

Hyväksytty käsikirjoitus.

Alkuperäinen artikkeli on ilmestynyt

Tehohoito 42(2): 96-104. 2024.

Kustantaja: Suomen Tehoitoyhdistys.

Miten sepsis tunnistetaan ja mitä seuraavaksi, jos siltä näyttää? Sepsis kills - Know the skills!

Jarmo Oksi

Infektiopalvelualueen ylilääkäri, Tyks

Infektiosairauksien professori, Turun yliopisto

Sepsiksen yleisyys ja ennusteellinen merkitys

Vakava sepsis sairaalaan oton syynä on yleisyydessä syrjäyttänyt sydäninfarktin ja aivohalvauksen jo kaksikymmentä vuotta sitten. Suomessa veriviljelypositiivisten sepsistapausten ilmaantuvuus on karkeasti arvioiden kaksinkertaistunut kymmenessä vuodessa ja on nykyisellään noin 17 000 tapausta vuodessa. Kliinisten sepsistapausten määrä on tähän nähden karkeasti kaksinkertainen. Sepsis aiheuttaa noin 2000 kuolemaa vuosittain. Jokainen tunnin viive mikrobilääkkeen aloituksessa lisää kuoleman riskiä noin 10 %. Tehohoitoa vaativan sepsiksen ilmaantuvuus on Suomessa noin 60 tapausta 100 000 henkilöä kohti vuosittain.

Sepsiksen määritelmä

Sepsishän on eri asia kuin bakteremia. Bakteremiassa on bakteereita verenkierrossa ja tällaisia tilanteita voi hyvin lyhytaikaisesti olla yleisesti arkielämässäänkin. Sepsis on henkeä uhkaava elinläiriö, joka johtuu

puolustusjärjestelmän epätasapainoisesta vasteesta infektiin – usein juurikin bakteremiseen infektiin. Verestä voidaan usein viljellä infektion aiheuttajabakteeri(t), mutta sepsis-diagnoosia voidaan hyvin käyttää ja käytetäänkin myös silloin kun kyseessä on ”kliininen sepsis” ja kun aiheuttajaa ei ole onnistuttu saamaan kiinni veriviljelyssä tai siinä vaiheessa kun vastaus vielä puuttuu. Myös paikallinen infektio (esim. selluliitti) voi aiheuttaa hypotension ja elinvaurioita. Sepsiksellä tarkoitetaan infektion lisäksi elimistön reaktiona syntyneitä inflammatioita ja sen seurauksena syntyneitä elinhäiriöitä, joka tietysti edetessään voi johtaa elinvaurioon. Septisellä sokilla puolestaan tarkoitetaan tilannetta, jossa sepsiksen lisäksi potilaan verenpaine on romahtanut eikä verenpainetasoa saada hypovolemian korjaamiseksi annetun nesteytyksen jälkeenkään nousemaan riittävästi vaan joudutaan käyttämään vasopressorilääkitystä (käytännössä useimmiten noradrenaliini-infuusiota). Tässä tilanteessa heikentyneestä kudospesuudesta johtuen veren laktaattitaso on koholla, mikä kuuluukin mukaan septisen sokin määritelmään. Täyttönesteet läpäisevät septisen sokin tilanteessa verisuoniseinämän helposti (ns. capillary leakage) ja ”täyttö valuu kudoksiin”. Lisäksi verisuonet voivat olla siinä määrin laajentuneita, että annettujen täyttönesteiden määrä kaikkiaan voi vuorokaudessa helposti olla suurempi kuin potilaan normaalin verivolyymin koko.

Sepsikselle altistavat tekijät

Sepsiksen syntyyn vaikuttavat bakteremian aiheuttaneen mikrobin virulenssi ja määrä, elimistön immuunipuolustuksen tila, johon vaikuttavat monet potilaan perussairaudet ja lääkitykset sekä myös pelkästään potilaan ikä.

Bakteremialle ja sepsikselle altistavia tekijöitä on lueteltu taulukossa 1. Altistavista tekijöistä moni on hoitoihin liittyvä ja vaikuttanut väestön ikääntymisen ohella sepsis-insidenssin kasvuun.

Taulukko 1. Bakteremialle ja sepsikselle altistavat tekijät.

Kirurgiset toimenpiteet
Vierasesineet (virtsakatetri, verisuonikatetri, dreeni, hiljattain asennettu proteesi, tekoläppä tms.)
Malignit perussairaudet (veritaudit, muut syöpäsairaudet)
Hoitamaton HIV tai primaari immuunipuutos (hypogammaglobulinemia)
Pernan poiston jälkitila
Munuaisten krooninen vajaatoiminta tai maksakirroosi
Diabetes
Autoimmuunisairaudet
Immunosuppressiiviset hoidot (sytostaatit, biologiset, elinsiirron hyljinnänesto, kortikosteroidit)
Suonensisäisten huumeiden käyttö
Alkoholin liikkakäyttö
Malnutritio
Korkea ikä
Graviditeetti

Romahtanut potilas päivystyksessä ... tai vuodeosastolla ... tai teholla

Sepsikseen kotona sairastunut potilas kuvaa tilaansa usein sellaiseksi, joka ei ole koskaan häntä aiemmin kohdannut. Yleisen sairautentunteen lisäksi oireina voi olla korkean, jopa vilunväristyksen tai horkkamaisesti, nousseen kuumeen lisäksi esim. yhtäkkiä iskenyt heikotus tai uupumus tai kokemus ikään kuin hakatuksi tulemisesta. Kuume voi puuttua 5-10%:ssa todetuista bakteremioista - erityisesti iäkkäiltä tai

puolustuskyvyltään heikentyneiltä henkilöiltä sekä myös potilailta, jotka ovat edeltävästi käyttäneet parasetamolia, tulehduskipulääkkeitä tai systeemisiä kortisonivalmisteita. Hyvin usein potilaan tilan romahtamiseen liittyy myös pahoinvointi, ripuli tai oksentelu, vaikka kyse ei olisikaan maha-suolikanavasta alkunsa saaneesta sepsiksestä. Tällöin em. oireet voivat olla eksotoksemian aiheuttamia ja olla osittain harhaanjohtavia. Myös yhtäkkinen sekavuus - johtuen oletettavasti lähinnä heikentyneestä aivoverenkierron perfuusiosta tai erilaisten tulehduksen välittäjä-aineiden aiheuttamasta tilasta - on yleinen sepsiksen oire erityisesti ikääntyneillä. Sepsiksen aiheuttamasta sekavuudesta käytetään myös nimitystä septinen enkefalopatia, joka voi olla joskus ainoa sepsiksen oire, ja sitä esiintyy jopa 20-30%:lla potilaista. Myös mahdollinen niskajäykkyys meningiitin mahdollisuuden vuoksi on syytä arvioida potilaalta, jonka tajunnan taso on alentunut ja epäillään infektiota. Iho-oireina voi esiintyä hyytymisjärjestelmän häiriön (disseminoitu intravaskulaarinen koagulaatio, DIC) aiheuttamana pistemäisiä verenvuotoja (petekkioita) tai laajempia verenpurkaumia (ekkymooseja), epätarkoituksenmukaisia mikrotrombooseja ja kärkeosien syanoosia sekä myöhemmin iskeemisiä nekrooseja (esim. sormet, varpaat). Iho voi hypotensiosta huolimatta aluksi olla lämmin (ns. lämmin sokki), mutta myöhemmin kudospertuusion voimakkaammin heikennyttyä iho on kylmä ja sinilaikukas, marmoroitunut (kylmä sokki). Iholla voi lisäksi toisinaan nähdä sepsiksen portin eli sepsiksen lähtökohdan kuten ruusussa/selluliitissa tai haavauman/eläinpureman/kroonisen haavan.

Hoitoon liittyvä bakteremia ja sepsis ilmaantuu tietysti usein sairaalahoidossa ollessa, vaikka määritelmän mukaan hoitoon liittyviin infektiioihin kuuluvat myös kotona ilmaantuneet infektiot esim. hiljattaisen sairaalahoidon jälkeen.

Toimintaa ohjaavat tekijät - Action, please! (BUFALO, NEWS, qSOFA, SOFA)

Internetissä olen sattumalta törmännyt muistisääntöön, jossa käytetään akronyyminä **BUFALO** (esim. <https://resources.time.leeds.ac.uk/rrapid/ebook/08-medem-sepsis.html>). Tällä viitataan seuraaviin toimintaa ohjaaviin tekijöihin ("Sepsis six"): **B**lood cultures, **U**rine output, **F**luids iv, **A**ntibiotics, **L**actate, **O**xygen eli vastaavasti suomeksi: Veriviljelyt, Virtsamäärät, Nestetäyttö, Antibiootti, Laktaattiseuranta, Happeutumisen seuranta.

NEWS: National Early Warning Scoren kehitti Britanniassa sisätautilääkäriyhdistyksen (Royal College of Physicians) työryhmä vuonna 2012 standardoimaan aikuispotilaiden peruselintoimintojen arviointia ja seuranta sekä mahdollistamaan varhaisen puuttumisen kehittyviin peruselintoimintojen häiriöihin sairaaloissa. NEWS-pisteytys huomioi hengitystaajuuden, happisaturaation, verenpaineen, syketaajuuden, tajunnan tason, lämpötilan sekä mahdollisen lisähapen käytön. Pistemäärä (jokaisesta muuttujasta 0-3 p) kuvaa peruselintoimintojen tilaa ja nousee sitä korkeammalle, mitä kauempana normaalista fysiologisesta alueesta mittaustulos on. Korkea yhteispistemäärä ennakoit tarkasti sydämenpysähdystä, tehohoitoon ajautumista tai kuolemaa seuraavan vuorokauden aikana. Sairaalahoitossa olevan potilaan tarkkailu kuuluu hoitotyön rutiineihin ja laajamittaisessa käytössä NEWS –pisteytysjärjestelmä tehostaa varhaista puuttumista potilaan peruselintoimintojen häiriöiden havaitsemisessa.

Sepsisepäilyn tulee herätä, kun potilaan yleistila on epätavallisen huono ja oireet ovat poikkeuksellisen vaikeita. Sairaalahoitossa olevan potilaan äkillisesti huonontuneen tilan voi hyvin nopeasti todeta myös ns. "**quickSOFA**" (**qSOFA**) -kriteereiden avulla (Taulukko 2). Sepsisepäilyssä qSOFA-kriteereitä onkin viime vuosina usein suositeltu riittävän yksinkertaisena, koska se sisältää ainoastaan kolme "bedside"-löydöstä: hengitysfrekvenssi, matala systolinen verenpaine ja alentunut tajunta. Kun kaksi näistä kolmesta kriteeristä täyttyy siten, että hengitysfrekvenssi on yli 22/min, systolinen verenpaine alle 100 mmHg ja tajunta alentunut aiempaan nähden, on syytä miettiä sepsiksen mahdollisuutta ja etsiä lisähavainnoin merkkejä

elinhäiriöistä. Sepsispotilaan tihentyneeseen hengitykseen voi usein liittyä myös alentunut happisaturaatio ja potilaan tila voikin kliinisesti muistuttaa esim. keuhkoemboliaa.

Taulukko 2. Epäile sepsistä, jos kaksi kolmesta qSOFA kriteereistä täyttyy.

Tihentynyt hengitys (≥ 22 breaths/min)
Romahtanut systolinen verenpaine (≤ 100 mmHg)
Alentunut tajunnan taso (Glasgow Coma Score < 13)

hengitys, verenkierto, hyytyminen, maksan ja munuaisten toiminta, tajunta.

Tehostetussa valvonnassa tai teho-osastolla voidaan toteuttaa ja seurata qSOFA-kriteeristöä täydellisempää taulukossa 3. esitettyä **SOFA-pistetetyysjärjestelmää** (Sequential Organ Failure Assessment), jonka tarkoitus on kuvata monielinvaurion vaikeusastetta. SOFAn kokonaispistemäärä koostuu kuudesta eri elinjärjestelmää kuvaavasta komponentista (kustakin 0-4 p): hengitys, verenkierto, hyytyminen, maksan ja munuaisten toiminta, tajunta. SOFA on ajallisesti jatkuva muuttuja. Potilas saa SOFAn kokonaispistemääräksi arvon 0 ja 24 väliltä. Elinjärjestelmän toimiessa normaalisti tulee pistemääräksi 0. Kun elinjärjestelmäkohtaisesta komponentista tulee 1-2 pistettä, kyseessä on elinhäiriö ja 3-4 pistettä tarkoittaa elinvauriota. Sekä absoluuttiset SOFA-pisteet että SOFA-pisteiden nousu ensimmäisten tehohoitovuorokausien aikana ovat yhteydessä lisääntyneeseen kuolleisuuteen. SOFAn käyttö onkin laajentunut elinhäiriömittarista myös osaksi tehopotilaan ennustearviota. Teho-osastolle kirjatun kriittisesti sairaan potilaan SOFA-pisteiden 30 %:n nousuun kahden ensimmäisen vuorokauden aikana on todettu liittyvän ainakin 50 %:n kuolleisuus. Sepsisdiagnoosin määritelmänä pidetään infektiöepäilyyn liittyvää vähintään kahden elinhäiriöpisteen akuuttia nousua SOFA-pisteissä.

Taulukko 3. SOFA-pisteytys tehostetussa valvonnassa tai teho-osastolla. PaO2/FiO2 = valtimoveren happiosapaine/ tarjottu happi kuten esim huoneilman O2 (21%).

kPa=kiloPascal; MAP=keskiverenpaine; D=dopamiini, NA=noradrenaliini; A=adrenaliini; GCS =Glasgow Coma Scale, tajunnan tason arviointiasteikko.

Esim 1. jos potilas huoneilmalla ja PaO2 8,5 -> PaO2/FiO2 = 8,5/0,21 = 40,5 kPa;

Esim 2. jos potilas 40%:n happimaskilla ja PaO2 10,8 -> PaO2/FiO2 = 10,8/0,40 = 27 kPa;

Esim 3. jos potilas hengityskoneessa 60% hapella ja PaO2 8,5 -> PaO2/FiO2 = 8,5/0,60 = 14,2 kPa

SOFA-pisteet	0	1	2	3	4
PaO2/FiO2 = P/F suhde, kPa	>47	<47	<40	<27 heng.laite	<13 heng.laite
Verenkierto; MAP (mmHg) tai D/NA/A (mikrog/kg/min)	MAP >70	MAP <70	D <5	D 5-15 tai NA/A <0,1	D >15 tai NA/A >0,1
Kreatiniini (mikromol/l) tai virtsamäärä (ml/vrk)	<110	110-170	171-299	300-440 tai diur <500	>440 tai diur <200
Trombosyytit (10E9/l)	>150	<150	<100	<50	<20
Bilirubiini (mikromol/l)	<20	20-32	33-101	102-204	>204
GCS	15	13-14	10-12	6-9	<6

Miten strategiat eroavat epäselvässä kuumeessa ja sepsisepäilyssä? Mitkä tutkimukset ovat ensilinjassa tärkeimpiä? Vinkkejä sepsisepäilypotilaan tutkimuksiin, seurantaan ja hoitopäätöksiin.

Anamnesi voi parhaimmillaan antaa jo alustavaa viitettä infektion, bakteremian tai sepsiksen aiheuttajabakteerista. Kliinisessä tutkimuksessa kiinnitetään huomiota seuraaviin seikkoihin: tajunnan taso,

syketiheys, verenpaine, happisaturaation mittaaminen pulssioksimetrilla, hengitystiheys, sydämen ja keuhkojen auskultaatio, ihon tutkiminen, vatsan palpaatio ja auskultaatio, suun ja nielun tutkimus, imusolmukealueiden palpaatio ja anaaliseudun inspektio.

Epäselvässä kuumeessa potilaasta tilataan päivystyspoliklinikalla laboratorion pienestä verenkuvasta lisäksi useimmiten ainakin CRP ja mahdollisesti neutrofiilit tai valkosolujen tarkempi erittelylaskenta (diffi), natrium, kalium, kreatiniini, virtsanäyte. Sepsisepäilyssä lisäksi happo-emästase (astrup), laktaatti ja veriviljelyiden otto kuuluvat rutiineihin. Laboratorio-arvoja analysoidessa on erityisen tärkeä tiedostaa, että yleisimmin käytetyn tulehdusmarkkerin CRP:n taso voi rajussakin sepsiksessä olla täysin normaali, jos infektio on saanut alkunsa vasta alle 12 tuntia aiemmin.

Vaikka veren leukosyyttiarvo bakteeri-infektiossa lähtökohtaisesti nousee ja vaikka B-leuk on usein koholla jo ennen CRP:n kohonnutta arvoa, alhainen B-leuk (<3.0) ei ole lainkaan bakteremiaa tai sepsistä poissulkeva laboratoriolöydös johtuen voimakasoireisen infektion aiheuttamasta kulutuksesta. Vakavan infektion tunnistamiseen voisi käyttää nykyistä enemmän valkosolujen erittelylaskentaa (B-leuk.diff / TVK), esim. silloin kun infektion alusta on kulunut vasta joitakin tunteja tai kun B-leuk arvo on matala ja voi olla kyse vaikeasta sepsiksestä. Granulosyyttien ja nuoruusmuotojen suhteellisen määrän lisäys viittaa voimakkaaseen yleisinfektioon. Alentunut trombosyyttitaso (B-tromb <100-150) voi puolestaan viitata sepsikseen tai muuhun vakavaan infektioon, joka on jo käynnistänyt hyytymishäiriön mekanismeja. Myyräkuume, johon useimmiten liittyy korkean kuumeen ohella alentunut trombosyyttimäärä, on kuitenkin hyvä muistaa erotusdiagnostiikassa. Voimakkaassa bakteeri-infektiossa kuten sepsiksessä fibriinin hajoamistuotteiden (FIDD) määrä kohoaa usein voimakkaastikin (hyvä muistaa myös keuhkoembolian erotusdiagnostiikassa). Prokalsitoniinia (PCT) käytetään CRP:n ohella lisätutkimuksena toisinaan silloin, kun on epäselvää, onko kohonnut CRP-arvon syynä sepsis/muu vaikea bakteeri-infektio vai olisiko syynä sittenkin jokin muu kuin septinen infektio. PCT auttaa myös jossain määrin hoitopäätöksissä, joissa mietitään, onko ”sepsiksen antimikrobihoito jo hallinnassa”.

Hypovolemiaa annettavien täytenesteiden määrää voidaan arvioida, kun tarkkaillaan asidoosin korjaantumista astrup-määrityksin ja laktatemian korjaantumista alle 2 mmol/l lukemiin. Täytenesteiden määrä on ensimmäisen vuorokauden aikana usein 3-3,5 litraa. Potilaalle on yleensä aiheellista määrätä kipu- ja kuumelääkitys, tavallisesti parasetamoli. Anti-inflammatorisia tulehduskipulääkkeitä vältetään varsinkin nestevajaustilanteissa munuaishaittojen välttämiseksi. Potilaalle aloitetaan yleensä myös pienimolekyylinen hepariinihoito, ellei hänellä ole voimakasta trombosytopeniaa tai muita kontraindikaatioita hoidolle.

Kuvantamistutkimuksena keuhkojen röntgenkuva on tärkein, mutta usein voidaan tehdä myöskin vatsan alueen ultraäänitutkimus tai tietokonekuvaus erityisesti, jos infektiotokusta ei muuten ole vielä tunnistettu. Aivo-selkäydinnesteen tutkiminen on välttämätöntä, jos epäillään sepsiksen lisäksi bakteerimeningiittiä. Sydämen ultraäänitutkimuksen tekeminen jo päivystystilanteessa on avuksi, joskaan ei välttämätöntä, silloin kun epäillään sepsiksen lisäksi endokardiittia.

Veriviljelyitä otetaan yleensä kahdet - sisältäen näytteet sekä aerobi- että anaerobipulloihin, - mutta tietyissä tapauksissa kuten endokardiittiepäilyissä tai vierasesineinfektioepäilyissä suositellaan otettavaksi neljät veriviljelyt. Yleensä veriviljelyt pyritään luonnollisesti ottamaan ennen antibioottihoitoa, septisessä sokissa molemmista käsistä samanaikaisesti. Näytteenottoa ei tarvitse ajoittaa kuumepiikin kohdalle. Veriviljelyitä on syytä ottaa myös antibioottihoiton aikana, jos kuume jatkuu.

Veriviljelyt kannattaa ottaa suoranaisen sepsisepäilyn lisäksi aina kun epäillään endokardiittia tai tahdistininfektiota, meningiittiä tai shuntti-infektiota, septistä artriittia, spondylodiskiittiä tai epiduraaliabsessia, kolangiittiä tai maksa-absessia, voimakasoireista pyelonefriittiä, pneumoniaa tai selluliittia, sekä aina neutropenisen kuumeen yhteydessä. Jos bakteremian todennäköisyys on varsin

alhainen, kannattaa veriviljelyn otosta pidättäytyä, koska veriviljelytuloksiin liittyy myös kontaminaatioita, jotka voivat johtaa turhiin antibioottihoitoihin.

Bakteeri voi päästä verenkiertoon myös verisuonikanyyleista, erityisesti pitkään olleesta keskuslaskimokanyylistä. Tällaisessa tapauksessa bakteremian tai sepsiksen aiheuttajabakteeri on useimmiten stafylokokki. Koagulaasinegatiiviset stafylokokit (lähinnä *S. epidermidis*) aiheuttavat useimmiten lievempiä oireita kuin *S. aureuksen* aiheuttamat infektiot. Kanyyliperäisten infektioiden epäilyissä kanyylin poistaminen tai vaihtaminen on oleellista.

Kun sepsisepäilyn kriteerit täyttyvät, eroaa strategia epäselvän kuumeen ja sepsiksen välillä eniten siinä, että sepsiksessä hemodynamiikan seuranta on ensiarvoisen tärkeää. Hypotensiossa etupainotteinen nesteytys voi pelastaa potilaan septiseltä sokilta. Nesteytyksessä vastetta voidaan seurata verenpaineen ja syketaison lisäksi mm. seuraamalla tuntidiureesin korjaantumista, asidoosin korjaantumista ja laktatemian vähenemistä.

Katetroidulla potilaalla esim 4 tunnin seurannan aikana niukkeneva diureesi (< 200ml) tai anuria on usein merkki hypovolemiaasta johtuvasta munuaisten verenkiertovajauksesta. Virtsanerityksen tulisi normaalisti olla esim 80kg painoisella potilaalla ainakin 40ml/h (mielellään 60 ml/h) eli n. 1000-1500 ml/vrk. Jos virtsamäärät ovat niukat ja systolinen verenpaine on alle 100 mmHg, on yleensä kyse täyttönesteen lisätarpeesta. Jos kuitenkin täyttönesteitä on jo runsaasti annettu ja systolinen verenpaine on noussut yli 100 mmHg:n arvoon ja virtsan tulo on niukkaa, voidaan kokeilla furosemidia tarvittaessa jatkuvana infuusionakin esim. puolen vuorokauden tai vuorokauden ajan.

Septisessä sokissa on syytä aloittaa nopea nestetäyttö (esim. Ringer 500 ml/30 min, mutta täyttönesteen tarve voi olla jopa 5000 ml ensimmäisen vuorokauden aikana, vaikka anuria olisi komplisoimassa) ja muut tukitoimet välittömästi. Täyttönesteiden kokonaismäärän arvioinnissa voi olla apua mm. pidempään kuumeilleen potilaan ja sitä seuranneen kuivumisen aiheuttamasta kreatiniinitason kohoamisen voimakkuudesta. Hypovolemian korjaamiseksi annettava nestemäärä vaatii kuitenkin aina hyvin yksilöllisen harkinnan, koska tutkimuksissa on osoitettu, että hillitty täyttönesteiden käyttö toisaalta voi johtaa parempaan tulokseen kuin harkitsematon runsas käyttö.

Ensimmäinen antibioottiannos annetaan heti veriviljelyiden oton jälkeen jo ennen kuin mitään koetuloksia on käytettävissä. Lisäksi konsultoidaan herkästi teho-osaston lääkäriä hoitopaikan valinnasta - etenkin jos nestetytys ei ole korjannut tilannetta ja on jouduttu aloittamaan noradrenaliini-infuusio. Septisessä sokissa aloitetaan myös usein ns. sepsiskortisoni (Solu-Cortef® 50 mg × 4 i.v.) muutaman päivän ajaksi ja puretaan sitten annosta pienentäen pois lähipäivinä.

Sepsiksen hoito kuuluu lähes aina sairaalaan. Jos potilas kuitenkin on esim. terveyskeskuksen vuodeosastolla hoidettavana, kun saadaan tieto positiivisesta veriviljelytuloksesta ja potilaan vointi on jo kääntynyt parempaan, voidaan hoito edelleen toteuttaa loppuun senhetkisessä hoitopaikassa.

Sepsis-potilaista erityisesti ne, joilla on nestehoitoon reagoimaton verenkiertovajaus (septinen sokki) ja riittävän hyvä parantumispotentiaali kuuluvat kiireellisesti tehohoitoyksikköön, jossa on valmius mm. riittävään valvontaan, sedaatioon ja elinhäiriöiden hoitoon sekä nopeisiin ratkaisuihin tarvittavissa lisäkuvantamisissa.

Kuvantamistutkimukset sepsiksessä voivat johtaa merkittäviin hoidon tehostuksiin

Absessien dreneerauksella, märkäpesäkkeiden avauksella, on oleellinen merkitys erityisesti hoidon pituuteen, mutta myös hoidon muunlaiseen tehostukseen. Kuvantamiset ovat luonnollisesti avainasemassa

absessien identifioimiseksi. Melko usein bakteerietiologia saattaa selvitä tai täydentyä vasta absessin dreneerausessa, kun otetaan näytteitä bakteeriviljely- tai bakteeri-nukleiinihappo (bakt-NhO eli bakt-PCR) –tutkimuksiin. Havaitut infektiotokit siis hoidetaan (saneerataan) tarpeen mukaan kirurgisesti tai dreenin tai punktion avulla. Sama pätee esim. pleuraempyemaan.

Sepsiksen aiheuttajat

Tavallisimmat sepsistä aiheuttavat mikrobit ovat bakteereja, kuten *E. coli*, *Streptococcus pneumoniae* eli pneumokokki, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria meningitidis* eli meningokokki, *Streptococcus pyogenes* eli A-streptokokki, Klebsiellat ja enterokokit. Harvinainen mutta pahamaineinen *Capnocytophaga canimorsus* -bakteeri voi aiheuttaa sepsiksen koiranpureman välityksellä. Sairaalassa ilmaantuneita sepsiksiä aiheuttavat myös esimerkiksi *S. epidermidis*, Pseudomonakset ja erilaiset moniresistentit gramnegatiiviset sauvat. Immunopuutteisilla sepsiksen syynä voi olla listeriabakteeri (*L. monocytogenes*) tai sienet. Sienet aiheuttavat noin 5 % sepsikseen johtavista infektiosta – yleisin niistä on *Candida albicans*, jolloin voidaan käyttää termiä candidemia. Aiheuttajamikrobien kirjo on sitä laajempi, mitä heikompi on potilaan immuunijärjestelmän toiminta.

Antibioottihoito

Antimikrobihoidon valinnassa on aina syytä miettiä, onko kyseessä avohoitolähtöinen infektio vai hoitoon liittyvä infektio (HLI). Apuna voi käyttää mm. mikrobilääkesuosituksia, jollaisia on ammattilaisten tarkasteltavaksi laadittu ainakin useimmissa yliopistosairaaloissa yhdessä ympäristön hyvinvointialueiden kanssa. Ensimmäinen (täysi) annos antibioottia annetaan heti veriviljelyiden oton jälkeen jo ennen muiden kokeiden valmistumista. Jatkossa on luonnollisesti otettava huomioon munuaisfunktion mukaiset annokset, mutta usein oikea-aikaisen ja riittävän nesteytyksen seurauksena parin ensimmäisen hoitopäivän aikana munuaisten toiminta palaa normaaliksi tai entiseen tasoon, jolloin antibioottiannoksen redusointiin ei tarvitse ryhtyä. Empiirisen antibiootin valinta on esitetty pääpiirteissään taulukossa 4. Tavallisimmin aloitetun empiirisen hoidon, kefuroksiimin, tilalle voidaan harkita gastro-intestinaalialueelta lähtevien infektioiden kohdalla usein joko kombinaatiohoitoa metronidatsolin kanssa tai monoterapiaa piperasilliini/tatsobaktaamilla. Keskushermostoinfektioissa käytetään empiirisenä hoitona usein kolmannen polven kefalosporiinia, keftriaksonia. Granulosytopenia- eli neutropeniapotilaalle ja muutoin selvästi immunosuprimoidulle potilaalle on syytä aloittaa veriviljelyiden jälkeen aina tavallista laajakirjoisempi hoito. Neutropeninen potilas voi kuolla sepsikseen muutamassa tunnissa ilman hoitoa.

Taulukko 4. Empiirinen antimikrobihoito avohoitolähtöisessä ja hoitoon liittyvässä sepsiksessä.

MRSA=metisilliiniresistentti Staphylococcus aureus; ESBL=extended spectrum betalactamase entsyymiä tuottava E.coli- tai Klebsiella- bakteerikanta.

Avohoitolähtöinen sepsis	Hoitoon liittyvä sepsis (esim. edeltävä tai käynnissä oleva >7 vrk:n sairaala- tai antibioottihoito)
Jos ei immunosuppressiota eikä tietoa resistentin mikrobin kantajuudesta: Kefuroksiimi (1,5 g x 3-4 iv) tai ruusun yhteydessä G-penisilliini (4 milj yksikköä x6 iv)	Piperasilliini-tatsobaktaami (4 g x 3-4 iv) tai meropeneemi (1 -2 g x 3 iv)
MRSA-kantaja ja infektio sopii <i>S. aureuksen</i> aiheuttamaksi: Kefuroksiimin rinnalle kombinoidaan	Neutropenisen potilaan kuume: vaihtoehtona voi olla myös pseudomonaksen kattava

esim. vankomysiini (1–1,5 g x 2 iv), mikäli ei munuaisten vajaatoimintaa. Pitoisuusmääritykset!	kefepiimi (2g x 3 iv), johon kombinoidaan metronidatsoli, jos limakalvovaurioita tai perianaaliseen infektioita
ESBL-kantaja ja infektio sopii enterobakteerin aiheuttamaksi: ertapeneemi (1 g x 1 iv) tai meropeneemi (1 g x 3 iv)	Jos neutropenian kesto jo 5-7 vrk eikä vastetta bakteeriantibiotalle -> sienilääkkeen harkinta!
MDR, Moniresist.bakteerin kantajat: herkästi infektiolääkärin konsultaatio jo päivystyksessä!	

Antimikrobihoidon suuntaamisessa on muistettava erityisesti tarkistaa päivittäin veriviljelylöydösten tulokset, joista kertyy lisätietoa vähitellen päivien kuluessa veriviljelyn otosta. Ensiksi - yleensä jo seuraavana päivänä - laboratorio ilmoittaa, jos veriviljelyssä on kasvanut jokin bakteerilaji: esim. gram-negatiivinen sauvabakteeri tai gram-positiivinen kokki tai gram-positiivinen sauva. Näiden tietojen pohjalta kliinikon on jo osattava tarkistaa, onko todennäköistä, että aiemmin aloitettu empiirinen hoito on edelleen tehokas. Esimerkiksi jos veriviljelyssä ilmoitetaan kasvavan gram-positiivinen sauva, tulisi mahdollisesti empiirisenä hoitona aloitettu kefuroksiimi vaihtaa Listeriaan tehoavaan antibioottiin, koska värjäyslöydöksen todennäköinen aiheuttajabakteeri tällöin olisi juuri Listeria. Vastaavasti, jos esim. tehohoidossa jo pidempään olleella potilaalla on uudelleen nousseen kuumeilun vuoksi otetusta veriviljelystä alustavana tietona gram-positiivinen kokki, tulisi antimikrobihoidossa todennäköisesti kattaa esim. koagulaasinegatiiviset stafylokokit, jotka usein aiheuttavat kanyyli- tai dreniperäisiä infektioita. Toiseksi – yleensä 2-3 vrk:n kuluessa, mutta joskus vasta useamman vrk:n jälkeen – laboratorio ilmoittaa veriviljelyssä kasvaneesta bakteer(e)ista lopulliset tulokset antibioottiherkkyysvastauksineen. Varsinkin hoitoon liittyvissä infektioissa esiintyy usein monille antibiooteille resistenttejä bakteereita, mikä korostaa lopullisten tulosten tarkistamisen tärkeyttä.

Komplikaatiot

Sepsiksen käynnistyessä hiussuonten seinämien nesteläpäisevyys lisääntyy ja syntyy mikrotrombooseja. Kudoksiin kertyy turvotusta ja hapenpuutetta aiheuttaen solukuolemaa. Sepsiksen elinikäisissä oireet voivat olla peräisin aivoista (sekavuus, tajunnan heikkeneminen), keuhkoista (keuhkojen hiussuonten kapillaarien nesteläpäisevyydestä johtuvaan pöhöön liittyvä valtimoveren happisaturaation lasku, ns. hengitysvaikeusoireyhtymä eli Adult Respiratory Distress Syndrome, ARDS), munuaisista (oliguria tai pahimmillaan anuria, jolloin voidaan käyttää termiä Acute Kidney Insufficiency, AKI), sydäimestä (iskeeminen sydänlihaskvaurio) sekä sappiteistä ja maksasta (keltaisuus ja veren hyytymisen häiriöt verenvuotoineen). Tilaa, jossa sepsiksestä aiheutuu vaurioita moneen elimeen, kutsutaan monielinoireyhtymäksi (multiple organ failure, MOF tai multiple organ dysfunction syndromoe, MODS). Samanaikaisesti tai jo ennen monielinikäiriötä vaikeassa sepsiksessä käynnistyy hyytymisjärjestelmän häiriö (disseminoitu intravaskulaarinen koagulaatio, DIC), joka yleisimmin voidaan käytännössä helpoimmin havaita syvenevästä trombosytopeniasta. Tila voi jatkua useita päiviä senkin jälkeen, kun toipuminen infektiosta on jo hyvässä vauhdissa ja esim. tulehduksesta mittaava CRP-arvo kääntynyt selvään laskuun. Toisinaan DIC on vaikea erottaa idiopaattisesta trombosytopeniasta (ITP), tromboottisesta trombosytopenisesta purppurasta ja siihen liittyvästä hemolyyttis-ureemisesta syndroomasta (TTP-HUS) tai hepariinin indusoimasta trombosytopeniasta (HIT).

Sepsiksen yllämainitut komplikaatiot vaativat luonnollisesti omat spesifiset hoitonsa, kuten esim. happeutumisen turvaavan non-invasiivisen tai invasiivisen ventilaation, dialyysihoidot, joissakin tapauksissa ylipainehappihoidon (HBO), nekroottisten kudosten kirurgisen hoidon ym., mutta näitä ei tässä kirjoituksessa tarkemmin käsitellä.

Mortaliteetti

Sepsiksen vuoksi sairaalahoitoon otetun potilaan kuolemanriski on kahdeksankertainen verrattuna muusta syystä sairaalahoitoon otettuun potilaaseen. Septinen oireyhtymä on sairaalapotilaiden yleisin kuolinsyy. Ennen antibioottien aikaa kaikista sepsispotilaista kuoli 80 %, antibioottien alkuaikoina 1960-luvulla noin 30 % ja nykyään noin 15 %. Jos monielinvaurioksi kutsuttu reaktio käynnistyy, kuoleman todennäköisyys on suuri eli 70 %, hoidettiinpa miten tahansa. Suomessa tehtyjen tutkimusten mukaan veriviljelypositiivisista infektioista 13% johti kuolemaan kuukauden kuluessa. Hoitoon liittyvissä kuolemissa aiheuttajat ovat kotisyntyisiä sepsiksiä useammin polymikrobiaalisia, sienten tai Pseudomonaksen tai muiden resistenttien bakteerien aiheuttamia. Suomalaisessa tutkimuksessa korkeimmat kuukauden kuluessa positiivisesta veriviljelystä tapahtuneet kuolintapausten osuudet liittyivät sienten (34% tapauskuolleisuus), Pseudomonas aeruginosan (24%) aiheuttamiin ja polymikrobiaalisiin (21%) sepsiksiin. Näissä tapauksissa on erityisen haasteellista osua oikeaan empiirisen antimikrobihoidon valinnassa. Mortaliteettikehityksen arvioinnissa onkin syytä pohtia ennaltaehkäisevien toimien merkitystä kuten myös paikallisen resistenssitilanteen huomioivan antimikrobihoidon viiveettömän aloituksen merkitystä. Sepsiksen hoidon kiireellisyyttä kuvaa esimerkiksi se, että noin kolmasosa kuolemista tapahtuu varhain, jo 2-3 vrk:n kuluessa positiivisesta veriviljelystä. Tutkimusten mukaan jokainen tunnin viive mikrobilääkkeen aloituksessa lisää kuoleman riskiä noin 10 %. Tämä on hyvä nyrkkisääntö, jos haluaa olla hengenpelastaja.

Lähdeluettelo saatavissa toimituksesta: paatoimittaja@sthy.fi

Viitteitä:

- Seymour CW, Rea TD, Kahn JM, Walkey AJ, Yealy DM, Angus DC: Severe sepsis in pre-hospital emergency care: analysis of incidence, care, and outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2012, 186(12):1264-1271.
- Kontula K, Skogberg K, Järvinen A, Lyytikäinen O. Veriviljelypositiiviset infektiot ovat lisääntyneet voimakkaasti – ehkäisyyn ja varhaiseen tunnistamiseen tulee panostaa. *Duodecim* 2023;139:1325–8.
- Huttunen R, Syrjänen J, Aittoniemi J, Seiskari T, Vuento R. Mitä aikuispotilaan positiivinen veriviljelyvastaus tarkoittaa? *Suom Lääkäril* 2016;71:2339–46.
- Kaukonen M. Sepsikselle uusi määritelmä. *Suomen Lääkärilehti* 2016;71:1587–8.
- Terveyden ja Hyvinvoinnin Laitos. Veriviljelyt, kaikki ikäryhmät 2011-2020.
- Rintala E, Karlsson S. Aikuisten sepsiksen diagnostiikka ja hoito. *Suomen Lääkärilehti* 2017;72(11):711-716
- Singer AJ, Ng J, Thode HC Jr, Spiegel R, Weingart S. Quick SOFA Scores Predict Mortality in Adult Emergency Department Patients With and Without Suspected Infection. *Ann Emerg Med*. 2017 Apr;69(4):475-479. doi: 10.1016/j.annemergmed.2016.10.007. Epub 2017 Jan 19.
- Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, Rubenfeld G, Kahn JM, Shankar-Hari M, Singer M, Deutschman CS, Escobar GJ, Angus DC. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):762-74. doi: 10.1001/jama.2016.0288.
- Fabre V, Sharara SL, Salinas AB, Carroll KC, Desai S, Cosgrove SE. Does This Patient Need Blood Cultures? A Scoping Review of Indications for Blood Cultures in Adult Nonneutropenic Inpatients. *Clin Infect Dis*. 2020 Aug 22;71(5):1339-1347. doi: 10.1093/cid/ciaa039.
- Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, ym. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:775–87.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, ym. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*. 1996;22:707–10.
- Anttila V-J. Bakteriemia, sepsis ja verenmyrkytys, *Lääkärikirja Duodecim* 2024
- Skogberg K, Lyytikäinen O, Ollgren J, Nuorti JP, Ruutu P. Population-based burden of bloodstream infections in Finland. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18:E170-176
- Kontula KSK, Skogberg K, Ollgren J, Järvinen A, Lyytikäinen O. Population-Based Study of Bloodstream Infection Incidence and Mortality Rates, Finland, 2004-2018. *Emerg Infect Dis*. 2021 Oct;27(10):2560-9. doi: 10.3201/eid2710.204826.
- Kontula KS, Skogberg K, Ollgren J, Järvinen A, Lyytikäinen O. Early deaths associated with community-acquired and healthcare-associated bloodstream infections: a population-based study, Finland, 2004 to 2018. *Euro Surveill*. 2022 Sep;27(36):2101067. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.36.2101067.
- Kontula KSK, Skogberg K, Ollgren J, Järvinen A, Lyytikäinen O. The outcome and timing of death of 17,767 nosocomial bloodstream infections in acute care hospitals in Finland during 1999-2014. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018 May;37(5):945-952. doi: 10.1007/s10096-018-3211-0. Epub 2018 Feb 17. PMID: 29455272
- Salmi H, Varis E, Hästbacka J. Tappaja tutuksi. *Pääkirjoitus, Duodecim* 2020, 136 (17): 1861–62.