

Ravijuhendi „Sepsise ja septilise šoki esmane diagnostika ja ravi“ protokoll nr 7

Kuupäev	19. detsember 2017
Koht	Tartu Biomeedikum, Ravila 19, ruum 1038, kell: 12.00-16.00
Osaesid	<p><i>Töörühma liikmed:</i> Joel Starkopf (juht), Agnes Aart, Inga Karu, Merike Rahkema, Eneli Rosin, Keili Kõlves, Kadri Tamme, Katri Kalju</p> <p><i>Sekretariaadi liikmed:</i> Triinu Keskpaik (juht), Ergo Õkva, Liivi Maddison, Simo Saarniit, Piret Mitt</p> <p><i>Metoodikud:</i> Kaja-Triin Laisaar</p>
Puudusid	<p><i>Töörühma liikmed:</i> Pille Märtn</p> <p><i>Sekretariaadi liikmed:</i> Hans-Erik Ehrlich</p> <p><i>Metoodikud:</i> Mare Oder</p>
Juht	Joel Starkopf
Protokollija	Triinu Keskpaik
Päevakord	<p>1. Koosoleku avamine, huvide deklaratsioonide uuendamine, päevakava tutvustus.</p> <p>2. Ravijuhendi soovitude koostamise arutelu</p> <p>1. 5. kliiniline küsimus: <i>Kas sepsise või septilise šokiga patsientide vedelikravis tuleks kasutada korduvaid vedelikubooluseid vs kehakaalule kohandatud infusiooni 3h jooksul?</i> (Liivi Maddison)</p> <p>2. 12. kliiniline küsimus <i>Kas vasopressorit vajavatel (sepsise ja/või) septilise šokiga patsientidel tuleks kasutada ainult noradrenaliini või lisada sinna juurde ka vasopressin?</i> (Ergo Õkva)</p> <p>3. 14. kliiniline küsimus: <i>Kas sepsise või septilise šokiga neutropeenilistel patsientidel tuleks kasutada empiiriliselt 2 antibakteriaalse ravimi kombinatsiooni vs monoteeraapiat?</i> (Piret Mitt)</p> <p>4. 16. kliiniline küsimus: <i>Kas sepsise või septilise šokiga patsientidel tuleks eesmärgiks võtta varajane infektisoonikolde kontroll esimese (12)6 h jooksul vs hiljem?</i> (Simo Saarniit)</p> <p>5. 19. kliiniline küsimus: <i>Kas sepsise või septilise šoki haigete edasise haiglaravi koha otsustamiseks tuleb kasutada skooringsüsteemi vs mitte?</i> (Simo Saarniit)</p> <p>6. Patsiendijuhendi teemad (Eneli Rosin)</p>

	<p>Koosolekul arutatud tõendusmaterjalid ja soovitude kokkuvõtted on leitavad <u>GRADEpro keskkonnast (Sepsise ja septilise šoki ravijuhend 2017).</u></p> <p>3. Koosoleku lõpetamine. Järgmise koosoleku aeg ja koht.</p>
<p>Arutelu põhipunktid, vastuvõetud otsused</p>	<p>Koosolekul osaleb 8 töörühma liiget, kvoorum otsusteks on koos.</p> <p>1. Koosoleku avamine, huvide deklaratsioonid, päevakava tutvustus.</p> <p>Töörühma liikmed ei avaldanud soovi deklaratsioonide täiendamiseks. Ühelgi meeskonna liikmel majanduslike huvide konflikte ei leitud.</p> <p>2 Ravijuhendi soovitude koostamise arutelu</p> <p>1. 5. kliiniline küsimus: <i>Kas sepsise või septilise šokiga patsientide vedelikravis tuleks kasutada korduvaid vedelikubooluseid vs kehakaalule kohandatud infusiooni 3h jooksul?</i> (Liivi Maddison)</p> <p>Arutelu: Infusioonravi on sepsise ja septilise šoki ravi nurgakiviks. Praktilisest aspektist on oluline, kas soovitada infusiooni booluseid või kehakaalule kohandatud infusiooni. Seda eriti haiglaeelsel etapil ja EMO-s.</p> <p>Rahvusvaheliste juhendite soovitused on erinevad. <i>Surviving sepsis campaign</i> soovitab esmaseks vedelikravis kasutada kristalloidlahust 30ml/kg 3h jooksul (tugev soovitus, madal tõenduspõhisus), kuid puudub tõendusmaterjali analüüsi tabel. Juhendis viidatakse kolmele 2014-2015 aastal publitseeritud randomiseeritud-kontrollitud uuringule, kus võrreldi varajast sihipärasest ravi (<i>early goal directed therapy</i>) standard raviga (ProCESS 2014, ARISE 2014, ProMISE 2015) ning 2017 aastal avaldatud metaanalüüsile (PRISM 2017). Kokku hõlmas metaanalüüs 3723 patsienti. Patsiendid viibisid EMO-s (enne randomiseerimist uuringusse) 147 ...170 minutit ning said selle aja jooksul 1912 ...2500ml infusiooni, kehakaalule kohandatult: 22,7...33,0 ml/kg. 90 päeva suremuse, neeruasendusravi vajaduse ega vasopressorite kasutuse osas erinevust ei esinenud. Autorite põhjendus on ka see, et 30ml/kg 3 esimese tunni jooksul annab praktiseerivale spetsialistile väärtuslikku lisaega, et tegeleda sepsise või septilise šokiga patsiendi täpsema diagnostika ning muude probleemide lahendamisega. NICE juhend annab soovituse manustada</p>

	<p>kristalloidlahust 500ml maksimaalselt 15minuti jooksul ning edasi jätkata 500ml boolustena vastavalt vajadusele.</p> <p>Lisatõendusmaterjali päringul leitud 5 madala tõenduse kvaliteediga jälgimisuuringut, millest tegelikult ükski ei käsitle otseselt antud kliinilist küsimust. Uuringutes näidati, et vedelikravi protokoll (500ml/25 min + 250 ml/12,5min + 250 ml/12,5 min) vähendab intensiivravi haigetel suremust (See 2015). Patsiendid, kes said rohkem infusiooni esimese 3h jooksul, jäid rohkem ellu (See 2014). Patsiendid, kellel alustati varem infusioonravi ning kes said rohkem infusiooni esimese 3h jooksul jäid suurema tõenäosusega ellu (Leisman 2016). Varem infusioonravi saanute seas ei leitud vahet ägeda neerukahjustuse osas (Leisman 2016). Rohkem infusiooni saanutel esines neerukahjustust vähem, aga suurenes kardiovaskulaarsüsteemi kõrvaltoimete risk (McIntyre 2007). Standardravi vs protokollipõhine ravi ei vähenda vasopressorite kasutamise aega (Angus 2015).</p> <p>Töörühma arvates jääb <i>Surviving sepsis campaign</i> soovitus 30ml/kg esimese kolme tunni jooksul ebaselgeks. Tõendusmaterjal on kaudne. Antud soovitus rakendamine võib teatud haigetele tähendada üleinfusiooni ning soovimatut efekti (näiteks kopsuturse teke kaasuva kroonilise südamepuudlikkuse või kopsupõletiku korral). Kõhukoopa sepsisega haiged aga on reeglina suurema dehüdratatsioonistmega ning vajavad tavaliselt infusiooni suures koguses. Samuti ei ole enamasti kiirabis ja EMOs infusioonravi pumpasid, seetõttu ei ole ml/kg infusioonravi ordineerimine adekvaatselt teostatav.</p> <p>Arvestades eelnevat ning seda, et booluste manustamine on juba kliinilises praktikas juurdunud, otsustas töörühm soovitada 500ml booluste manustamist. Ravijuhendisse lisatakse ka booluse mõiste - boolus tähendab seda et lahus manustatakse veeni lühikese aja jooksul, tavaliselt 1 kuni 30 minutiga. Töörühm pidas vajalikuks rõhutada, et infusioonraviga tuleb alustada võimalikult varakult pärast sepsise äratundmist st juba haiglaeelselt.</p> <p>OTSUS ravisovovituse sõnastamise kohta:</p> <p>Vedelikravi tuleb alustada kohe pärast sepsise äratundmist isotoonilise kristalloidlahusega 500ml boolusena ning edasi jätkata 500 ml boolustega vastavalt soovitud kiinilisele efektile (tugev positiivne soovitus, teaduslik tõendusmaterjal puudub).</p>
--	---

2. **12. kliiniline küsimus** *Kas vasopressorit vajavatel (sepsise ja/või) septilise šokiga patsientidel tuleks kasutada ainult noradrenaliini või lisada sinna juurde ka vasopressin? (Ergo Ökva)*

Arutelu: Vasopressiin on seni ainuke mitte-katehoolamiini tüüpi kasutusel olev vasopressoorne ravim. Kliinilises praktikas kasutatakse vasopressiini patsientidel, kelle noradrenaliini doos on väga kõrge.

Surviving sepsis campaign ravijuhis soovib kasutada vasopressiini eesmärgiga saavutada soovitud keskmine arteriaalne vererõhk või vähendada noradrenaliini doosi, kuid selle kliiniline kasu jääb ebaselgeks.

Soovituse sõnastamise aluseks on kaks randomiseeritud uuringut, kus ei leitud olulist vahet suremuses, isheemiliste kahjustuste ega arütmiate esinemises noradrenaliin ja noradrenaliin koos vasopressiiniga grupis (Russel 2008, Morelli 2009). Tõenduse tase on keskmine. VASST uuringus (*Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock*, Russel 2008) teostati alagrupi analüüs, kus patsiendid jaotati šoki raskusastme alusel kaheks: kerge vs raske. Klassifikatsiooni aluseks oli noradrenaliini vajadus randomiseerimise hetkel. Kergem šokk: 5-14 µg/min, raskem šokk >15 µg/min. Analüüsi tulemusena leiti, et kergema šoki puhul vähendab vasopressiini lisamine noradrenaliinile suremust.

Töörühm arutas, et tõendusmaterjali alusel ei saa anda soovitus vasopressiini rutiinselt kasutada, samuti võib ravimi kasutamine olla seotud suurema ravikuluga (sekretariaat täpsustab ravimi hinna). Soovituse tugevust töörühma poolt langetatud (tugev negatiivne → nõrk negatiivne) kuna kliinilises praktikas on üksikutel juhtudel osutunud vasopressiini kasutamine efektiivseks, kergema šoki puhul võib vähendada vasopressiini kasutamise suremust ning vasopressiini lisamisel noradrenaliinile doosis 0.01-0.03 U/min ei ole näidatud suuremat kõrvaltoimete tekkimise riski.

OTSUS ravisoovituse sõnastamise kohta:

Septilise šoki ravis noradrenaliinile vasopressiini pigem mitte lisada (nõrk negatiivne soovitus, madal tõendus põhjus).

3. **14. kliiniline küsimus:** *Kas sepsise või septilise šokiga neutropeenilistel patsientidel tuleks kasutada empiirilisel 2*

	<p><i>antibakteriaalse ravimi kombinatsiooni vs monoteeraapiat?</i> (Piret Mitt)</p> <p>Arutelu: Neutropeenia on neutrofiilide absoluutarv $<0,5 \times 10^9/l$ või eeldatavalt väheneb lähiajal $<0,5 \times 10^9/l$ pahaloomulise kasvajaga patsiendil.</p> <p>Kombineeritud antimikroobne ravi on erinevatesse antibiootikumrühmadesse kuuluvate ravimite kombineerimine (nt. laiatoimeline beetalaktaamantibiootikum ja aminoglükosiid või fluorokinoloon), mille eesmärgiks on patogeeni kiirem elimineerimine. Termin ei laiene kliinilistele situatsioonidele, kus ravimite antimikroobset spektrit on vaja laiendada (nt. vankomütsiini või seenevastase preparaadi lisamine beetalaktaamantibiootikumile).</p> <p>Laiendatud toimespektriga antimikroobne ravi on mitme antimikroobse ravimi samaaegne kasutamine toimimaks erinevatele mikroorganismidele (nt kopsupõletiku korral beetalaktaamantibiootikum ja makroliid ja viirusvastane ravim).</p> <p>Sepsise või septilise šokiga neutropeeniliste patsientide suremus on suur kui infektsiooni põhjustab gram-negatiivne mikroorganism. <i>Surviving sepsis campaign</i> juhend ei soovita kombineeritud antimikroobset ravi sepsisega neutropeenilistel patsientidel (tugev soovitus, mõõduka kvaliteediga tõendus). Samas soovitatakse juhendis kombineeritud ravi kõikidele septilise šokiga patsientidele (nõrk soovitus, madala kvaliteediga tõendus). NICE ravijuhend (<i>Neutropenic sepsis: prevention and management of neutropenic sepsis in cancer patients, 2012</i>) ei soovita aminoglükosiidiga kombinatsioonravi, kui pole just patsiendispetsiifilisi või kohalikel mikrobioloogilistel tundlikkustel põhinevaid näidustusi.</p> <p>Sepsise ja septilise šokiga neutropeenilistel patsientidel ei ole tehtud randomiseeritud kliinilisi uuringuid. Tõendusmaterjali on kaasatud eraldi uuringuid nii neutropeenilistel kui ka sepsise/septilise šokiga patsientidel. Soovituse koostamise aluseks on nii rahvusvaheliste ravijuhendite tõendusmaterjali analüüs kui ka lisatõendusmaterjali otsingul leitud uuringud (metaanalüüs ja veel 2 uuringut: Sjövall, Ong, Ripa). Neutropeenia: Süstemaatilises ülevaate ja metaanalüüsi alagrupi uuringus, kus võrreldi sama beetalaktaamantibiootikumi monoteeraapiat ja aminoglükosiidiga kombinatsioonravi, oli kaasatud 11 randomiseeritud uuringut ning 1718 neutropeenilist pahaloomulise kasvajaga patsienti. Metaanalüüsis leiti, et monoteeraapia korral oli statistiliselt mitteoluliselt väiksem suremus (Paul 2013).</p> <p>Sepsis Süstemaatilises ülevaates ja metaanalüüsi alagrupi uuringus, kus võrreldi sama beetalaktaamantibiootikumi monoteeraapiat ja aminoglükosiidiga kombinatsioonravi oli kaasatud 13 randomiseeritud uuringut ning 1431 patsienti, ei leitud erinevust suremuses (Paul 2014). Kumari metaanalüüsis oli sepsisega patsientidel suurem šans surra kombinatsioonravi korral (Kumar 2010).</p>
--	--

	<p>Raske sepsis Süstemaatilises ülevaates ja metaanalüüsis, kuhu oli kaasatud 13 randomiseeritud uuringut ning 2633 patsienti, ei leitud erinevust suremuses (Sjövall 2017).</p> <p>Septiline šokk Nii Kumari jt süstemaatilise ülevaate ja metaanalüüsis alagrupi uuringus, kuhu olid kaasatud 12 vaatlusuuringut, kui ka tõenäosuspõhisel sobitamisanalüüsi uuringus erinevate kombinatsioonravi variantidega näidati kombinatsioonravi korral statistiliselt olulist suremuse vähenemist (Kumar 2010, Kumar 2010). Ripa jt. tõenäosuspõhisel sobitamisanalüüsis ei leitud vahet suremuses kogu grupi tulemuste analüüsil, küll aga 60 neutropeenilisel patsiendil oli statistiliselt oluliselt väiksem 15 ja 30 päeva suremus kombinatsioonravi korral (Ripa 2017). Ong jt. prospektiivses vaatlusuuringus ei esinenud erinevust suremuses patsientidel (Ong 2017).</p> <p>Paul jt metaanalüüsis nii neutropeenilistel pahaloomulise kasvajaga patsientidel kui ka sepsisega patsientidel suurenes stastistiliselt oluliselt kombinatsioonravi korral ravimite nefrotoksilisus (Paul 2013 ja 2014). Ong jt prospektiivses kohortuuringus leiti, et gentamüsiini manustamine septilise šokiga patsientidele põhjustas neerupuudulikkust.</p> <p>Eestis ei ole isoleeritud verekülvidest <i>Acinetobacter sp.</i> ega karbapeneemresistentseid enterobaktereid. Verekülvidest isoleeritud <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 56 tüvel esines multiresistentsus (resistentsus vähemalt kolmele antibiootikumklassile) 2 tüvel (3,6%) aastal 2016 (http://www.terviseamet.ee).</p> <p>Töörühm arutas, et antud küsimust puudutav tõendusmaterjal on kaudne ja mitmeti interpreteeritav. Tõendusmaterjali kvaliteet väga madal kuni keskmine. Kombinatsioonravi eeliseid (sünergism, patogeeni kiirem elimineerimine, väiksem resistentsuse teke) monoterapia ees ei ole veenvalt tõestatud. Samas oleks kombinatsioonravi saavatel patsientidel suurem risk ravimi nefrotoksilisuse tekkeks ning toob kaasa suuremad ravikulud. Kuna ebavõrdsesse sisu võivad jääda patsiendid, kelle infektsiooni on põhjustanud multiresistentne gram-negatiivne tekitaja, kellel võimaldaks empiirilise kombineeritud ravi suurema tõenäosusega toimida patogeeni, siis otsustas töörühm sõnastada ka praktilise soovitus.</p> <p>OTSUSED ravisoovituste sõnastamise kohta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sepsise ja septilise šokiga neutropeenilistel patsientidel kahe antibakteriaalse ravimi kombinatsiooni empiiriliseks raviks pigem mitte kasutada (nõrk negatiivne soovitus, madal tõenduspõhisus).
--	---

- **Praktiline soovitus: Kahe antibakteriaalse ravimi kombinatsioon on neutropeeniaga haigel õigustatud juhul, kui eelnevalt on esinenud infektsioone multiresistentse gram-negatiivse mikroorganismiga.**

4. **16. kliiniline küsimus:** *Kas sepsise või septilise šokiga patsientidel tuleks eesmärgiks võtta varajane infektsioonikolde kontroll esimese (12)6 h jooksul vs hiljem?* (Simo Saarniit)

Arutelu: Kolde kontroll selle võimalikul teostamisel on sepsise ja septilise šoki korral eduka ravi üheks oluliseks aluseks. *Surviving sepsis campaign* soovitab infektsioonkolde lahendada nii kiiresti kui võimalik, 6-12h jooksul.

Randomiseeritud-kontrollitud uuringud puuduvad, soovitus aluseks on retro- ja prospektiivsed jälgimisuuringud. Tõendusmaterjali kvaliteet on seetõttu väga madal või madal. 12 tunni ajapiiri käsitlevad kaks retrospektiivset uuringut, kus näidati, et kolde kontroll >12h oluliselt tõstab nii kolangiidiga septilises šokis patsientide (Karvella 2016) kui ka *V. Vulnificuse* poolt põhjustatud nekrotiseeruva fastsiidiga patsientide suremust (Chao 2013). Kahes prospektiivses jälgimisuuringus on näidatud, et õõnesorgani perforatsiooni korral tõstab iga tund viivitust operatsioonini oluliselt patsientide suremust (Takeo 2014, Buck 2013). Ka teiste kõhukoopa infektsioonide korral on näidatud, et ellujäänutel on aeg kolde kontrollini lühem kui surnutel (Bloos 2014, Rausei 2017).

Töörühm arutas, et on kolde kontrolli aeg erinevate infektsioonide korral erinev (nekrotiseeriv fastsiit vs septiline endokardiit). Seega kindlat ajapiiri seada on keeruline.

OTSUS ravisoovituse sõnastamise kohta:

Kirurgiliselt või perkutaanselt lahendatava infektsioonikolde olemasolul tuleb kolde kontroll saavutada võimalikult kiiresti (tugev postitiivne soovitus, madal tõendus põhisisus).

5. **19. kliiniline küsimus:** *Kas sepsise või septilise šoki haigete edasise haiglaravi koha otsustamiseks tuleb kasutada skooringsüsteemi vs mitte?* (Simo Saarniit)

Arutelu: Infektsiooniga haige käsitlel on õiged ravivõtted ning diagnostika ravi edukuse seisukohalt määrava tähtsusega. Õigete ravivõtete rakendamine on seotud aga patsienti käsitleva arsti oskuste ja teadmistega ning võib varieeruda erialati. On mitmeid erinevaid uuringuid, mis näitavad skooringsüsteemide (kokku üle 100 erineva) või

sümptomikomplektide (qSOFA, SIRS kriteeriumid, NEWS, MEWS jms) võimet ära tunda infektsiooniga haigeid ning ennustada nende suremust või haiglasoleku aega. Ei ole aga selge, kas mõnda konkreetset skooringsüsteemi võiks kasutada haige ravikoha otsustamisel.

Skooringsüsteemid on käsitletud NICE ravijuhendis, kuid eesmärgiks oli leida kriteeriumid, millal peaks patsienti konsulteerima vanemarst või intensiivravi arst. Tõendusmaterjali otsingul leitud uuring, kuhu kaasati 273 haiget infektsiooni + vähemalt 2 SIRSi sümptomi või kriteeriumiga. Näidati suremuse ning ravikulude vähenemist kui raviprotsessi kaasati intensiivravi arst (Silverman 2010).

Töörühm arutas, et tõendusmaterjali puudumise tõttu ei saa anda patsientide ravikoha määramiseks soovitus kasutada kindlat skoori. Erinevaid skoorid on palju ning kirjanduses soovitatud skoorid (nt NEWS, MEWS) ei ole Eestis rutiinselt kasutuses ja teatud. Kasu võiks abi olla skooringsüsteemidel põhinevatest käsitlusalgoritmidest, mis aitaksid leida suurema riskiga patsiendid. Samuti aitaks rutiinne skooringu dokumenteerimine tavaosakondades kiiresti identifitseerida haige üldseisundi halvenemine. Näitena võib tuua Irimaal hematoloogia osakonnas kasutusel oleva süsteemi, kus keemiaravi järgselt tavapalati haigetel öde korduvalt hindab patsiendi seisundit, dokumenteerib skoori ning vajadusel teavitab arsti.

OTSUS ravisoovituse sõnastamise kohta:

Haiglaravi koha otsustamisel ei saa soovitada skooringsüsteemi, juhendada tuleb haige kliinilisest seisundist ning konkreetse haigla ravikorraldusest (nõrk negatiivne soovitus, tõendusmaterjal puudub).

6. Patsiendijuhend (Eneli Rosin)

Arutelu: patsiendijuhendi aluseks võetakse esialgu NICE patsiendijuhend. Oluline, et patsient/sugulased tunneksid ära raske sepsise sümptomid. Juhendi esmane versioon tuleb arutusele 2. veebruari koosolekul.

OTSUS: patsiendijuhendi teemad on:

1. EESSÕNA
2. MIS ON SEPSIS
3. MILLAL PÖÖRDUDA ARSTILE/ KUTSUDA KIIRABI?
4. MILLINE ON RAVI?
5. MIS ON PROGNOOS?
6. KASUTATUD KIRJANDUS



Järgmise koosoleku aeg	Järgmine koosolek toimub Tartus: 2.veebruaril (11.00-15.00). Järgmise aasta koosolekud toimuvad 8.veebruaril 12.00-16.00 ja 15.märtsil 12.00-16.00.
------------------------	--