

Ville Pettilä

Uusien kriteerien lisäksi tarvitaan satunnaistettuja tutkimuksia hoidon kehittämiseksi

Septinen sokki tappaa edelleen

Sepsikseen liittyy edelleen noin 10 %:n ja sen vaikeampaan muotoon, septiseen sokkiin noin 40 %:n kuolleisuus – tämä vastaa arviolta 6–8 miljoonaa kuolemaa maailmassa vuosittain (1,2). Sepsiksen ja septisen sokin kansainväliset kriteerit uudistettiin alkuvuodesta 2016 (3). Aiemmat kriteerit perustuivat yksinkertaistettuun ja virheelliseen näkökulmaan, että sepsikseen liittyy aina potilaasta, aiheuttajasta ja ajasta riippumatta tulehdusta edistävä vaste ja sen kliinisenä ilmentymänä yleistynyt tulehdusreaktio. Sepsikseen liittyvät elinhäiriöt ja sokki voivat kuitenkin esiintyä, vaikka yleistyneen tulehdusreaktion kriteerit puuttuisivatkin (4). Lisäksi uuden luokituksen mukaiset termit, sepsis ja septinen sokki, erottelevat nyt ennusteellisesti erilaiset potilasryhmät. Uusi määritelmä ei myöskään enää tunne vaikeata sepsistä. Aiemman vaikean sepsiksen käsitteen on korvannut uusi sepsiksen määritelmä, johon edellytetään todetun tai epäillyn infektion lisäksi tuoreen elinhäiriön olemassaoloa. Uusi septisen sokin määritelmä edellyttää edellisten lisäksi suurentunutta veren laktaattipitoisuutta (yli 2 mmol/l) ja vasopressorihoidon tarvetta (TAULUKKO). Tulehdusmerkkiaineiden pitoisuudet tai positiivinen veriviljelylöydös eivät sisälly määritelmiin.

Äskettäisistä laajoista satunnaistetuista tutkimuksista vain muutamasta voidaan erotella uuden septisen sokin määritelmän mukaiset potilaat – suurimmassa osassa tutkimuksista potilaat ovat olleet selvästi vähemmän sairaita (5). Esimerkiksi tavoiteohjattua varhaista nestehoittoa selvittäneissä kolmessa laajassa tutkimuk-

sessä vain 3–22 % potilaista sai satunnaistamishetkellä vasopressorihoidoa ja täytti siten edes toisen septisen sokin kriteereistä (6,7,8). Jotta tutkimusten vertailtavuus paranisi, on kaikissa tutkimuksissa ja myös kliinisessä työssä siirryttävä käyttämään näitä uusia kriteerejä sekä parannettava tutkimusten raportointia (5).

Kansallisessa akuuttia munuaisvauriota (AKI, acute kidney injury) koskevassa laajassa FINNAKI-tutkimuksessa vuosina 2011–2012 selvitettiin myös sepsiksen ja septisen sokin yleisyyttä ja ennustetta suomalaisilla teho-osastoilla (9). Jälkikäteen tarkasteltuna noin 10 % päivystyksellisistä tehohoitopotilaisista olisi täyttänyt uudet septisen sokin kriteerit. Kuolleisuus 90 päivän kuluttua oli tässä vaikeimmassa potilasryhmässä 43 % (Elina Varis, henkilökohtainen tiedonanto 2016). Vain harvoilla potilailla (8 %) oli hematologinen perussairaus.

TAULUKKO. Sepsiksen ja septisen sokin uudet diagnostiset kriteerit (Sepsis-3-kriteerit) (3). Diagnoosiin vaaditaan kaikki plusmerkillä merkityt.

	Sepsis	Septinen sokki
Infektio, todettu tai vahva epäily	+	+
Tuore infektiin liittynyt elinhäiriö (≥ 2 SOFA- tai qSOFA-pistettä)	+	+
Vasopressorin tarve, jotta keskiverenpaine ≥ 65 mmHg		+
Veren tai plasman laktaattipitoisuus > 2 mmol/l		+

qSOFA = pika-SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), jossa tajunnan heikkenemisestä, enintään 100 mmHg:n systolisesta verenpaineesta ja hengitystaajuudesta vähintään 22 kertaa minuutissa kustakin yksi piste

Tässä Aikakauskirjan numerossa Esa Jantunen kuopiolaisine kollegoineen esittelee sepsiksen hoidon tuloksia ja merkkiaineiden käyttöä nimenomaan hematologisten neutropeenisten potilaiden septisen infektion tunnistamisessa ja mikrobilääkehoidon sekä ennusteen arvioinnissa. Kirjoittajien kokemuksen mukaan vain noin 3 % näistä potilaista vaatii teho- tai tehovalvontahoitoa. Lupaavimpana merkkiaineena kirjoittajat pitävät prokalsitoniinia, joskaan näyttö sen hyödyllisyydestä mikrobilääkehoidon ohjaajana ei ole kiistatonta (10). Kirjoittajat toteavat, etteivät neutropeenisten potilaiden hoidossa saadut kokemukset merkkiaineista ole suoraan yleistettävissä tehohoitopotilaisiin tai päinvastoin.

Sepsiksen ja septisen sokin hoidossa on paikasta riippumatta yhteistä varhaisen tunnistamisen tärkeys, infektiotokuksen saneeraus ja viiveetön mikrobilääkehoidon aloitus heti diagnostisten rutiininäytteiden (veriviljely, laktaattipitoisuus, CRP-pitoisuus, bakteerivärsäykset) jälkeen, kansallisen hoitosuosituksen mukaisesti (11). Käyttökelpoinen menetelmä elinöhäiriön tunnistamiseen vuodeosastolla ja päivystyksessä on niin sanottu pika-SOFA (quick SOFA, Sequential Organ Failure Assessment). Tajunnan heikkeneminen, systolinen verenpaine enintään 100 mmHg ja hengitystajavuus vähintään 22 kertaa minuutissa antavat kukin yhden pisteen, ja vähintään kahden pisteen muutos tulkitaan elinöhäiriöksi.

Septisessä sokissa kliinisten ilmentymien keskeinen selittäjä on verisuonten endoteelivaurio, ja sitä seuraavat lisääntynyt verisuonten läpäisevyys, nesteen siirtyminen verisuoniston ulkopuolelle, turvotukset ja edelleen vaikeutuvat elinöhäiriöt (12). Tämän vuoksi runsaaseen suonensisäiseen nestehoitoon ohjaavat hoito-

suositukset onkin äskettäin kyseenalaistettu. Tavoiteohjattu nestehoito sokin alkuvaiheessa on satunnaistettujen tutkimusten perusteella hyödyttöä, ja suurempaan nestemäärän antamiseen näyttäisi liittyvän lisääntynyt kuolemanriski (13,14). Kansainvälisen CLASSIC-pilottitutkimuksen tulokset viittaavat myös rajoitetun nestehoidon toimivuuteen ja mahdolliseen hyötyyn septisen sokin yhteydessä, alkuvaiheen jälkeen (15). Laajempia ja parempilaatuksia tutkimuksia nestehoidon perusteista ja toteutuksesta sekä uusista septisen sokin hoitomuodoista kuitenkin kaivataan.

Toistaiseksi tutkimuksissa ei ole löydetty hyödyllistä lääkettä sepsikseen tai septiseen sokkiin. Onneksi uusia lupaavia lääkkeitä on kliinisissä tutkimuksissa – esimerkiksi liukoinen trombomoduliini septiseen sokkiin liittyvän yleistyneen hyytymishäiriön hoidossa ja rekombinantti alkalinen fosfataasi septisen munaisvaurion estämiseksi (16).

Septiseen sokkiin liittyvän suuren kuolemanriskin (noin 40 %) perusteella kaikki septiset sokkipotilaat tulee ohjata viipymättä hoitoon teho-osastolle, ellei hoidon intensiteettiä päätetä rajata vaikeiden loppuvaiheen perussairauksien vuoksi. Vastaavasti vuode- tai valvontaosastolla hoidettavat sepsipotilaat, joille kehittyvän sokin vuoksi päätetään aloittaa vasopressorihoito, tulisi siirtää tarkempaan verenkierron seurantaan ja hoidon arvioon teho-osastolle.

Septisen infektion varhainen tunnistaminen on keskeistä hoitopaikasta riippumatta. Laajat kansainväliset tutkimukset uusista diagnostisten kriteerien mukaisesti rajatuista potilasryhmistä antavat lähiaikoina lisävalaistusta siihen, mikä nykyisessä sepsiksen ja septisen sokin hoidossa on potilaalle hyödyllistä – ja mikä hyödyttöä tai ehkä jopa haitallista. ■



VILLE PETTILÄ, LT, tehohoitolääketieteen professori

Helsingin yliopisto ja ATeK, HYKS
Visiting Professor, Inselspital,
University of Bern, Bern, Sveitsi

SIDONNAISUUDET

Ei sidonnaisuuksia

KIRJALLISUUTTA

1. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, ym. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:762–74.
2. World sepsis day 2016 [verkkosivu]. <http://www.world-sepsis-day.org/?MET=HOME&vLANGUAGE=EN>.
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, ym. The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801–10.
4. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, ym. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med* 2015;372:1629–38.
5. Pettilä V, Hjørtrup PB, Jakob SM, ym. Control groups in recent septic shock trials: a systematic review. *Intensive Care Med*, julkaistu verkossa 23.7.2016.
6. ARISE Investigators; ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, ym. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014;371:1496–506.
7. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, ym. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015;372:1301–11.
8. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, ym. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014;370:1683–93.
9. Poukkanen M, Vaara ST, Pettilä V, ym. Acute kidney injury in patients with severe sepsis in Finnish Intensive Care Units. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013;57:863–72.
10. Jensen JU, Hein L, Lundgren B, ym. 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.
11. Sepsis (aikuiset). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim ja Suomen Anestesiologiyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2014 [päivitetty 2.1.2014]. www.kaypahoito.fi.
12. Lee WL, Slutsky AS. Sepsis and endothelial permeability. *N Engl J Med* 2010;363:689–91.
13. Angus DC, Barnato AE, Bell D, ym. A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMISE Investigators. *Intensive Care Med* 2015;41: 1549–60.
14. Marik P, Bellomo R. A rational approach to fluid therapy in sepsis. *Br J Anaesth* 2016;116:339–49.
15. Hjørtrup PB, Haase N, Bundgaard H, ym. Restricting volumes of resuscitation fluid in patients with septic shock: the CLAS-SIC randomised, parallel-group, multicentre feasibility trial. *Intensive Care Med* 2016 [hyväksytty julkaistavaksi].
16. Cohen J, Vincent JL, Adhikari NK, ym. Sepsis: a roadmap for future research. *Lancet Infect Dis* 2015;15:581–614.