



## Anssi Pölkki

LL, erikoislääkäri  
KYS, Anestesiologian ja tehohoidon osaamiskeskus  
Itä-Suomen yliopisto  
anssi.polkki@kuh.fi

# Sepsiksen hoitosuosituksset

## à la Surviving Sepsis Campaign

Surviving Sepsis Campaign on jo kohta kahden vuosikymmenen ajan koonnut ajantasaisen tutkimustiedon sepsiksestä ja tarjonnut klinikoille kulmakivet näyttöön perustuvalla hoidolle. Viimeisin päivitys ei ole tuonut mukanaan mullistavia muutoksia. Suosituksissa painotetaan aikaisempaa enemmän tehohoidosta toipuvien potilaiden kognitiivista, psyykkistä ja toiminnallista seurantaa ja kuntoutusta, mistä on viime aikoina lisääntyvästi tullut myös tutkittua tietoa.

Uudet Surviving Sepsis Campaign (SSC) -komitean kansainväliset hoitosuosituksset ilmestyivät viime lokakuussa samanaikaisesti Intensive Care Medicine ja Critical Care Medicine -lehdissä (1, 2).

Suosituksset ovat järjestyksessään jo viidennet. Ensimmäiset hoitosuosituksset julkaistiin maaliskuussa 2004. SSC on päivittänyt hoitosuosituksia 4–5 vuoden välein vuosina 2008, 2012, 2017 ja 2021. Näiden lisäksi SSC on julkaissut kahden viime vuoden aikana myös lasten sepsiksen sekä Covid-19-suositukset (3, 4).

Hoitosuosituksista päättävään varsinaiseen paneeliin kuuluu 60 varsinaista jäsentä. Panelistit tekivät päätökset äänestämällä. Lopullinen hoi-

tosuositus vaati 75 % panelistien äänistä. Lopulliseen suositukseen ja suositusasteeseen vaikuttivat tieteellisen näytön lisäksi myös potilaiden arvot, yleisesti käytettävissä olevat resurssit sekä hoidon hinta, käytettävyys ja saatavuus. Lisäksi paneeli pyrki ottamaan huomioon, kuinka hoitosuositus on toteutettavissa matalammankin tulotason maissa.

Muutokset suositusten peruskulmakiviin, kuten varhaisen nestetäytön ja antibiootihoidon aloitukseen, verenkierron tukihoitoon ja hengityslaittehoitoon, olivat odotetusti varsin pieniä. Sen sijaan SSC painotti aikaisempaa enemmän omaisten huomioimista tehohoidon aikana sekä elossa selvinneiden tukea tehohoidon jälkeen. Lisäksi SSC huomioi aikaisempaa paremmin

matalan tulotason maat. Lopullinen suosituskoe-koelma sisältää 93 ehdotusta tai suositusta hoitokäytänteisiin.

SSC käyttää sepsiksen määritelmänä SEPSIS-3 määritelmää. Määritelmän mukaisesti sepsis jakautuu sepsikseen ja septiseen shokkiin. Aikaisempaa jaottelua sepsikseen, vaikeaan sepsikseen ja septiseen shokkiin ei käytetty. SEPSIS-3 määrittelee sepsiksen elimistön uhkaavaksi elinhäiriöksi, joka johtuu elimistön hallitsemattomasta reaktiosta vierasta taudinaiheuttajaa vastaan. Sepsisdiagnoosi siis voidaan tehdä, kun potilaalla on sekä todennettu tai todennäköinen infektio että elinhäiriö. Elinhäiriöksi luetaan Sequential Organ Failure Scoren (SOFA) nousu perustasosta kahdella tai useammalla pisteellä. Kyse on septisestä shokista, kun potilaalla on sepsis ja asianmukaisesta nestehoidosta huolimatta potilas tarvitsee jatkuvaa verenkierron tukilääkettä yli 65 mmHg:n keskiverenpaineen saavuttamiseksi ja potilaan laktaattitaso on yli 2 mmol/l. Sepsiskriteereiden täytyttyä kuolleisuuden on arvioitu olevan noin 10 % ja septisen shokin kuolleisuus jopa 40 % (5).

## Ratkaiseva ensimmäinen tunti

Ennusteen kannalta ratkaisevan tärkeitä on sepsiksen tunnistaminen ja varhainen hoidon aloitus. SSC suosittelee varhaista nestetäytön aloittamista balansoidulla kristalloidilla 30 ml/kg ensimmäisten kolmen tunnin aikana. Keittosuolan haitat verrattuna balansoituihin täyttönesteisiin ovat suurempi kloridikuorma sekä kohonnut metabolisen asidoosin ja akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski (6). Mikäli alkuvaiheen jälkeen nestetäytön tarve jatkuu poikkeuksellisen suurena, voidaan osa täyttönesteestä antaa albumiini- nestebalanssin pitämiseksi kohtuullisena. Albumiinin haittapuolena on sen korkea hinta. Verisuonten endoteelikerroksen toiminnan häiriintymisen katsotaan seuraavan erityisen suurta suonensisäistä nestekorvausta. Tämä johtaa täyttönesteen siirtymiseen soluvälitilaan aiheuttaen elinvaurioita (7).

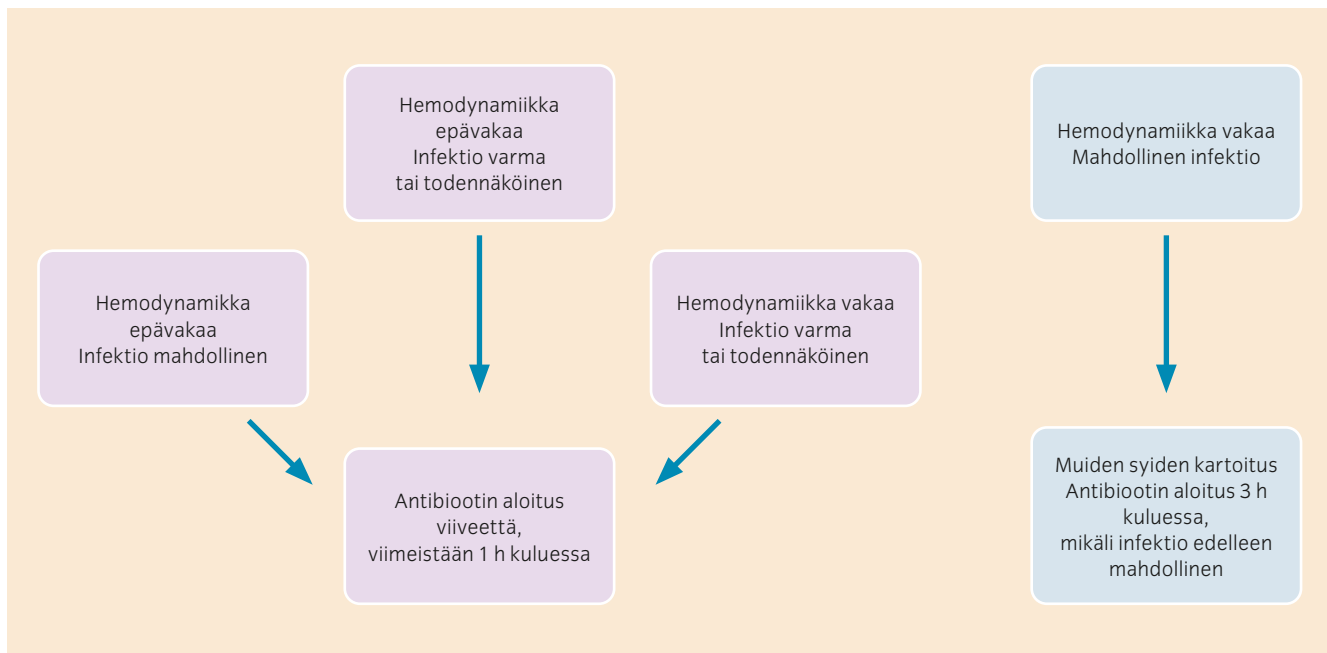
Aikainen antibiootihoidon aloitus korreloi pienentyneeseen sepsiskuolleisuuteen. Viiveetömyyden merkitys korostuu potilailla, joilla on todettavissa septinen shokki. SSC-hoitosuosituks-

set ohjaavat kliinikkoa jaottelemaan potilaat kahteen ikkunaan antibiootihoidon aloituksen kiireellisyuden suhteen (kuva 1). Kriittinen ikkuna koskee potilaita, joilla sepsis on todennäköinen tai varmistunut sekä hemodynaamikaltaan epävakaita potilaita. Septisessä shokissa oleville potilaille hoitosuosituksot ohjeistavat aloittamaan laajakirjoisen antibiootihoidon potilaille välittömästi, viimeistään tunnin kuluessa. Shokissa olevilla potilailla antibiootihoido tulisi aloittaa niin ikään välittömästi tai viimeistään tunnin kuluessa, mikäli infektiodiagnoosi on mahdollinen, vaikkakaan ei välttämättä todennäköinen. Toisaalta vaikka potilas ei olisikaan shokissa, ei antibiootia tulisi viivästyttää, vaan se tulisi aloittaa tunnin kuluessa, mikäli infektio on varmistunut tai todennäköinen.

Toinen kiireellisyysikkuna koskee verenkierroltaan vakaita potilaita, joilla epäillään infektiota, mutta se ei ole varmistunut tai todennäköinen. Tässä ikkunassa SSC suosittelee rivakkaa, mutta huolellista tutkimusta ja tämän perusteella tekemään johtopäätökset, onko kysymyksessä infektioon vai muuhun syyhyn liittyvä oire. Mikäli kolmen tunnin erotusdiagnostisen selvittelyn jälkeen infektio ei ole poissuljettavissa, antibiootihoido tulisi aloittaa. Mikäli infektio on epätodennäköinen, tulisi ottaa huomioon myös antibiootihoidon potentiaaliset haittavaikutukset: allergiset reaktiot sekä lisääntynyt riski *Clostridium difficile* -infektioille, munuaisten vajaatoiminnalle ja resistenttien bakteerikantojen kehittymiselle.

SSC ehdottaa, että prokalsitoniinin mittaamista ei käytettäisi päätöksen teossa yhdessä kliinisen tutkimisen kanssa. Vaikka prokalsitoniini tunnistaa sepsiksen varsin herkästi (77 %) ja spesifisesti (79 %), sen ei todettu kolmessa meta-analysissä pienentävän lyhyen aikavälin kuolleisuutta tai lyhentävän teho- tai sairaalahoidon kestoa (1, 2). Prokalsitoniinin kustannusvaikutavuudesta ei ole tehty riittävästi tutkimusta.

Mikäli potilaan hoidon intensiteettiä ei ole rajoitettu, on sepsispotilaan hoitopaikka yleensä teho-osastolla. Sepsispotilaiden siirrossa teho-osastolle ei tulisi olla perusteettomia viiveitä. Observoivien tutkimusten mukaan potilaan ripeä kirjaaminen teho-osastolle myötävaikuttaa sepsiksen hoitoprotokollan toteutumiseen sekä >>



Kuva 1: Antibioottihoidon aloituksella on kiire, mikäli potilaalla on todettavissa sepsis, septinen shokki tai hemodynaamiikaltaan labiililta potilaalta ei voida poissulkea infektion mahdollisuutta.

pientää teho- ja sairaalahoidon kestoja. Kuolleisuus kasvaa, mikäli siirto teho-osastolle viivästyy paria tuntia enemmän (8).

### Verenkierron tukeminen

SSC suositaa keskiverenpaineen (MAP) tavoitteeksi 65 mmHg:ä. Tämä poikkeaa hivenen vuoden 2012 ja sitä aikaisemmista suosituksista, joissa MAP-tavoitteeksi suositeltiin yli 65 mmHg:ä. Viimeisimpien satunnaistettujen tutkimusten perusteella yli 65 mmHg:n MAP-tavoitteella ei ole kuolleisuutta pienentävää vaikutusta. Yli 75-vuotiailla sepsipotilailla sen sijaan korkeampi MAP-tavoite saattaa jopa lisätä kuolleisuutta. Joka tapauksessa korkeampi MAP-tavoite lisää potilaiden saamaa vasopressoriannosta ja saattaa lisätä riskiä rytmihäiriöille (9).

Verenpaineen seurantaan tulisi käyttää suoraa valtimopaineen mittausta. Ensisijaisena verenkierrontukilääkkeenä SSC suosittelee no-

radrenaliinia kuten aiemmissakin suosituksissa. Noradrenaliini-infuusio voidaan aloittaa proksimaaliseen perifeeriseen laskimolinjaan, mutta sentraaliseen infuusioreittiin tulee siirtyä heti, kun keskuslaskimokatetri on saatu asetettua.

Noradrenaliinia suositellaan käyttämään verenkierron tukilääkkeenä dopamiinin, selepressiinin ja terlipressiinin sijaan. Angiotensiini II on elimistön luonnollinen hormoni, jonka verisuonia supistava vaikutus välittyy reniini-angiotensiini -järjestelmän kautta. Periaatteessa fysiologinen peruste angiotensiini II:n käytölle septisen shokin hoidolle on olemassa. SSC ei kuitenkaan suosittele myöskään angiotensiini II:n käyttöä, koska sitä puoltava laadukas tutkimusnäyttö puuttuu ja kokemus sen käytössä septisen shokin hoidossa on vähäistä.

VANISH-tutkimuksessa verrattiin toisaalta vasopressiiniä noradrenaliiniin verenkierron tukilääkkeenä ja toisaalta 50 mg:n hydrokortisonia kuuden tunnin välein plaseboon 2 x 2 -menetelmällä. Neljän interventoryhmän välillä ei

SSC suositaa keskiverenpaineen (MAP) tavoitteeksi 65 mmHg:ä.

Riskitekijät sieni-infektiolle	Riskitekijät endeemiselle hiivainfektiolle (Cryptococcus, Histoplasma, Blastomyces, Coccidioidimyoosi)	Riskitekijät homeinfektiolle
Sienikolonisaatio useissa kohdin	Positiivinen antigeeni (Cryptococcus, Histoplasma tai Blastomyces)	Neutropenia
Positiivinen Beeta-D-Glukaani -osoitus	HIV-infektio	Surrogaattimarkkeri kuten galaktomannaani-tutkimus BAL:sta
Neutropenia	Elinsiirre	Luuydinsiirre
Immuunipuutos	Korkea-annoksinen kortisonihoito	Elinsiirre
Vaikea sairauden aste (APACHE)	Luuydinsiirre	Korkea-annoksinen kortisonihoito
Pitkä tehohoitoaika	Tietyt biologiset lääkkeet	Tietyt biologiset lääkkeet
Keskuslaskimokatetrit ja muut verisuonivierasesineet	Diabetes	
Suonensisäisten huumeiden käyttö		
Totaali parenteraalinen ravitseminen		
Laajakirjainen antibioottihoito		
GI-kanavan perforaatio tai anastomoosi		
Päivystyksellinen GI- tai maksa/sappitiekirurgia		
Akuutti munuaisten vajaatoiminta ja hemodialyysi		
Vaikea palovamma		
Edeltävä kirurgia		

Taulukko 1. Sieni-, hiiva- ja homeinfektiolle altistavat riskitekijät Evansin ym. mukaan (1, 2).

ollut eroa dialyysipäivien määrässä tai kuolleisuudessa (10). Satunnaistetussa VASST-tutkimuksessa verrattiin vasopressiinin yhdistämistä noradrenaliinin rinnalle kontrollipotilaisiin, joilla verenkiertoa tuettiin yksin noradrenaliinilla. Niin ikään tässäkin tutkimuksessa ryhmien välille ei tullut eroa kuolleisuudessa (11). Vasopressiini kuitenkin pienentää kumulatiivista noradrenaliiniannosta ja saattaa siten suojata adrenergisiltä haittavaikutuksilta. SSC suosittaakin vasopressiinin lisäämistä toisen linjan lääkkeeksi verenkiertoa tukemaan, mikäli noradrenaliinin infuusionopeus ylittää 0,25–0,5 µg/kg/min.

Adrenaliini-infuusion aloittamista voidaan harkita monoterapiana toisen tai kolmannen linjan vasopressoriksi, mikäli septinen shokki pitkittyy tai potilaalla on sydämen vajaatoiminta. Adrenaliinin aloituksen jälkeen kannattaa varautua lisääntyviin rytmihäiriöihin, heikentyneeseen viskeraalilinten perfuusion ja kasvaviin laktaattiarvoihin.

SSC ehdottaa korkeavirtauskanyylin käyttöä non-invasiivisen (NIV) hengitystuen sijaan.

Sepsikseen liittyvän sydämen pumppausvajakuksen hoidossa SSC ehdottaa joko dobutamiinin lisäämistä inotrooppina noradrenaliinin rinnalle tai adrenaliini-infuusion aloitusta monoterapiana. Dobutamiinin paremmuudesta adrenaliiniin nähden ei ole olemassa näyttöä. Hoito voidaan aloittaa, mikäli klinisen arvion tai mitattujen arvojen perusteella potilaan sydämen minuuttitilavuus on pienentynyt tai täyttöpaineet ovat suurentuneet. SSC ei mainitse suosituksissaan inotroopin vasteen mittausta keuhkovaltimokatettrin tai noninvasiivisten menetelmien arvojen perusteella. Suositukset tyytyvät kehottamaan lopettamaan inotroopin, mikäli kohde-elinten perfuusiosta ei todeta vastetta hoidolle tai infuusioista aiheutuu merkittäviä haittavaikutuksia.

Inotrooppien aloitusindikaatiosta ja roolista septisen kardiomyopatian hoidossa tarvitaan lisää laadukkaita satunnaistettuja tutkimuksia. SSC ehdottaa, että kalsiumkanavaherkistäjä levosimendaania ei käytettäisi septisen >>

pumppausvajauksen hoidossa. Perusteluna tälle on mainittu korkea hinta, vaihteleva saatavuus ja lääkkeen turvallisuusprofiili. Meta-analyysi, jossa arvioitiin seitsemän satunnaistetun tutkimuksen tuloksia ei todennut levosimendaanin pienentävän kuolleisuutta dobutamiiniin verrattuna sepsispotilailla (12).

## Hengitysvajauksen hoito

SSC:n suositukset sepsikseen liittyvässä ARDS:ssa myötäilevät ARDS:n yleisiä hoitosuosituksia. Riittävä näyttö puuttuu siitä, tulisiko sepsispotilailla pyrkiä korkeampiin ( $\text{SpO}_2$  92 %) vai matalampiin ( $\text{SpO}_2$  88 %) tavoitteisiin happeutumisen osalta. SSC pidättäytyykin tältä osin antamasta suositusta. Mikäli hengitysvajaus ei vielä vaadi invasiivista hengityslaittehoitoa, SSC ehdottaa korkeavirtauskanyylin käyttöä non-invasiivisen (NIV) hengitystuen sijaan. Suositusta puoltavat NIV:iin liittyvä lisääntynyt riski ihorikoille, aspiraatiolle ja korkeille kertatilavuuksille sekä vatsalaukun täyttymiselle ilmalla. Lisäksi potilaat sietävät korkeavirtauskanyylin usein NIV:iä paremmin. Mikäli potilaalle päädytään aloittamaan NIV-tuki, on oleellista seurata, että hengitystyö asianmukaisesti vähenee eivätkä hengitystilavuudet nouse liian suuriksi.

Invasiivisessa ventilaatiossa SSC suosittelee yleisesti keuhkoja säästävää ventilaatiostrategiaa. Kertatilavuustavoite 6 ml/kg on osoitettu vähentävän kuolleisuutta 12 ml/kg:aan verrattuna (13). Plateau-paineen tavoitteeksi tulisi asettaa 30 cmH<sub>2</sub>O tai vähemmän. Mikäli relaksaatiota joudutaan käyttämään, SSC suosittelee lihasrelaksanttiboluksia jatkuvan infuusion sijaan. Vaikeassa tai keskivaikeassa ARDS:ssa vähintään 12 tuntia kestänyt vatsa-asento parantaa happeutumista ja keuhkojen komplianssia. Lisäksi vatsa-asento saattaa pienentää kuolleisuutta (14). SSC ehdottaa myös rekrytointimanoöverien käyttöä. PEEP:n suhteen SSC ehdottaa vaikeassa ARDS:ssa ennemmin korkean kuin matalan PEEP:n käyttöä. Sopiva PEEP-taso voidaan titrata esimerkiksi optimaalisen keuhkokomplianssin suhteen, nostamalla PEEPiä kunnes plateau-paine saavuttaa 30 cmH<sub>2</sub>O 6 ml/kg kertatilavuudella tai katsomalla sopiva PEEP eril-

lisestä taulukosta kulloisenkin P/F-suhteen mukaan. Erittäin vaikeassa ARDS:ssa SSC ehdottaa vena-vena-ECMO:n käyttöä, kun tavanomainen hengityslaittehoito on riittämätön. Tieteellinen näyttö ECMO:n hyödystä on kuitenkin varsin rajallinen.

## Antibioottihoito

Antibioottihoito tulee aloittaa välittömästi, kun potilaalla todetaan sepsis, septinen shokki tai kun potilas on hemodynaamisesti epävakaa ja infektio on mahdollinen. Viljelynäytteet tulee ottaa ennen antibiootin aloitusta, mikäli ne eivät viivästyä hoidon aloittamista. Empiirisen antibiootin tulisi olla kyllin laajakirjainen ja sen valinnassa noudatetaan paikallisia ohjeistuksia resistenssitilanteen huomioiden. Mikäli potilaalla on tiedossa riski MRSA-infektiolle, se tulisi alkuvaiheessa kattaa. Kaksoisantibioottihoito tulee aloittaa, mikäli potilaalla on riski MDR-infektiolle. Toisen empiiristä antibiooteista tulisi kattaa gram-negatiiviset bakteerit. Infektoituneet vierasesineet ja verisuonikatetrit tulisi poistaa. Paiseontelot tulee tyhjentää joko dreenein tai kirurgisesti.

Antibioottihoidon kestolle SSC ei suosittele täsmällistä aikaa, vaan sen kesto tulisi arvioida kliinisen tilanteen kehityksen perusteella. Antibioottihoidon lopetuksen arvioissa voidaan käyttää hyväksi PCT-arvon kehitystä kliinisen voiminnan ohella. Antibioottihoitoja ei tulisi perusteetta kuitenkaan pitkittää, vaan kirjon kaventa-

mista tai antibiootin lopettamista tulee arvioida päivittäin.

Mikäli infektio ei vastaa odotetusti annetulle hoidolle, kliinikon tulee osata epäillä myös sieninfektiota. Tämä koskee etenkin tiettyjä riskipotilasryhmiä. Tiedetyt potilasryhmät ovat myös lisääntyneessä riskissä hiiva- ja homeinfektiolle (taulukko 1). Sieni-infektiot ovat tehohoidossa melko yleisiä ja ne ovat usein merkki huonosta ennusteesta. Empiirisen sienilääkityksen aloittaminen tulee olla yksilöllinen huomioiden riskitekijöiden lukumäärä ja painoarvo.

## Muut hoidot

Aikaisempiin hoitosuosituksiin nähden SSC antaa selkeämmän suosituksen glukokortikoi-

Antibioottihoidon kirjon kaventamista tai antibiootin lopettamista tulee arvioida päivittäin.

dien aloituksesta. Septisessä shokissa olevalle potilaalle tulisi aloittaa glukokortikoidi, kun vasopressorin tarve on jatkuva. SSC ehdottaa hydrokortisonia annoksella 200 mg:aa vuorokaudessa joko jatkuvana infuusiona tai neljään annokseen jaettuna. SSC ei ota kantaa, tulisiko akuutin munuaisten vajaatoiminnan hoito toteuttaa jatkuvalla vai intermittoivalla hoitomuodolla. Näyttö aikaisen ja myöhäisen munuaiskorvaushoidon välillä on niin ikään ristiriitaista, eikä niiden välillä ole otettu suosituksissa kantaa.

Mikäli enteraalisen ravitsemuksen aloittamiselle ei ole vasta-aiheita, SSC ehdottaa sen aloittamista aikaisin eli 72 tunnin kuluessa. Ulkusprofylaksia tulisi aloittaa potilaille, joilla on lisääntynyt GI-vuodon riski. Lääkkeellinen laskimotukosprofylaksia tulisi aloittaa pienimolekulaarisella hepariinilla, mikäli vasta-aiheita tälle ei ole. Hyperglykemian hoito insuliinilla tulisi aloittaa, kun verensokeri nousee yli 10 mmol/l tavoitetasolla 8–10 mmol/l. ■

## Viitteet

1. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, ym. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021; 47: 1181–247.
2. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, ym. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med.* 2021; 49: e1063-e1143.
3. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, ym. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Pediatr Crit Care Med.* 2020;21: e52–e106.
4. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, ym. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020; 46: 854–87.
5. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, ym. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016; 315: 801–10.
6. Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A, ym. (2014) Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014; 161: 347–55.
7. Alphonsus CS, Rodseth RN. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. *Anaesthesia* 2014; 69: 777–84.
8. Groenland CNL, Termorshuizen F, Rietdijk WJR, ym. Emergency department to ICU time is associated with hospital mortality: a registry analysis of 14,788 patients from six University Hospitals in The Netherlands. *Crit Care Med.* 2019; 47: 1564–71.
9. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, ym. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1583–93.
10. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, ym. Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 316: 509–18.
11. Russell JA, Walley KR, Singer J, ym. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2008; 358: 877–87.
12. Bhattacharjee S, Soni KD, Maitra S, ym. 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.
13. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, ym. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA* 2012; 308: 1651–9.
14. Guérin C, Reignier J, Richard JC, ym. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013; 368: 2159–68.