



Juha Virman

LL, erikoislääkäri, Tays
Kliininen opettaja, TaY
juha.virman@staff.uta.fi

ONKO ANTIBIOOTTIHOIDON AJOITUKSELLE MITÄÄN VÄLIÄ SEPSIKSEN HOIDOSSA?

► Sepsis on kaikille teho- ja akuut-tihoidossa työskenteleville tuttu elimistön tulehduskellinen vaste infektiin ja se aiheuttaa suurta kuolleisuutta. Sepsiksen hoidon kulmakiviä ovat viime vuoden tammikuussa ilmestyneen käypähoitosuosituksen mukaan asianmukainen nestehoito, tarvittaessa verenkierron ja hengityksen tukeminen sekä mahdollisen infektiopesäkkeen saneeraus ja nopea antibiootin aloitus (tunnin kuluessa vaikeassa sepsiksessä) mikrobinäytteiden oton jälkeen. Myös 2012 julkaistu Surviving Sepsis Campaign (SSC) ohjeistus kehottaa aloittamaan tehokkaan mikrobilääkityksen tunnin kuluessa septiselle sokkipotilaalle tai potilaalle, jolla on vakava sepsis mutta ei vielä septistä sokkia. Lisäksi SCC:n mukaan laajakirjojen antibiootti pitäisi saada aloitettua kolmen tunnin sisällä siitä, kun potilas tulee sairaalaan.

Sterling ja kumppanit selvittivät katsausartikkelissaan ovatko nämä suosituksissa olevat antibioottihoidon aloitusajat merkityksellisiä potilaan kuolleisuuteen. Tutkijat valitsivat 1 123 julkaisun joukosta 11 artikkelia, joista he tekivät analyysit. Poissulkukriteereinä olivat eläinkokeet, katsausartikkelit, immunosuppressiopotilaille tehdyt tutkimukset ja lehtien pääkirjoitukset. Tutkimusasetelmana katsauksessa oli oliko kuolleisuudessa mitään eroa, jos potilaat saivat antibiootin yllämainitun suosituksen mukaan tai jos antibiootin anto myöhästyi suosituksesta.

16 178 potilaan aineistosta yhdysvaltalaiset tutkijat eivät löytäneet tilastollista lisäantynyttä kuolleisuutta potilailla, joiden antibioottihoido aloitettiin kolmen tunnin kulutta verrattuna alle kolmessa tunnissa antibiootin saaneisiin potilaisiin, yhdistetty OR oli 1,16

(95 % CI, 0,92-1,46; $P=0,21$). Tämä potilasjoukko oli homogeeninen ja julkaisuharhaa ei todettu.

Riittävät tiedot analyysien tekoon tunnin sisällä aloitetun antibiootin vaikutuksesta kuolleisuuteen siitä, kun vakava sepsis tai septinen sokki oli havaittu, saatiin 11 307 potilaasta. Tässä ryhmässä kuolleisuuden yhdistetty OR oli 1,46 (95 % CI, 0,89-2,40, $P=0,13$) niillä potilailla, joiden antibiootin aloitus kesti yli tunnin verrattuna tunnin sisällä aloitettuun antibioottiin. Tilastollisesti ei tutkimuksen mukaan näyttäisi olevan eroa, annetaanko antibiootti tunnin sisällä vai viivästykö mikrobihoidon alku tällä hetkellä olevista suosituksista. Tutkittu ryhmä oli kuitenkin tilastollisesti heterogeeninen, mutta julkaisuharhaa ei todettu.

Yhdentoista artikkelin joukosta tutkimusryhmä löysi neljä, jotka sisälsivät tiedot arvioimaan miten mikrobihoidon aloituksen viive tunnin (0-5) välein vaikutti potilaiden selviytymiseen. Tutkijat eivät löytäneet tässäkin aineistossa eroa kuolleisuuteen, vaikka antibiootin aloitus viivästyi yli viisi tuntia verrattuna alle yhdessä tunnissa aloitettuun antibioottihoidoon. Tosin yhdessä näistä julkaisuista selviytyminen huononi tunti tunnilta, mikäli mikrobihoidon aloitus viivästyi.

Tutkimusryhmä löysi 18 potentiaalista artikkelia, joista yhdeksästä löytyi riittävät tiedot meta-analyysiin. Yhdeksästä tutkimuksesta he pyysivät lisäaineistoa, mutta vain kahdesta he saivat tarvittavat tiedot riittäviin analyysiin. Tämän tutkimuksen ulkopuolelle jäi siis seitsemän mahdollisesti hyvää työtä, joiden potilasmäärää ei tässä katsausartikkelissa mainita. Tutkijat myös pohtivat artikkelissa muutamia syitä, miksi antibiootin aloituksen

nopeudella ei todettu vaikutusta potilaiden selviytymiseen. Artikkelissa mietittiin olisiko riittävä nesteresuskitaatio ennen antibioottia hyödyksi ehkäisemään mahdollisesti bakteerien hajoamistuotteiden aiheuttamia hemodynaamisia vasteita. Tutkimusryhmä peräänkuulutti myös, että sa-tunnaistetuissa tutkimuksissa ei ole osoitettu antibioottien aloittamisen ajoituksen vaikutusta ennusteeseen. Potilasjoukko (jossa verrattiin alle tunnin tai yli tunnin aloitettua mikrobihoitoa) oli heterogeeninen, mutta tutkimuksessa ei mainita millään tavalla miten potilaat olivat erilaisia. Voiko olla, että osa potilaista, jotka saivat antibiootin suosituksen mukaan alle tunnissa olivat jo niin huonossa kunnossa, että antibiootin ajoituksella ei todellakaan ollut väliä heidän selviytymisen kannalta? Tutkimuksessa ei myöskään eritelty mitä antibioottia potilaille oli annettu.

Amerikkalaisryhmä kyseenalaisti tutkimuksessa tämänhetkisiä suosituksia antibioottihoidon ajoituksesta sepsispotilaille, koska heidän mielestään tämän hetkisten tutkimusten mukaan oikeaa ajoitusta ei voi määrittellä. Kuitenkaan he eivät kiistä antibioottihoidon merkitystä, vaan mikrobihoito on edelleen yksi sepsispotilaan hoidon kulmakivistä. Antibioottihoido on siis edelleen tärkeä osa sepsispotilaan hoitoa ja luultavasti siitä, että se aloitetaan ripeästi, ei ole ainakaan haittaa potilaalle, kun esimerkiksi nesteresuskitaatio hoidetaan samanaikaisesti asianmukaisella tavalla. ■

Sterling SA, Miller RV, Pryor J, ym. The Impact of Timing of Antibiotics on Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. Crit Care Med 2015; 43: 1907-15.