirot P, Gouello JP, et al. Adrenocortical function during septic shock. *Intensive Care Med* 1995;21:57-62
- Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:463-74
- Braverman I, Jaber L, Levi H, et al. Audiovestibular findings in patients with deafness caused by a mitochondrial susceptibility mutation and precipitated by an inherited nuclear mutation or aminoglycosides. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;122:1001-4
- Brink A, Alsma J, Verdonchot R, et al. Predicting mortality in patients with suspected sepsis at the Emergency Department; A retrospective cohort study comparing qSOFA, SIRS and National Early Warning Score. *PLoS One* 2019;14:e0211133



- Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 2004;303:1532-5
- Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008a;358:125-39
- Brunkhorst FM och Oppert M. Nephrotoxicity of hydroxyethyl starch solution. *Br J Anaesth* 2008b;100:856; author reply 856-7
- Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G, et al. Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial. *Jama* 2012;307:2390-9
- Bryant RE, Hood AF, Hood CE, et al. Factors affecting mortality of gram-negative rod bacteremia. *Arch Intern Med* 1971;127:120-8
- Buck DL, Vester-Andersen M och Møller MH. Surgical delay is a critical determinant of survival in perforated peptic ulcer. *Br J Surg* 2013;100:1045-9
- Buijk SE, Mouton JW, Gyssens IC, et al. Experience with a once-daily dosing program of aminoglycosides in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2002;28:936-42
- Buist M, Bernard S, Nguyen TV, et al. Association between clinically abnormal observations and subsequent in-hospital mortality: a prospective study. *Resuscitation* 2004;62:137-141
- Byl B, Clevenbergh P, Jacobs F, 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; discussion 67-8
- Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 2014;370:1412-21
- Calsavara AJC, Nobre V, Barichello T, et al. Post-sepsis cognitive impairment and associated risk factors: A systematic review. *Aust Crit Care* 2018;31:242-253
- Campion M och Scully G. Antibiotic Use in the Intensive Care Unit: Optimization and De-Escalation. *J Intensive Care Med* 2018;33:647-655
- Carapetis JR, Jacoby P, Carville K, et al. Effectiveness of clindamycin and intravenous immunoglobulin, and risk of disease in contacts, in invasive group A streptococcal infections. *Clin Infect Dis* 2014;59:358-65
- Cardenas-Garcia J, Schaub KF, Belchikov YG, et al. Safety of peripheral intravenous administration of vasoactive medication. *J Hosp Med* 2015;10:581-5
- Carr AC, Rosengrave PC, Bayer S, et al. Hypovitaminosis C and vitamin C deficiency in critically ill patients despite recommended enteral and parenteral intakes. *Crit Care* 2017;21:300
- Casserly B, Phillips GS, Schorr C, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med* 2015;43:567-73
- Cecconi M, Evans L, Levy M, et al. Sepsis and septic shock. *Lancet* 2018;392:75-87
- Celes MR, Torres-Duenas D, Prado CM, et al. Increased sarcolemmal permeability as an early event in experimental septic cardiomyopathy: a potential role for oxidative damage to lipids and proteins. *Shock* 2010;33:322-31
- Chand N och Sanyal AJ. Sepsis-induced cholestasis. *Hepatology* 2007;45:230-41
- Chappell D, Bruegger D, Potzel J, et al. Hypervolemia increases release of atrial natriuretic peptide and shedding of the endothelial glycocalyx. *Crit Care* 2014;18:538
- Chen M, Zhou M, Xiao W, et al. The urinary antigen tests have high sensitivity in diagnosis of Pneumococcus caused community-acquired pneumonia posterior to antimicrobial therapy. *Cell Biochem Biophys* 2014;70:1029-34



- Cherpanath TG, Hirsch A, Geerts BF, et al. Predicting Fluid Responsiveness by Passive Leg Raising: A Systematic Review and Meta-Analysis of 23 Clinical Trials. *Crit Care Med* 2016;44:981-91
- Chu DK, Kim LH, Young PJ, et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2018;391:1693-170
- Churpek MM, Snyder A, Han X, et al. 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. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:906-911
- Churpek MM, Zdravetz 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
- Cobussen M, de Kort JM, Dennert RM, et al. No increased risk of acute kidney injury after a single dose of gentamicin in patients with sepsis. *Infect Dis (Lond)* 2016;48:274-280
- Cockcroft DW och Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41
- Colbert JF och Schmidt EP. Endothelial and Microcirculatory Function and Dysfunction in Sepsis. *Clin Chest Med* 2016;37:263-75
- Conil JM, Georges B, Lavit M, et al. Pharmacokinetics of ceftazidime and cefepime in burn patients: the importance of age and creatinine clearance. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007;45:529-38
- Contenti J, Corraze H, Lemoel F, et al. Effectiveness of arterial, venous, and capillary blood lactate as a sepsis triage tool in ED patients. *Am J Emerg Med* 2015;33:167-72
- Conway-Morris A, Wilson J och Shankar-Hari M. Immune Activation in Sepsis. *Crit Care Clin* 2018;34:29-42
- Corfield AR, Lees F, Zealley I, et al. Utility of a single early warning score in patients with sepsis in the emergency department. *Emerg Med J* 2014;31:482-7
- Costantine MM. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Front Pharmacol* 2014;5:65
- Crapo RO, Jensen RL, Hegewald M, et al. Arterial blood gas reference values for sea level and an altitude of 1,400 meters. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999;160:1525-1531
- Cuthbertson BH, Elders A, Hall S, et al. Mortality and quality of life in the five years after severe sepsis. *Crit Care* 2013;17:R70
- Danielski LG, Giustina AD, Badawy M, et al. Brain Barrier Breakdown as a Cause and Consequence of Neuroinflammation in Sepsis. *Mol Neurobiol* 2018;55:1045-1053
- Davis JS, He V, Anstey NM, et al. Long term outcomes following hospital admission for sepsis using relative survival analysis: a prospective cohort study of 1,092 patients with 5 year follow up. *PLoS One* 2014;9:e112224
- Daxboeck F, Krause R och Wenisch C. Laboratory diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:263-73
- De Backer D, Creteur J, Preiser JC, et al. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:98-104
- de Jager CP, van Wijk PT, Mathoera RB, et al. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care* 2010;14:R192
- de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2016;16:819-827
- de Montmollin E, Bouadma L, Gault N, et al. Predictors of insufficient amikacin peak concentration in critically ill patients receiving a 25 mg/kg total body weight regimen. *Intensive Care Med* 2014;40:998-1005



- de Roux A, Ewig S, Garcia E, et al. Mixed community-acquired pneumonia in hospitalised patients. *Eur Respir J* 2006;27:795-800
- De Waele JJ, Lipman J, Akova M, et al. Risk factors for target non-attainment during empirical treatment with β -lactam antibiotics in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2014;40:1340-51
- Deege MP och Paterson DL. Reducing the development of antibiotic resistance in critical care units. *Curr Pharm Biotechnol* 2011;12:2062-9
- Delannoy PY, Boussekey N, Devos P, et al. Impact of combination therapy with aminoglycosides on the outcome of ICU-acquired bacteraemias. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:2293-9
- Deliberato RO, Marra AR, Sanches PR, et al. Clinical and economic impact of procalcitonin to shorten antimicrobial therapy in septic patients with proven bacterial infection in an intensive care setting. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;76:266-71
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41:580-637
- Denis E, Martis N, Guillouet-de Salvador F, et al. Bacteraemic urinary tract infections may mimic respiratory infections: a nested case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016;35:1601-5
- Deville WL, Yzermans JC, van Duijn NP, et al. The urine dipstick test useful to rule out infections. A meta-analysis of the accuracy. *BMC Urol* 2004;4:4
- Dhaese SAM, Thooft ADJ, Farkas A, et al. Early target attainment of continuous infusion piperacillin/tazobactam and meropenem in critically ill patients: A prospective observational study. *J Crit Care* 2019;52:75-79
- Díaz-Martín A, Martínez-González ML, Ferrer R, et al. Antibiotic prescription patterns in the empiric therapy of severe sepsis: combination of antimicrobials with different mechanisms of action reduces mortality. *Crit Care* 2012;16:R223
- Dofferhoff AS, Nijland JH, de Vries-Hospers HG, et al. Effects of different types and combinations of antimicrobial agents on endotoxin release from gram-negative bacteria: an in-vitro and in-vivo study. *Scand J Infect Dis* 1991;23:745-54
- Douglas IS. New diagnostic methods for pneumonia in the ICU. *Curr Opin Infect Dis* 2016;29:197-204
- Dowell SF, Peeling RW, Boman J, et al. Standardizing Chlamydia pneumoniae assays: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention (USA) and the Laboratory Centre for Disease Control (Canada). *Clin Infect Dis* 2001;33:492-503
- Dremsizov T, Clermont G, Kellum JA, et al. Severe sepsis in community-acquired pneumonia: when does it happen, and do systemic inflammatory response syndrome criteria help predict course? *Chest* 2006;129:968-78
- Drew WL. Value of sputum culture in diagnosis of pneumococcal pneumonia. *J Clin Microbiol* 1977;6:62-5
- Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, et al. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2013;56:236-44
- Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, et al. A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2015;192:1298-1305
- Dumas G, Lavillegrand JR, Joffre J, et al. Mottling score is a strong predictor of 14-day mortality in septic patients whatever vasopressor doses and other tissue perfusion parameters. *Crit Care* 2019;23:211
- Eidelman LA, Putterman D, Putterman C, et al. The spectrum of septic encephalopathy. Definitions, etiologies, and mortalities. *JAMA* 1996;275:470-3
- Eliopoulos GM och Moellering RC, Jr. Antibiotic synergism and antimicrobial combinations in clinical infections. *Rev Infect Dis* 1982;4:282-93



- EUCAST. Rapid AST directly from blood culture bottles. 2022; https://www.eucast.org/rapid_ast_in_blood_cultures/. Citerat 2022-04-18.
- Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 2021;47:1181-1247
- Evans SS, Repasky EA och Fisher DT. Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat. *Nat Rev Immunol* 2015;15:335-49
- Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med* 2014;42:1749-55
- Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97
- Fisher BJ, Kraskauskas D, Martin EJ, et al. Attenuation of sepsis-induced organ injury in mice by vitamin C. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014;38:825-39
- Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:259-72
- Folkhälsomyndigheten. Behandlingsrekommendationer för vanliga infektioner i öppenvård. 2021a; <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/246aa17721b44c5380a0117f6doaba40/behandlingsrekommendationer-oppenvard.pdf>. Citerat 2022-05-04.
- Folkhälsomyndigheten. Pneumokockvaccination till riskgrupper. 2016; <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/f3501914941444528dceffa90efaf2de6/pneumokockvaccination-riskgrupper-15102.pdf>. Citerat 2022-05-04.
- Folkhälsomyndigheten. Referensmetodik *Streptococcus pyogenes*. 2013; http://referensmetodik.folkhalsomyndigheten.se/w/Streptococcus_pyogenes. Citerat 2021-10-26.
- Folkhälsomyndigheten. Rekommendationer om influensavaccination till riskgrupper. 2021b; <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/af9f68e3cb324aaf818f8e7d53132090/rekommendationer-influensavaccination-riskgrupper.pdf>. Citerat 2022-05-04.
- Folkhälsomyndigheten. Vägledning och fördjupad information om vaccination mot covid-19. 2022; <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittydd-beredskap/utbrott/aktuella-utbrott/covid-19/vaccination-mot-covid-19/for-personal-inom-varld-och-omsorg/for-personal-inom-halso--och-sjukvard/Vagledning-och-fordjupad-information-om-vaccination-mot-covid-19/>. Citerat 2022-05-04.
- Force ADT, Ranieri V, Rubenfeld G, et al. Acute respiratory distress syndrome. *Jama* 2012;307:2526-2533
- Fowler AA, 3rd, Truwit JD, Hite RD, et al. Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *Jama* 2019;322:1261-1270
- Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015;372:2185-96
- Fuhrmann V, Jager B, Zubkova A, et al. Hypoxic hepatitis - epidemiology, pathophysiology and clinical management. *Wien Klin Wochenschr* 2010;122:129-39
- Fujii T, Luethi N, Young PJ, et al. Effect of Vitamin C, Hydrocortisone, and Thiamine vs Hydrocortisone Alone on Time Alive and Free of Vasopressor Support Among Patients With Septic Shock: The VITAMINS Randomized Clinical Trial. *Jama* 2020;
- Fuster-Lluch O, Gerónimo-Pardo M, Peyró-García R, et al. Glomerular hyperfiltration and albuminuria in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care* 2008;36:674-80



Föreningen för Klinisk Mikrobiologi. Diagnostik av infektioner i blod orsakade av bakterier och svamp. 2022; https://www.mikrobiologi.net/organization/document/Diagnostik_av_infektioner_i_blod_v_1_1_20220322.pdf. Citerat 2022-06-12.

Gadsby NJ, Russell CD, McHugh MP, et al. Comprehensive Molecular Testing for Respiratory Pathogens in Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis* 2016;62:817-823

Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, et al. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med* 2013;41:1167-74

Gajic O, Dabbagh O, Park PK, et al. Early identification of patients at risk of acute lung injury: evaluation of lung injury prediction score in a multicenter cohort study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2011;183:462-470

Gálvez R, Luengo C, Cornejo R, et al. Higher than recommended amikacin loading doses achieve pharmacokinetic targets without associated toxicity. *Int J Antimicrob Agents* 2011;38:146-51

Garcia-Alvarez M, Marik P och Bellomo R. Sepsis-associated hyperlactatemia. *Crit Care* 2014;18:503

Garnacho-Montero J, Gutierrez-Pizarraya A, Escobresca-Ortega A, et al. Adequate antibiotic therapy prior to ICU admission in patients with severe sepsis and septic shock reduces hospital mortality. *Crit Care* 2015;19:302

Gautam N, Olofsson AM, Herwald H, et al. Heparin-binding protein (HBP/CAP37): a missing link in neutrophil-evoked alteration of vascular permeability. *Nat Med* 2001;7:1123-7

Gerry S, Bonnici T, Birks J, et al. Early warning scores for detecting deterioration in adult hospital patients: systematic review and critical appraisal of methodology. *Bmj* 2020;369:m1501

Giamarellou H. Aminoglycosides plus beta-lactams against gram-negative organisms. Evaluation of in vitro synergy and chemical interactions. *Am J Med* 1986;80:126-37

Gille-Johnson P, Hansson KE och Gardlund B. Severe sepsis and systemic inflammatory response syndrome in emergency department patients with suspected severe infection. *Scand J Infect Dis* 2013;45:186-93

Girardot T, Rimmelé T, Venet F, et al. Apoptosis-induced lymphopenia in sepsis and other severe injuries. *Apoptosis* 2017;22:295-305

Glickman SW, Cairns CB, Otero RM, et al. Disease progression in hemodynamically stable patients presenting to the emergency department with sepsis. *Acad Emerg Med* 2010;17:383-90

Gofton TE och Young GB. Sepsis-associated encephalopathy. *Nat Rev Neurol* 2012;8:557-66

Goncalves-Pereira J, Silva NE, Mateus A, et al. Assessment of pharmacokinetic changes of meropenem during therapy in septic critically ill patients. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014;15:21

Goodson CM, Rosenblatt K, Rivera-Lara L, et al. Cerebral Blood Flow Autoregulation in Sepsis for the Intensivist: Why Its Monitoring May Be the Future of Individualized Care. *J Intensive Care Med* 2018;33:63-73

Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, et al. Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. *Jama* 2016;316:509-18

Goscinski G, Lundholm M, Odenholt I, et al. Variation in the propensity to release endotoxin after cefuroxime exposure in different gram-negative bacteria: uniform and dose-dependent reduction by the addition of tobramycin. *Scand J Infect Dis* 2003;35:40-6

Goscinski G, Tano E, Thulin P, et al. Release of SpeA from *Streptococcus pyogenes* after exposure to penicillin: dependency on dose and inhibition by clindamycin. *Scand J Infect Dis* 2006;38:983-7

Gotmaker R, Peake SL, Forbes A, et al. Mortality is Greater in Septic Patients With Hyperlactatemia Than With Refractory Hypotension. *Shock* 2017;48:294-300



Goulden R, Hoyle MC, Monis J, et al. qSOFA, SIRS and NEWS for predicting inhospital mortality and ICU admission in emergency admissions treated as sepsis. *Emerg Med J* 2018;35:345-349

Grandi C, Tomasi CD, Fernandes K, et al. Brain-derived neurotrophic factor and neuron-specific enolase, but not S100beta, levels are associated to the occurrence of delirium in intensive care unit patients. *J Crit Care* 2011;26:133-7

Greer DM, Funk SE, Reaven NL, et al. Impact of fever on outcome in patients with stroke and neurologic injury: a comprehensive meta-analysis. *Stroke* 2008;39:3029-35

Guerin L och Vieillard-Baron A. The Use of Ultrasound in Caring for Patients with Sepsis. *Clin Chest Med* 2016;37:299-307

Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation-SFAR). *Crit Care* 2019;23:104

Guillamet MCV, Vazquez R, Noe J, et al. Impact of Baseline Characteristics on Future Episodes of Bloodstream Infections: Multistate Model in Septic Patients With Bloodstream Infections. *Clin Infect Dis* 2020;71:3103-3109

Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2017;17:726-734

Hanberger H, Edlund C, Furebring M, et al. Rational use of aminoglycosides--review and recommendations by the Swedish Reference Group for Antibiotics (SRGA). *Scand J Infect Dis* 2013;45:161-75

Hanslin K, Sjölin J, Skorup P, et al. The impact of the systemic inflammatory response on hepatic bacterial elimination in experimental abdominal sepsis. *Intensive Care Med Exp* 2019;7:52

Harbarth S, Garbino J, Pugin J, et al. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med* 2003;115:529-35

Hardie JA, Mørkve O och Ellingsen I. Effect of body position on arterial oxygen tension in the elderly. *Respiration* 2002;69:123-128

Hardie JA, Vollmer WM, Buist AS, et al. Reference values for arterial blood gases in the elderly. *Chest* 2004;125:2053-2060

Harrison DA, Welch CA och Eddleston JM. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care* 2006;10:R42

Hayward RS, Harding J, Molloy R, et al. Adverse effects of a single dose of gentamicin in adults: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84:223-238

Hedlund J, Ortqvist A och Kalin M. Nasopharyngeal culture in the pneumonia diagnosis. *Infection* 1990;18:283-5

Heffernan AJ, Sime FB, Sun J, et al. β -lactam antibiotic versus combined β -lactam antibiotics and single daily dosing regimens of aminoglycosides for treating serious infections: A meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2020;55:105839

Heming N, Mazeraud A, Verdonk F, et al. Neuroanatomy of sepsis-associated encephalopathy. *Crit Care* 2017;21:65

Henriksen DP, Laursen CB, Jensen TG, et al. Incidence rate of community-acquired sepsis among hospitalized acute medical patients-a population-based survey. *Crit Care Med* 2015;43:13-21

Hernandez G, Castro R, Romero C, et al. Persistent sepsis-induced hypotension without hyperlactatemia: is it really septic shock? *J Crit Care* 2011;26:435.e9-14



- Hernandez G, Ospina-Tascon GA, Damiani LP, et al. Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *Jama* 2019;321:654-664
- Hernandez G, Vaquero C, Colinas L, et al. Effect of Postextubation High-Flow Nasal Cannula vs Noninvasive Ventilation on Reintubation and Postextubation Respiratory Failure in High-Risk Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016a;316:1565-1574
- Hernandez G, Vaquero C, Gonzalez P, et al. Effect of Postextubation High-Flow Nasal Cannula vs Conventional Oxygen Therapy on Reintubation in Low-Risk Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016b;315:1354-61
- Hidalgo A, Chilvers ER, Summers C, et al. The Neutrophil Life Cycle. *Trends Immunol* 2019;40:584-597
- Hjortrup PB, Haase N, Bundgaard H, et al. Restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management: the CLASSIC randomised, parallel-group, multicentre feasibility trial. *Intensive Care Med* 2016;42:1695-1705
- Holmbom M, Giske CG, Fredrikson M, et al. 14-Year Survey in a Swedish County Reveals a Pronounced Increase in Bloodstream Infections (BSI). Comorbidity - An Independent Risk Factor for Both BSI and Mortality. *PLoS One* 2016;11:e0166527
- Hopkins RO, Weaver LK, Chan KJ, et al. Quality of life, emotional, and cognitive function following acute respiratory distress syndrome. *J Int Neuropsychol Soc* 2004;10:1005-17
- Horita N, Miyazawa N, Kojima R, et al. Sensitivity and specificity of the Streptococcus pneumoniae urinary antigen test for unconcentrated urine from adult patients with pneumonia: a meta-analysis. *Respirology* 2013;18:1177-83
- Hoste EA och Kellum JA. Incidence, classification, and outcomes of acute kidney injury. *Contrib Nephrol* 2007;156:32-8
- Hotchkiss RS och Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348:138-50
- Hotchkiss RS och Karl IE. Reevaluation of the role of cellular hypoxia and bioenergetic failure in sepsis. *Jama* 1992;267:1503-10
- Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, et al. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16045
- Hotchkiss RS, Monneret G och Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis* 2013a;13:260-8
- Hotchkiss RS, Monneret G och Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2013b;13:862-74
- Howell MD, Donnino M, Clardy P, et al. Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. *Intensive Care Med* 2007;33:1892-9
- Huttner A, Von Dach E, Renzoni A, et al. Augmented renal clearance, low β -lactam concentrations and clinical outcomes in the critically ill: an observational prospective cohort study. *Int J Antimicrob Agents* 2015;45:385-92
- Iankova I, Thompson-Leduc P, Kirson NY, et al. Efficacy and Safety of Procalcitonin Guidance in Patients With Suspected or Confirmed Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 2018;46:691-698
- Iba T, Arakawa M, Di Nisio M, et al. Newly Proposed Sepsis-Induced Coagulopathy Precedes International Society on Thrombosis and Haemostasis Overt-Disseminated Intravascular Coagulation and Predicts High Mortality. *J Intensive Care Med* 2020a;35:643-649
- Iba T och Levy JH. Sepsis-induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *Anesthesiology* 2020b;132:1238-1245



- Ibekwe TS, Bhimrao SK, Westerberg BD, et al. A meta-analysis and systematic review of the prevalence of mitochondrially encoded 12S RNA in the general population: Is there a role for screening neonates requiring aminoglycosides? *Afr J Paediatr Surg* 2015;12:105-13
- IDSA. Infectious Diseases Society of America (IDSA) POSITION STATEMENT: Why IDSA Did Not Endorse the Surviving Sepsis Campaign Guidelines. *Clin Infect Dis* 2018;66:1631-1635
- Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Critical care* 2005;9:1-7
- Islam MM, Nasrin T, Walther BA, et al. Prediction of sepsis patients using machine learning approach: A meta-analysis. *Comput Methods Programs Biomed* 2019;170:1-9
- Ison MG och Lee N. Influenza 2010-2011: lessons from the 2009 pandemic. *Cleve Clin J Med* 2010;77:812-20
- Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, et al. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA* 2010;304:1787-94
- Jalan R, Fernandez J, Wiest R, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 2014;60:1310-24
- Jensen JU, Hein L, Lundgren B, et al. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. *Crit Care Med* 2011;39:2048-58
- Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, et al. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. No acute effects of aspirin. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:857-63
- Jimenez-Aguilar P, Lopez-Cortes LE och Rodriguez-Bano J. Impact of infectious diseases consultation on the outcome of patients with bacteraemia. *Ther Adv Infect Dis* 2019;6:2049936119893576
- Johansson D, Ekström H, Beronius E, et al. Diagnoskoder var ofta fel vid svår sepsis och septisk chock. *Läkartidningen* 2015;112:DI7S
- Johansson N, Kalin M, Giske CG, et al. Quantitative detection of *Streptococcus pneumoniae* from sputum samples with real-time quantitative polymerase chain reaction for etiologic diagnosis of community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;60:255-61
- Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin Infect Dis* 2010;50:202-9
- Joukhadar C, Frossard M, Mayer BX, et al. Impaired target site penetration of beta-lactams may account for therapeutic failure in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2001;29:385-91
- Jozwiak M, Silva S, Persichini R, et al. Extravascular lung water is an independent prognostic factor in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2013;41:472-80
- Jung C och Inder WJ. Management of adrenal insufficiency during the stress of medical illness and surgery. *Med J Aust* 2008;188:409-13
- Kahn F, Tverring J, Mellhammar L, et al. Heparin-Binding Protein as a Prognostic Biomarker of Sepsis and Disease Severity at the Emergency Department. *Shock* 2019;52:e135-e145
- Kalil AC. Antibiotic Combination Therapy for Patients With Gram-Negative Septic Shock. *Crit Care Med* 2017;45:1933-1936
- Kalin M. Bacteremic pneumococcal pneumonia: value of culture of nasopharyngeal specimens and examination of washed sputum specimens. *Eur J Clin Microbiol* 1982;1:394-6
- Kanji S, Williamson DR, Yaghchi BM, et al. Epidemiology and management of atrial fibrillation in medical and noncardiac surgical adult intensive care unit patients. *J Crit Care* 2012;27:326.e1-8



- Karjagin J, Pähkla R, Karki T, et al. Distribution of metronidazole in muscle tissue of patients with septic shock and its efficacy against *Bacteroides fragilis* in vitro. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:341-6
- Karvellas CJ, Abraldes JG, Zepeda-Gomez S, et al. The impact of delayed biliary decompression and antimicrobial therapy in 260 patients with cholangitis-associated septic shock. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:755-66
- Kashiouris MG, L'Heureux M, Cable CA, et al. The Emerging Role of Vitamin C as a Treatment for Sepsis. *Nutrients* 2020;12:292
- Kashuba AD och Ballow CH. Legionella urinary antigen testing: potential impact on diagnosis and antibiotic therapy. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996;24:129-39
- 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
- Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, et al. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA* 2014;311:1308-16
- Kellum JA och Lameire N. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care* 2013;17:204
- Kellum JA, Levin N, Bouman C, et al. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:509-14
- Kempker JA och Martin GS. The Changing Epidemiology and Definitions of Sepsis. *Clin Chest Med* 2016;37:165-79
- Khan AA, Slifer TR, Araujo FG, et al. Effect of clarithromycin and azithromycin on production of cytokines by human monocytes. *Int J Antimicrob Agents* 1999;11:121-32
- Khan AA, Slifer TR och Remington JS. Effect of trovafloxacin on production of cytokines by human monocytes. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1713-7
- Kirkcaldy RD, Weinstock HS, Moore PC, et al. The efficacy and safety of gentamicin plus azithromycin and gemifloxacin plus azithromycin as treatment of uncomplicated gonorrhea. *Clin Infect Dis* 2014;59:1083-91
- Kirn TJ och Weinstein MP. Update on blood cultures: how to obtain, process, report, and interpret. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:513-20
- Klein Klouwenberg PM, Frencken JF, Kuipers S, et al. Incidence, Predictors, and Outcomes of New-Onset Atrial Fibrillation in Critically Ill Patients with Sepsis. A Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:205-211
- Klompas M. Monotherapy Is Adequate for Septic Shock Due to Gram-Negative Organisms. *Crit Care Med* 2017;45:1930-1932
- Kollef M, Micek S, Hampton N, et al. Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis* 2012;54:1739-46
- Korbila IP, Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, et al. Extended or continuous versus short-term intravenous infusion of cephalosporins: a meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013;11:585-95
- Kraut JA och Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med* 2014;371:2309-19
- Kumar A. An alternate pathophysiologic paradigm of sepsis and septic shock: implications for optimizing antimicrobial therapy. *Virulence* 2014;5:80-97
- Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589-96
- Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, et al. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: a meta-analytic/meta-regression study. *Crit Care Med* 2010a;38:1651-64



- Kumar A, Zarychanski R, Light B, et al. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 2010b;38:1773-85
- Kunze N, Moerer O, Steinmetz N, et al. Point-of-care multiplex PCR promises short turnaround times for microbial testing in hospital-acquired pneumonia--an observational pilot study in critical ill patients. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2015;14:33
- Kushimoto S, Abe T, Ogura H, et al. Impact of blood glucose abnormalities on outcomes and disease severity in patients with severe sepsis: An analysis from a multicenter, prospective survey of severe sepsis. *PLoS One* 2020;15:e0229919
- Kushimoto S, Abe T, Ogura H, et al. Impact of Body Temperature Abnormalities on the Implementation of Sepsis Bundles and Outcomes in Patients With Severe Sepsis: A Retrospective Sub-Analysis of the Focused Outcome Research on Emergency Care for Acute Respiratory Distress Syndrome, Sepsis and Trauma Study. *Crit Care Med* 2019;47:691-699
- Labro MT. Cellular and molecular effects of macrolides on leukocyte function. *Curr Pharm Des* 2004;10:3067-80
- Lagunes L, Encina B och Ramirez-Estrada S. Current understanding in source control management in septic shock patients: a review. *Ann Transl Med* 2016;4:330
- Lamy B, Dargere S, Arendrup MC, et al. How to Optimize the Use of Blood Cultures for the Diagnosis of Bloodstream Infections? A State-of-the Art. *Front Microbiol* 2016;7:697
- Landry DW, Levin HR, Gallant EM, et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 1997;95:1122-5
- Lane DJ, Wunsch H, Saskin R, et al. Association Between Early Intravenous Fluids Provided by Paramedics and Subsequent In-Hospital Mortality Among Patients With Sepsis. *JAMA Netw Open* 2018;1:e185845
- Langenberg C, Bellomo R, May C, et al. Renal blood flow in sepsis. *Crit Care* 2005;9:R363-74
- Lara B, Enberg L, Ortega M, et al. Capillary refill time during fluid resuscitation in patients with sepsis-related hyperlactatemia at the emergency department is related to mortality. *PLoS One* 2017;12:e0188548
- Lasocki S, Scanvic A, Le Turdu F, et al. Evaluation of the Binax NOW Streptococcus pneumoniae urinary antigen assay in intensive care patients hospitalized for pneumonia. *Intensive Care Med* 2006;32:1766-72
- Lee YR, Miller PD, Alzghari SK, et al. Continuous Infusion Versus Intermittent Bolus of Beta-Lactams in Critically Ill Patients with Respiratory Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2018;43:155-170
- Leonidou L, Michalaki M, Leonardou A, et al. Stress-induced hyperglycemia in patients with severe sepsis: a compromising factor for survival. *Am J Med Sci* 2008;336:467-71
- Levitt JE och Matthay MA. Clinical review: Early treatment of acute lung injury-paradigm shift toward prevention and treatment prior to respiratory failure. *Critical care* 2012;16:1-11
- Levy B, Fritz C, Tahon E, et al. Vasoplegia treatments: the past, the present, and the future. *Crit Care* 2018a;22:52
- Levy MM, Evans LE och Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. *Crit Care Med* 2018b;46:997-1000
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-6
- Levy MM, Macias WL, Vincent J-L, et al. Early changes in organ function predict eventual survival in severe sepsis*. *Crit Care Med* 2005;33:2194-2201
- Li J, Plorde JJ och Carlson LG. Effects of volume and periodicity on blood cultures. *J Clin Microbiol* 1994;32:2829-31



- Liljedahl Prytz K, Prag M, Fredlund H, et al. Antibiotic treatment with one single dose of gentamicin at admittance in addition to a β -lactam antibiotic in the treatment of community-acquired bloodstream infection with sepsis. *PLoS One* 2020;15:e0236864
- Lim W, Van der Eerden M, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003;58:377-382
- Linder A, Arnold R, Boyd JH, et al. Heparin-Binding Protein Measurement Improves the Prediction of Severe Infection With Organ Dysfunction in the Emergency Department. *Crit Care Med* 2015;43:2378-86
- Linder A, Christensson B, Herwald H, et al. Heparin-binding protein: an early marker of circulatory failure in sepsis. *Clin Infect Dis* 2009;49:1044-50
- Linder A, Fjell C, Levin A, et al. Small acute increases in serum creatinine are associated with decreased long-term survival in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 2014a;189:1075-81
- Linder A, Guh D, Boyd JH, et al. Long-term (10-year) mortality of younger previously healthy patients with severe sepsis/septic shock is worse than that of patients with nonseptic critical illness and of the general population. *Crit Care Med* 2014b;42:2211-8
- Linnér A, Darenberg J, Sjölin J, et al. Clinical efficacy of polyspecific intravenous immunoglobulin therapy in patients with streptococcal toxic shock syndrome: a comparative observational study. *Clin Infect Dis* 2014;59:851-7
- Lipcsey M, Carlsson M, Larsson A, et al. Effect of a single dose of tobramycin on systemic inflammatory response-induced acute kidney injury in a 6-hour porcine model. *Crit Care Med* 2009;37:2782-90
- Lipcsey M, Castegren M, Furebring M, et al. Should the Aminoglycoside β -Lactam Combination Be Abandoned in All Severely Ill Patients With Presumed Gram-Negative Infection? *Clin Infect Dis* 2018;66:480-482
- Lipman J, Brett SJ, De Waele JJ, et al. A protocol for a phase 3 multicentre randomised controlled trial of continuous versus intermittent β -lactam antibiotic infusion in critically ill patients with sepsis: BLING III. *Crit Care Resusc* 2019;21:63-68
- Lippi G och Guidi GC. Acute kidney injury: time to shift from creatinine to the estimated glomerular filtration rate? *Crit Care* 2008;12:423; author reply 423
- Liu HH, Guo JB, Geng Y, et al. Procalcitonin: present and future. *Ir J Med Sci* 2015;184:597-605
- Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD, et al. The Timing of Early Antibiotics and Hospital Mortality in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:856-863
- Ljungstrom L, Andersson R och Jacobsson G. Incidences of community onset severe sepsis, Sepsis-3 sepsis, and bacteremia in Sweden - A prospective population-based study. *PLoS One* 2019;14:e0225700
- Ljungstrom L, Pernestig AK, Jacobsson G, et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *PLoS One* 2017a;12:e0181704
- Ljungstrom LR, Jacobsson G, Claesson BEB, et al. Respiratory viral infections are underdiagnosed in patients with suspected sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017b;36:1767-1776
- Ljungstrom LR, Steinum O, Brink M, et al. [Diagnosis and diagnostic coding of severe sepsis and septic shock. ICD-10 should be completed with additional codes]. *Lakartidningen* 2011;108:276-8
- Ljungström L, Andersson R och Jacobsson G. Incidences of community onset severe sepsis, Sepsis-3 sepsis, and bacteremia in Sweden—A prospective population-based study. *PloS one* 2019;14:e0225700
- Lodise TP, Sorgel F, Melnick D, et al. Penetration of meropenem into epithelial lining fluid of patients with ventilator-associated pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:1606-10
- Lokhandwala S, Andersen LW, Nair S, et al. Absolute lactate value vs relative reduction as a predictor of mortality in severe sepsis and septic shock. *J Crit Care* 2017;37:179-184



- Loubani OM och Green RS. A systematic review of extravasation and local tissue injury from administration of vasopressors through peripheral intravenous catheters and central venous catheters. *J Crit Care* 2015;30:653.e9-17
- Lowsby R, Gomes C, Jarman I, et al. Neutrophil to lymphocyte count ratio as an early indicator of blood stream infection in the emergency department. *Emerg Med J* 2015;32:531-4
- Luhr R, Cao Y, Soderquist B, et al. Trends in sepsis mortality over time in randomised sepsis trials: a systematic literature review and meta-analysis of mortality in the control arm, 2002-2016. *Crit Care* 2019;23:241
- Lygizos MI, Yang Y, Altmann CJ, et al. Heparanase mediates renal dysfunction during early sepsis in mice. *Physiol Rep* 2013;1:e00153
- Löf (Landstingens Ömsesidiga Försäkringsbolag). National Early Warning Score 2, Övervakning och bedömning av vitalparametrar.LÖF; 2018.
- Mackowiak PA, Marling-Cason M och Cohen RL. Effects of temperature on antimicrobial susceptibility of bacteria. *J Infect Dis* 1982;145:550-3
- Madaline T, Wadskier Montagne F, Eisenberg R, et al. Early Infectious Disease Consultation Is Associated With Lower Mortality in Patients With Severe Sepsis or Septic Shock Who Complete the 3-Hour Sepsis Treatment Bundle. *Open Forum Infect Dis* 2019;6:ofz408
- Mahmoodpoor A, Shadvar K, Sanaie S, et al. Arterial vs venous lactate: Correlation and predictive value of mortality of patients with sepsis during early resuscitation phase. *J Crit Care* 2019;
- Mahmoudi L, Mohammadpour AH, Ahmadi A, et al. Influence of sepsis on higher daily dose of amikacin pharmacokinetics in critically ill patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:285-91
- Maitland K, George EC, Evans JA, et al. Exploring mechanisms of excess mortality with early fluid resuscitation: insights from the FEAST trial. *BMC Med* 2013;11:68
- Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med* 2011;364:2483-95
- Malbrain ML, Marik PE, Witters I, et al. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2014;46:361-80
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44 Suppl 2:S27-72
- Mansoori JN, Linde-Zwirble W, Hou PC, et al. Variability in usual care fluid resuscitation and risk-adjusted outcomes for mechanically ventilated patients in shock. *Crit Care* 2020;24:25
- Mariansdatter SE, Eiset AH, Sogaard KK, et al. Differences in reported sepsis incidence according to study design: a literature review. *BMC Med Res Methodol* 2016;16:137
- Marik PE. Aminoglycoside volume of distribution and illness severity in critically ill septic patients. *Anaesth Intensive Care* 1993;21:172-3
- Marik PE, Khangoora V, Rivera R, et al. Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study. *Chest* 2017;151:1229-1238
- Marshall JC. Principles of source control in the early management of sepsis. *Curr Infect Dis Rep* 2010;12:345-53
- Martin-Loeches I, Lisboa T, Rodriguez A, et al. Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2010;36:612-20
- Martin GS och Bernard GR. Airway and lung in sepsis. *Intensive Care Med* 2001;27 Suppl 1:S63-79
- Martin GS, Eaton S, Mealer M, et al. Extravascular lung water in patients with severe sepsis: a prospective cohort study. *Critical care* 2005;9:1-9



- Martin GS, Mannino DM och Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med* 2006;34:15-21
- Martínez JA, Cobos-Trigueros N, Soriano A, et al. Influence of empiric therapy with a beta-lactam alone or combined with an aminoglycoside on prognosis of bacteremia due to gram-negative microorganisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:3590-6
- Martínez ML, Ferrer R, Torrents E, et al. Impact of Source Control in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med* 2017;45:11-19
- Mascini EM, Jansze M, Schouls LM, et al. Penicillin and clindamycin differentially inhibit the production of pyrogenic exotoxins A and B by group A streptococci. *Int J Antimicrob Agents* 2001;18:395-8
- Masson S, Caironi P, Fanizza C, et al. Sequential N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and High-Sensitivity Cardiac Troponin Measurements During Albumin Replacement in Patients With Severe Sepsis or Septic Shock. *Crit Care Med* 2016;44:707-16
- Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annu Rev Immunol* 1994;12:991-1045
- Mazeraud A, Pascal Q, Verdonk F, et al. Neuroanatomy and Physiology of Brain Dysfunction in Sepsis. *Clin Chest Med* 2016;37:333-45
- Melamed A och Sorvillo FJ. The burden of sepsis-associated mortality in the United States from 1999 to 2005: an analysis of multiple-cause-of-death data. *Crit Care* 2009;13:R28
- Mellhammar L, Kahn F, Whitlow C, et al. Bacteremic sepsis leads to higher mortality when adjusting for confounders with propensity score matching. *Sci Rep* 2021;11:6972
- Mellhammar L, Linder A, Tverring J, et al. NEWS2 is Superior to qSOFA in Detecting Sepsis with Organ Dysfunction in the Emergency Department. *J Clin Med* 2019;8:1128
- Mellhammar L, Linder A, Tverring J, et al. Scores for sepsis detection and risk stratification - construction of a novel score using a statistical approach and validation of RETTS. *PLoS One* 2020;15:e0229210
- Mellhammar L, Wullt S, Lindberg A, et al. Sepsis Incidence: A Population-Based Study. *Open Forum Infect Dis* 2016;3:ofw207
- Meng L, Mui E, Holubar MK, et al. Comprehensive Guidance for Antibiotic Dosing in Obese Adults. *Pharmacotherapy* 2017;37:1415-1431
- Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;49:1-45
- Mikami A, Ohde S, Deshpande GA, et al. Can we predict arterial lactate from venous lactate in the ED? *Am J Emerg Med* 2013;31:1118-20
- Mikkelsen M, Christie J, Lanken P, et al. The ARDS Cognitive Outcomes Study (ACOS): long-term neuropsychological function in acute lung injury survivors. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1307-1315
- Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 2009;37:1670-7
- Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis* 2018;67:813-816
- Mogensen CB, Vilhelmsen MB, Jepsen J, et al. Ear measurement of temperature is only useful for screening for fever in an adult emergency department. *BMC Emerg Med* 2018;18:51
- Moore RD, Lietman PS och Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 1987;155:93-9



- Moskowitz A, Andersen LW, Huang DT, et al. Ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine in sepsis: a review of the biologic rationale and the present state of clinical evaluation. *Crit Care* 2018;22:283
- Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015;372:1301-11
- Murdoch DR, Laing RT och Cook JM. The NOW S. pneumoniae urinary antigen test positivity rate 6 weeks after pneumonia onset and among patients with COPD. *Clin Infect Dis* 2003;37:153-4
- Murphy CN, Fowler R, Balada-Llasat JM, et al. Multicenter Evaluation of the BioFire FilmArray Pneumonia/Pneumonia Plus Panel for Detection and Quantification of Agents of Lower Respiratory Tract Infection. *J Clin Microbiol* 2020;58:
- Murray PR och Washington JA. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin Proc* 1975;50:339-44
- Musher DM, Montoya R och Wanahita A. Diagnostic value of microscopic examination of Gram-stained sputum and sputum cultures in patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004;39:165-9
- Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012;367:1901-11
- Mårtensson F. Vårdrelaterade infektioner drabbar 65 000 om året. *Läkartidningen* 2017;114:EPFL
- Nadeem R, Sockanathan S, Singh M, et al. Impact of Dobutamine in Patients With Septic Shock: A Meta-Regression Analysis. *Am J Ther* 2017;24:e333-e346
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-266
- Nationella arbetsgruppen vårdförlopp sepsis. Personcentrerat och sammanhållet vårdförlopp Sepsis. 2021; https://d2flujgsl7escs.cloudfront.net/external/Personcentrerat_och_sammanhallet_vardforlopp_Sepsis.pdf. Citerat 2021-08-19.
- Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:1637-42
- Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, et al. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:650-5
- Nilsson AC, Brytting M, Serifler F, et al. Longitudinal clearance of seasonal influenza A viral RNA measured by real-time polymerase chain reaction in patients identified at a hospital emergency department. *Scand J Infect Dis* 2010;42:679-86
- Niven DJ, Stelfox HT och Laupland KB. Antipyretic therapy in febrile critically ill adults: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2013;28:303-10
- Nobre V, Harbarth S, Graf JD, et al. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:498-505
- Nordqvist G, Wallden A, Brorson H, et al. Ten years of treating necrotizing fasciitis. *Infect Dis (Lond)* 2015;47:319-25
- O'Grady NP, Barie PS, Bartlett JG, et al. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America. *Crit Care Med* 2008;36:1330-49
- Oddo M och Taccone FS. How to monitor the brain in septic patients? *Minerva Anesthesiol* 2015;81:776-88
- Oliveira CF, Botoni FA, Oliveira CR, et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: a randomized trial. *Crit Care Med* 2013;41:2336-43



- Ong DSY, Frencken JF, Klein Klouwenberg PMC, et al. Short-Course Adjunctive Gentamicin as Empirical Therapy in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock: A Prospective Observational Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2017;64:1731-1736
- Ou SM, Chu H, Chao PW, et al. Long-Term Mortality and Major Adverse Cardiovascular Events in Sepsis Survivors. A Nationwide Population-based Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:209-17
- Pandharipande PP, Shintani AK, Hagerman HE, et al. Derivation and validation of Spo₂/Fio₂ ratio to impute for Pao₂/Fio₂ ratio in the respiratory component of the Sequential Organ Failure Assessment score. *Crit Care Med* 2009;37:1317-21
- Papadopoulos MC, Davies DC, Moss RF, et al. Pathophysiology of septic encephalopathy: a review. *Crit Care Med* 2000;28:3019-24
- Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nat Rev Immunol* 2018;18:134-147
- Parke RL och McGuinness SP. Pressures delivered by nasal high flow oxygen during all phases of the respiratory cycle. *Respir Care* 2013;58:1621-4
- Pasquale TR och Tan JS. Nonantimicrobial effects of antibacterial agents. *Clin Infect Dis* 2005;40:127-35
- Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, et al. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014:Cd003344
- Peake SL, Delaney A, Bailey M, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014;371:1496-506
- Peng F, Chang W, Xie JF, et al. Ineffectiveness of procalcitonin-guided antibiotic therapy in severely critically ill patients: A meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2019;85:158-166
- Perkins GD, McAuley DF, Giles S, et al. Do changes in pulse oximeter oxygen saturation predict equivalent changes in arterial oxygen saturation? *Critical care* 2003;7:1-5
- Perletti G, Vral A, Patrosso MC, et al. Prevention and modulation of aminoglycoside ototoxicity (Review). *Mol Med Rep* 2008;1:3-13
- Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T, et al. Early Use of Norepinephrine in Septic Shock Resuscitation (CENSER). A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:1097-1105
- Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012;367:124-34
- Petejova N, Zahalkova J, Duricova J, et al. Gentamicin pharmacokinetics during continuous venovenous hemofiltration in critically ill septic patients. *J Chemother* 2012;24:107-12
- Petersson J och Furebring M. Dosrekommendationer för antimikrobiella läkemedel vid njurersättningsbehandling (dialys). 2021; <https://www.sls.se/globalassets/raf/kunskapsunderlag/dosrekommendationer-antimikrobiella-lakemedel-revision-2021-11-24-just-2022-01-07.pdf>. Citerat 2022-04-28.
- Picard W, Bazin F, Clouzeau B, et al. Propensity-based study of aminoglycoside nephrotoxicity in patients with severe sepsis or septic shock. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:7468-74
- Pierrakos C, Velissaris D, Bisdorff M, et al. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal. *Crit Care* 2020;24:287
- Pine RW, Wertz MJ, Lennard ES, et al. Determinants of organ malfunction or death in patients with intra-abdominal sepsis. A discriminant analysis. *Arch Surg* 1983;118:242-9
- Plummer MP och Deane AM. Dysglycemia and Glucose Control During Sepsis. *Clin Chest Med* 2016;37:309-19
- Polito A, Eischwald F, Maho AL, et al. Pattern of brain injury in the acute setting of human septic shock. *Crit Care* 2013;17:R204



- Pool R, Gomez H och Kellum JA. Mechanisms of Organ Dysfunction in Sepsis. *Crit Care Clin* 2018;34:63-80
- Povoa P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 2002;28:235-43
- Prescott HC och Angus DC. Enhancing Recovery From Sepsis: A Review. *JAMA* 2018;319:62-75
- Prescott HC, Langa KM och Iwashyna TJ. Readmission diagnoses after hospitalization for severe sepsis and other acute medical conditions. *JAMA* 2015;313:1055-7
- Prescott HC, Osterholzer JJ, Langa KM, et al. Late mortality after sepsis: propensity matched cohort study. *BMJ* 2016;353:i2375
- Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, et al. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock--a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2013;17:R291
- Puskarich MAMD, Trzeciak SMD, Shapiro NIMD, et al. Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol *. *Critical Care Medicine* 2011;39:2066-2071
- Raad I, Hanna HA, Alakech B, et al. Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections. *Ann Intern Med* 2004;140:18-25
- Rahman S, Ecob R, Costello H, et al. Hearing in 44-45 year olds with m.1555A>G, a genetic mutation predisposing to aminoglycoside-induced deafness: a population based cohort study. *BMJ Open* 2012;2:e000411
- Rea RS, Capitano B, Bies R, et al. Suboptimal aminoglycoside dosing in critically ill patients. *Ther Drug Monit* 2008;30:674-81
- Redfern OC, Smith GB, Prytherch DR, et al. A Comparison of the Quick Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment Score and the National Early Warning Score in Non-ICU Patients With/Without Infection. 2018;46:1923-1933
- Redl-Wenzl EM, Armbruster C, Edelmann G, et al. The effects of norepinephrine on hemodynamics and renal function in severe septic shock states. *Intensive Care Med* 1993;19:151-4
- Rello J, Tejada S, Xu E, et al. Quality of evidence supporting Surviving Sepsis Campaign Recommendations. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2020;39:497-502
- Rhee C, Dantes R, Epstein L, et al. Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009-2014. *JAMA* 2017;318:1241-1249
- Rhee C, Dantes RB, Epstein L, et al. Using objective clinical data to track progress on preventing and treating sepsis: CDC's new 'Adult Sepsis Event' surveillance strategy. *BMJ Qual Saf* 2019;28:305-309
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;43:304-377
- Rhodes NJ, Liu J, O'Donnell JN, et al. Prolonged Infusion Piperacillin-Tazobactam Decreases Mortality and Improves Outcomes in Severely Ill Patients: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 2018;46:236-243
- Rimmele T, Payen D, Cantaluppi V, et al. IMMUNE CELL PHENOTYPE AND FUNCTION IN SEPSIS. *Shock* 2016;45:282-91
- Ripa M, Rodríguez-Núñez O, Cardozo C, et al. Influence of empirical double-active combination antimicrobial therapy compared with active monotherapy on mortality in patients with septic shock: a propensity score-adjusted and matched analysis. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:3443-3452
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77



- Roberts JA, Kirkpatrick CM, Roberts MS, et al. First-dose and steady-state population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin by continuous or intermittent dosing in critically ill patients with sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35:156-63
- Roberts JA och Lipman J. Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. *Clin Pharmacokinet* 2006;45:755-73
- Roberts JA, Paul SK, Akova M, et al. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis* 2014;58:1072-83
- Roberts JA, Webb S, Paterson D, et al. A systematic review on clinical benefits of continuous administration of beta-lactam antibiotics. *Crit Care Med* 2009;37:2071-8
- Rodríguez A, Mendia A, Sirvent JM, et al. Combination antibiotic therapy improves survival in patients with community-acquired pneumonia and shock. *Crit Care Med* 2007;35:1493-8
- Rosenqvist M, Bengtsson-Toni M, Tham J, et al. Improved Outcomes After Regional Implementation of Sepsis Alert: A Novel Triage Model. *Crit Care Med* 2020;48:484-490
- Rosenqvist M, Fagerstrand E, Lanbeck P, et al. Sepsis Alert - a triage model that reduces time to antibiotics and length of hospital stay. *Infect Dis (Lond)* 2017;49:507-513
- Roson B, Fernandez-Sabe N, Carratala J, et al. Contribution of a urinary antigen assay (Binax NOW) to the early diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004;38:222-6
- Rougier F, Ducher M, Maurin M, et al. Aminoglycoside dosages and nephrotoxicity: quantitative relationships. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:493-500
- Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2: Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. Updated report of a working party. London: RCP; 2017.
- Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS): standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. Report of a working party. London: RCP; 2012.
- Rubio I, Osuchowski MF, Shankar-Hari M, et al. Current gaps in sepsis immunology: new opportunities for translational research. *Lancet Infect Dis* 2019;
- Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 2020;395:200-211
- Rush B, Wiskar K, Celi LA, et al. Association of Household Income Level and In-Hospital Mortality in Patients With Sepsis: A Nationwide Retrospective Cohort Analysis. *J Intensive Care Med* 2018;33:551-556
- Russell JA. Vasopressor therapy in critically ill patients with shock. *Intensive Care Med* 2019;45:1503-1517
- Russell JA, Rush B och Boyd J. Pathophysiology of Septic Shock. *Crit Care Clin* 2018;34:43-61
- Russell JA, Singer J, Bernard GR, et al. Changing pattern of organ dysfunction in early human sepsis is related to mortality. *Crit Care Med* 2000;28:3405-11
- Russell JA, Walley KR, Singer J, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:877-87
- Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, et al. Viral pneumonia. *Lancet* 2011;377:1264-75
- Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:82-98
- Rybak MJ, Le J, Lodise TP, et al. Executive Summary: Therapeutic Monitoring of Vancomycin for Serious Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections: A Revised Consensus Guideline and Review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy* 2020;40:363-367



- Rygaard SL, Butler E, Granholm A, et al. Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 2018;44:1003-1016
- Ryoo SM, Lee J, Lee YS, et al. Lactate Level Versus Lactate Clearance for Predicting Mortality in Patients With Septic Shock Defined by Sepsis-3. *Crit Care Med* 2018;46:e489-e495
- Safdar N, Handelsman J och Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2004;4:519-27
- Sager R, Kutz A, Mueller B, et al. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. *BMC Med* 2017;15:15
- Sakr Y, Rubatto Birri PN, Kottfis K, et al. Higher Fluid Balance Increases the Risk of Death From Sepsis: Results From a Large International Audit. *Crit Care Med* 2017;45:386-394
- Sankoff JD, Goyal M, Gaieski DF, et al. Validation of the Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score in patients with the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *Crit Care Med* 2008;36:421-6
- Sato R, Kuriyama A, Takada T, et al. Prevalence and risk factors of sepsis-induced cardiomyopathy: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e5031
- Sauermann R, Delle-Karth G, Marsik C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefpirome in subcutaneous adipose tissue of septic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:650-5
- Sawa T. The molecular mechanism of acute lung injury caused by *Pseudomonas aeruginosa*: from bacterial pathogenesis to host response. *Journal of intensive care* 2014;2:1-11
- Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med* 2015;372:1996-2005
- Saxena MK, Hammond NE, Taylor C, et al. A survey of fever management for febrile intensive care patients without neurological injury. *Crit Care Resusc* 2011;13:238-43
- SBU. Skattning av njurfunktion. En systematisk litteraturöversikt. Stockholm: S. b. f. m. u. (SBU); 2012.
- Schmidt EP, Yang Y, Janssen WJ, et al. The pulmonary endothelial glycocalyx regulates neutrophil adhesion and lung injury during experimental sepsis. *Nat Med* 2012;18:1217-23
- Schortgen F, Clabault K, Katsahian S, et al. Fever control using external cooling in septic shock: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1088-95
- Schottmüller H. Wesen und Behandlung der Sepsis. *Inn Med* 1914;31:257-280
- Schrier RW och Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* 2004;351:159-69
- Schuler A, Wulf DA, Lu Y, et al. The Impact of Acute Organ Dysfunction on Long-Term Survival in Sepsis. *Crit Care Med* 2018;46:843-849
- Scott LJ, Redmond NM, Garrett J, et al. Distributions of the National Early Warning Score (NEWS) across a healthcare system following a large-scale roll-out. *Emerg Med J* 2019;36:287-292
- Self WH, Semler MW, Bellomo R, et al. Liberal Versus Restrictive Intravenous Fluid Therapy for Early Septic Shock: Rationale for a Randomized Trial. *Ann Emerg Med* 2018;72:457-466
- Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med* 2018;378:829-839
- Sepsisfonden. Sepsisfonden. 2022; <https://sepsisfonden.se/>. Citerat 2022-05-04.
- Sepsisföreningen. Patientföreningen för sepsis. 2022; <https://sepsisforeningen.se/>. Citerat 2022-05-04.



- Seyler L, Cotton F, Taccone FS, et al. Recommended β -lactam regimens are inadequate in septic patients treated with continuous renal replacement therapy. *Crit Care* 2011;15:R137
- Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med* 2017;376:2235-2244
- Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, et al. Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis. *Jama* 2019;321:2003-2017
- 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;315:762-774
- SFAI. Riktlinjer för svensk intensivvård. 2015; https://sfai.se/wp-content/uploads/2015/02/Riktlinjer-Svensk-Intensivv%C3%A5rd_-rev-2015.pdf. Citerat 2022-05-04.
- 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;315:775-787
- Shapiro N, Howell MD, Bates DW, et al. The association of sepsis syndrome and organ dysfunction with mortality in emergency department patients with suspected infection. *Ann Emerg Med* 2006;48:583-90, 590 e1
- Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, et al. A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis. *Crit Care Med* 2009;37:96-104
- Shapiro NI, Wolfe RE, Moore RB, et al. Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score: a prospectively derived and validated clinical prediction rule. *Crit Care Med* 2003;31:670-5
- Sharshar T, Hopkinson NS, Orlikowski D, et al. Science review: The brain in sepsis--culprit and victim. *Crit Care* 2005;9:37-44
- Shehabi Y, Sterba M, Garrett PM, et al. Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:1102-10
- Shen HN, Lu CL och Yang HH. Risk of Recurrence After Surviving Severe Sepsis: A Matched Cohort Study. *Crit Care Med* 2016;44:1833-41
- Shiu J, Wang E, Tejani AM, et al. Continuous versus intermittent infusions of antibiotics for the treatment of severe acute infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;3:Cdoo8481
- Siemieniuk RAC, Chu DK, Kim LH, et al. Oxygen therapy for acutely ill medical patients: a clinical practice guideline. *BMJ* 2018;363:k4169
- Silcock DJ, Corfield AR, Staines H, et al. Superior performance of National Early Warning Score compared with quick Sepsis-related Organ Failure Assessment Score in predicting adverse outcomes: a retrospective observational study of patients in the prehospital setting. *Eur J Emerg Med* 2019;26:433-439
- Silversides JA, Major E, Ferguson AJ, et al. Conservative fluid management or deresuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2017;43:155-170
- Sinclair A, Xie X, Teltscher M, et al. Systematic review and meta-analysis of a urine-based pneumococcal antigen test for diagnosis of community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 2013;51:2303-10
- Singer M, Deutschman CS, Seymour C, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801-810
- SIR. Svenska intensivvårdsregistrets årsrapport 2021. 2022; https://www.icuregsw.org/globalassets/arsrapporter/arsrapport_2021.pdf. Citerat 2022-05-04.



- Sivakorn C, Schultz MJ och Dondorp AM. How to monitor cardiovascular function in critical illness in resource-limited settings. *Curr Opin Crit Care* 2021;27:274-281
- Sjövall F, Perner A och Hylander Møller M. Empirical mono- versus combination antibiotic therapy in adult intensive care patients with severe sepsis - A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Infect* 2017;74:331-344
- Skorup P, Maudsdotter L, Lipcsey M, et al. Beneficial antimicrobial effect of the addition of an aminoglycoside to a β -lactam antibiotic in an E. coli porcine intensive care severe sepsis model. *PLoS One* 2014;9:e90441
- Skorup P, Maudsdotter L, Tano E, et al. Dynamics of Endotoxin, Inflammatory Variables, and Organ Dysfunction After Treatment With Antibiotics in an Escherichia coli Porcine Intensive Care Sepsis Model. *Crit Care Med* 2018;46:e634-e641
- Smith GB, Prytherch DR, Watson D, et al. SpO₂ values in acute medical admissions breathing air—Implications for the British Thoracic Society guideline for emergency oxygen use in adult patients? *Resuscitation* 2012;83:1201-1205
- Socialstyrelsen. Anvisningar för kodning av sepsis och septisk chock. 2021a; <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/klassifikationer-och-koder/2021-10-7599.pdf>. Citerat 2022-06-06.
- Socialstyrelsen. Vårdrelaterade infektioner, VRI. 2021b; <https://patientsakerhet.socialstyrelsen.se/ris-ker-och-varriskador/varriskador/vri--vardrelaterade-infektioner/>. Citerat 2022-05-04.
- Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50:133-64
- Song F, Zhong LJ, Han L, et al. Intensive insulin therapy for septic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed Res Int* 2014;2014:698265
- Soni A, Pepper GM, Wyrwinski PM, et al. Adrenal insufficiency occurring during septic shock: incidence, outcome, and relationship to peripheral cytokine levels. *Am J Med* 1995;98:266-71
- Sonneville R, de Montmollin E, Poujade J, et al. Potentially modifiable factors contributing to sepsis-associated encephalopathy. *Intensive Care Med* 2017;43:1075-1084
- Stanford Health Care. SHC Antimicrobial Dosing Guide for Obesity. 2020; <https://med.stanford.edu/content/dam/sm/bugsanddrugs/documents/antimicrobial-dosing-protocols/SHC-ABX-Obesity-Dosing-Guide.pdf>. Citerat 2022-05-01.
- Stanski NL och Wong HR. Prognostic and predictive enrichment in sepsis. *Nat Rev Nephrol* 2020;16:20-31
- Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU). Triage och flödesprocesser på akutmottagningen. En systematisk litteraturoversikt. Stockholm: SBU; 2010.
- Stevens DL, Gibbons AE, Bergstrom R, et al. The Eagle effect revisited: efficacy of clindamycin, erythromycin, and penicillin in the treatment of streptococcal myositis. *J Infect Dis* 1988;158:23-8
- Stralin K, Herrmann B, Abdeldaim G, et al. Comparison of sputum and nasopharyngeal aspirate samples and of the PCR gene targets *lytA* and *Spn9802* for quantitative PCR for rapid detection of pneumococcal pneumonia. *J Clin Microbiol* 2014;52:83-9
- Stralin K, Tornqvist E, Kaltoft MS, et al. Etiologic diagnosis of adult bacterial pneumonia by culture and PCR applied to respiratory tract samples. *J Clin Microbiol* 2006;44:643-
- Stratton L, Berlin DA och Arbo JE. Vasopressors and Inotropes in Sepsis. *Emerg Med Clin North Am* 2017;35:75-91
- Strnad P, Tacke F, Koch A, et al. Liver - guardian, modifier and target of sepsis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14:55-66
- Sundén-Cullberg J, Nilsson A och Inghammar M. Sex-based differences in ED management of critically ill patients with sepsis: a nationwide cohort study. *Intensive Care Med* 2020;46:727-736



- Sundén-Cullberg J, Rylance R, Svefors J, et al. Fever in the Emergency Department Predicts Survival of Patients With Severe Sepsis and Septic Shock Admitted to the ICU. *Crit Care Med* 2017;45:591-599
- Sundvall P och Rodhe N. Urinvägsinfektion hos äldre. *Information från Läkemedelsverket* 2017;28:31-34
- Svenska Infektionsläkarföreningen. Årsrapport från Kvalitetsregistret för sepsis/septisk chock 2020. 2021; <https://infektionsregistret.se/wp-content/uploads/sites/12/2021/08/Arssrapport-Sepsis-och-septisk-chock-2020.pdf>. Citerat 2022-04-12.
- Tamma PD, Cosgrove SE och Maragakis LL. Combination therapy for treatment of infections with gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2012;25:450-70
- Tauber SC, Eiffert H, Bruck W, et al. Septic encephalopathy and septic encephalitis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017;15:121-132
- Taylor FB, Jr., Toh CH, Hoots WK, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001;86:1327-30
- Thallinger C, Buerger C, Plock N, et al. Effect of severity of sepsis on tissue concentrations of linezolid. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:173-6
- Theerawit P, Na Petvicharn C, Tangsujaritvijit V, et al. The Correlation Between Arterial Lactate and Venous Lactate in Patients With Sepsis and Septic Shock. *J Intensive Care Med* 2018;33:116-120
- Todorovic Markovic M, Pedersen C, Gottfredsson M, et al. Epidemiology of community-acquired sepsis in the Faroe Islands - a prospective observational study. *Infect Dis (Lond)* 2019;51:38-49
- Toh CH, Hoots WK och ISTH SSCoDICot. The scoring system of the Scientific and Standardisation Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview. *J Thromb Haemost* 2007;5:604-6
- Torgersen C, Moser P, Luckner G, et al. Macroscopic postmortem findings in 235 surgical intensive care patients with sepsis. *Anesth Analg* 2009;108:1841-7
- Tracey KJ, Fong Y, Hesse DG, et al. Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia. *Nature* 1987;330:662-4
- Uchimido R, Schmidt EP och Shapiro NI. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. *Crit Care* 2019;23:16
- Udy AA, Dulhunty JM, Roberts JA, et al. Association between augmented renal clearance and clinical outcomes in patients receiving β -lactam antibiotic therapy by continuous or intermittent infusion: a nested cohort study of the BLING-II randomised, placebo-controlled, clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2017;49:624-630
- Udy AA, Jarrett P, Stuart J, et al. Determining the mechanisms underlying augmented renal drug clearance in the critically ill: use of exogenous marker compounds. *Crit Care* 2014;18:657
- Udy AA, Roberts JA, Boots RJ, et al. Augmented renal clearance: implications for antibacterial dosing in the critically ill. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:1-16
- UKCPA. Drug dosing in Extremes of Body Weight in critically ill patients. 2013; <https://www.scottishintensivecare.org.uk/uploads/2014-07-24-19-55-33-Drugdosingatextremesofbod-45662.pdf>. Citerat 2022-05-01.
- UKMi. How should antibiotics be dosed in obesity? 2013; <https://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/association-of-scottish-antimicrobial-pharmacists/messageboard/trial-of-nhs-networks-for-asap/58693253/527721847/ukmi-q-and-a>. Citerat 2022-05-01.
- Valik JK, Ward L, Tanushi H, et al. Validation of automated sepsis surveillance based on the Sepsis-3 clinical criteria against physician record review in a general hospital population: observational study using electronic health records data. *BMJ Qual Saf* 2020;29:735-745



- Valles J och Ferrer R. Bloodstream infection in the ICU. *Infect Dis Clin North Am* 2009;23:557-69
- Valles J, Rello J, Ochagavia A, et al. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 2003;123:1615-24
- van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67
- van der Poll T, van de Veerdonk FL, Scicluna BP, et al. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nat Rev Immunol* 2017;17:407-420
- van Engelen TSR, Wiersinga WJ, Scicluna BP, et al. Biomarkers in Sepsis. *Crit Care Clin* 2018;34:139-152
- van Gestel A, Bakker J, Veraart CP, et al. Prevalence and incidence of severe sepsis in Dutch intensive care units. *Crit Care* 2004;8:R153-62
- Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaros A, et al. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal β -lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Infect Dis* 2018;18:108-120
- Venet F och Monneret G. Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression. *Nat Rev Nephrol* 2018;14:121-137
- Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, et al. Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med* 2018;378:797-808
- Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, et al. Hydrocortisone Compared with Placebo in Patients with Septic Shock Satisfying the Sepsis-3 Diagnostic Criteria and APROCCHSS Study Inclusion Criteria: A Post Hoc Analysis of the ADRENAL Trial. *Anesthesiology* 2019;131:1292-1300
- Viale P, Tedeschi S, Scudeller L, et al. Infectious Diseases Team for the Early Management of Severe Sepsis and Septic Shock in the Emergency Department. *Clin Infect Dis* 2017;65:1253-1259
- Vincent JL och Abraham E. The last 100 years of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:256-63
- Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, et al. Sepsis definitions: time for change. *Lancet* 2013;381:774-5
- Vorwerk C, Loryman B, Coats TJ, et al. Prediction of mortality in adult emergency department patients with sepsis. *Emerg Med J* 2009;26:254-8
- Vårdhandboken. Vårdhandboken. 2022; <https://www.vardhandboken.se/>. Citerat 2022-05-04.
- Waites KB och Talkington DF. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:697-728, table of contents
- Walkey AJ, Hammill BG, Curtis LH, et al. Long-term outcomes following development of new-onset atrial fibrillation during sepsis. *Chest* 2014;146:1187-1195
- Wang HE, Szychowski JM, Griffin R, et al. Long-term mortality after community-acquired sepsis: a longitudinal population-based cohort study. *BMJ Open* 2014;4:e004283
- Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997;24:584-602
- Wenzel RP och Edmond MB. Antibiotics for abdominal sepsis. *N Engl J Med* 2015;372:2062-3
- Wheeler AP och Bernard GR. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review. *The Lancet* 2007;369:1553-1564
- Wheeler AP och Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *New England Journal of Medicine* 1999;340:207-214



- Widgren BR och Jourak M. Medical Emergency Triage and Treatment System (METTS): a new protocol in primary triage and secondary priority decision in emergency medicine. *J Emerg Med* 2011;40:623-8
- Widmann CN och Heneka MT. Long-term cerebral consequences of sepsis. *Lancet Neurol* 2014;13:630-6
- Wiersinga WJ, Leopold SJ, Cranendonk DR, et al. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence* 2014;5:36-44
- Wilhelms SB, Huss FR, Granath G, et al. Assessment of incidence of severe sepsis in Sweden using different ways of abstracting International Classification of Diseases codes: difficulties with methods and interpretation of results. *Crit Care Med* 2010;38:1442-9
- Williams JM, Greenslade JH, McKenzie JV, et al. Systemic Inflammatory Response Syndrome, Quick Sequential Organ Function Assessment, and Organ Dysfunction: Insights From a Prospective Database of ED Patients With Infection. *Chest* 2017;151:586-596
- Wilson BJ, Cowan HJ, Lord JA, et al. The accuracy of pulse oximetry in emergency department patients with severe sepsis and septic shock: a retrospective cohort study. *BMC emergency medicine* 2010;10:1-6
- Wunsch H, Christiansen CF, Johansen MB, et al. Psychiatric diagnoses and psychoactive medication use among nonsurgical critically ill patients receiving mechanical ventilation. *JAMA* 2014;311:1133-42
- Wyllie DH, Bowler IC och Peto TE. Relation between lymphopenia and bacteraemia in UK adults with medical emergencies. *J Clin Pathol* 2004;57:950-5
- Yamamoto S, Yamazaki S, Shimizu T, et al. Body Temperature at the Emergency Department as a Predictor of Mortality in Patients With Bacterial Infection. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3628
- Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;8:475-481
- Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014;370:1683-93
- Yende S, Kellum JA, Talisa VB, et al. Long-term Host Immune Response Trajectories Among Hospitalized Patients With Sepsis. *JAMA Netw Open* 2019;2:e198686
- Yende S, Linde-Zwirble W, Mayr F, et al. Risk of cardiovascular events in survivors of severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:1065-74
- Young GB, Bolton CF, Archibald YM, et al. The electroencephalogram in sepsis-associated encephalopathy. *J Clin Neurophysiol* 1992;9:145-52
- Young GB, Bolton CF, Austin TW, et al. The encephalopathy associated with septic illness. *Clin Invest Med* 1990;13:297-304
- Young P, Saxena M, Bellomo R, et al. Acetaminophen for Fever in Critically Ill Patients with Suspected Infection. *N Engl J Med* 2015;373:2215-2
- Young PJ, Bellomo R, Bernard GR, et al. Fever control in critically ill adults. An individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med* 2019;45:468-476
- Young PJ, Saxena M, Beasley R, et al. Early peak temperature and mortality in critically ill patients with or without infection. *Intensive Care Medicine* 2012;38:437-444
- Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013;309:678-88
- Zenaide PV och Gusmao-Flores D. Biomarkers in septic encephalopathy: a systematic review of clinical studies. *Rev Bras Ter Intensiva* 2013;25:56-62



Zeng Y, Adamson RH, Curry FR, et al. Sphingosine-1-phosphate protects endothelial glycocalyx by inhibiting syndecan-1 shedding. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014;306:H363-72

Zhang Q, Raouf M, Chen Y, et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature* 2010;464:104-7

Zimbelman J, Palmer A och Todd J. Improved outcome of clindamycin compared with beta-lactam antibiotic treatment for invasive *Streptococcus pyogenes* infection. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:1096-100

