

Akuta svåra infektioner - initial behandling

Magnus Brink, Infektionskliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Patrik Gille-Johnson, Infektionskliniken, Danderyds sjukhus

Inledning

Historiskt har akuta svåra infektioner varit vanliga och tillhört de dominerande dödsorsakerna i alla åldersgrupper. Genom allmänt förbättrade levnadsförhållanden i kombination med introduktionen av antibiotika och effektiva vacciner skedde under 1900-talet en dramatisk minskning av dödligheten i infektionssjukdomar. Trots dessa stora framsteg är infektioner fortfarande en av de största sjukdomsgrupperna, och under de senaste decennierna har man åter sett en ökning av framför allt allvarliga bakteriella infektioner. Den aktuella ökningen kan förklaras av förändringar i befolkningens ålderssammansättning med allt fler äldre. Även utvecklingen inom olika medicinska områden bidrar, till exempel onkologi, transplantationskirurgi och reumatologi där förbättrad överlevnad och bättre funktionsnivå ofta sker till priset av ett nedsatt infektionsförsvar. Den snabbt växande förekomsten av multiresistenta bakterier är ytterligare en faktor som påverkar infektionsspanoramat och som riskerar att i en nära framtid ställa oss inför stora problem vid behandlingen av bakteriella infektioner.

Den viktigaste påverkbara faktorn för förloppet av en akut svår infektion är tiden till påbörjad adekvat behandling. Det är därför nödvändigt att alla läkare som tjänstgör inom klinisk sjukvård har goda kunskaper om diagnostik och behandling av de vanligaste akuta svåra infektionerna.

Vad är en akut svår infektion?

De vanligaste livshotande infektionstillstånden är sepsis och septisk chock. Pneumoni, med eller utan samtidig sepsis, är en annan stor sjukdomsgrupp som beskrivs närmare i kapitlet om luftvägsinfektioner. Mindre vanliga men allvarliga tillstånd är akut bakteriell meningit och nekrotiserande mjukdelsinfektioner. Herpesencefalit är exempel på en behandlingsbar akut svår virusinfektion och bland protozosjukdomarna är malaria en sjukdom som kräver snabb adekvat handläggning.

Diagnostik av akut svår infektion

De flesta akuta svåra infektioner har ett snabbt förlopp med förhållandevis kort anamnes, timmar till enstaka dagar, samt karaktäriseras av att patienten är uppenbart allvarligt sjuk.

Ibland kan sjukdomsbilden vara mer diffus och svårtolkad. Detta är vanligare vid allvarliga infektioner hos spädbarn och äldre där feber många gånger saknas och risken för fel diagnos därför är större.

Sepsis

Sepsis är ett potentiellt livshotande tillstånd med organsvikt till följd av en akut infektion. En ny internationell konsensusdefinition för sepsis presenterades i februari 2016: Sepsis-3 (1,2) där man tar avstånd från tidigare definitioner.

Definitioner

Tidigare definition

Tidigare definitioner angav sepsis som ett tillstånd med ett systeminflammatoriskt svar (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) utlöst av en infektion. Dessa tidigare definitioner innefattade till stor del även mindre allvarligt sjuka patienter och för att närmare beskriva allvarligare tillstånd användes begreppen svår sepsis och septisk chock.

Ny definition enligt Sepsis-3

I den nuvarande definitionen överges SIRS-begreppet och man definierar nu sepsis som en livshotande organdysfunktion orsakad av ett dysreglerat infektionsförsvar. Härigenom poängteras att sepsis är ett livshotande tillstånd samtidigt som den tidigare beteckningen svår sepsis blir överflödig. Benämningen septisk chock bibehålls för att definiera en undergrupp till sepsis med särskilt dålig prognos till följd av cirkulatoriska, cellulära och metabola störningar.

För att diagnostisera sepsis och septisk chock använder Sepsis-3 kliniska kriterier baserade på analyser av stora patientdatabaser. Organdysfunktion graderas med poängsystemet SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), där en infektionsorsakad ökning med ≥ 2 SOFA-poäng krävs för diagnosen sepsis. Kriterierna för septisk chock innebär i tillägg ett behov av vasopressorbehandling tillsammans med ett förhöjt laktatvärde trots adekvat vätskebehandling.

Eftersom SOFA-systemet främst är anpassat till intensivvårdsbehandling erbjuder Sepsis-3 även ett enkelt screeningverktyg kallat qSOFA (quick SOFA) som lämpar sig för bedömning av patienter med misstänkt infektion inom övriga delar av vården. Även denna mall är utarbetad från stora patientdatabaser. Med qSOFA kontrolleras cirkulation, andning och CNS (centrala nervsystemet) och vid påverkan av minst två av dessa organsystem enligt fastslagna gränsvärden identifieras patienter

med risk för sämre prognos. Det bör dock noteras att qSOFA ännu inte är validerat i prospektiva studier och att en grundläggande klinisk bedömning av eventuell septisk påverkan inte kan begränsas till tre organparametrar.

Sepsiskoderna enligt ICD-10-SE är oförändrade men kopplas nu till de nya diagnostiska kriterierna för sepsis och septisk chock:

R65.1 Sepsis (tidigare svår sepsis) och R57.2 Septisk chock.

Se Faktaruta 1 för närmare beskrivning av qSOFA och de nya sepsisdefinitionerna och Tabell 1 för SOFA-systemets uppbyggnad.

Faktaruta 1. Sepsisdefinitioner (Sepsis-3)

Sepsis

Definition:
Livshotande
organdysfunktion
orsakad av ett
dysreglerat
infektionsförsvar.

Kliniska kriterier:
Infektion med akut
förändring av SOFA
≥ 2 poäng.

Screening utanför
IVA med qSOFA:
≥ 2 av följande:

- Andningsfrekvens
≥ 22/min
- Mental påverkan
- Systoliskt
blodtryck
≤ 100 mmHg

Septisk chock

Definition:
En undergrupp till sepsis med särskilt
omfattande cirkulatoriska, cellulära och
metabola störningar vilka medför en
högre risk för dödlighet än enbart sepsis.

Kliniska kriterier:
Kvarstående hypotension efter adekvat
vätskebehandling med behov av
vasopressor för att uppnå
medelartärtryck ≥ 65 mmHg tillsammans
med p-laktat > 2 mmol/l.

Tabell 1. SOFA-systemet. (Sequential Organ Failure Assessment)

PaO₂, syrets arteriella partialtryck
 FiO₂, fraktion inandad syrgas
 MAP, medelartärtryck
 CNS, centrala nervsystemet
 GCS, Glasgow Coma Scale
 RLS, Reaction Level Scale

Variabel:	SOFA-poäng				
	0	1	2	3	4
Andning: PaO ₂ /FiO ₂ (kPa)	> 53	≤ 53	≤ 40	≤ 27	≤ 13
Koagulation: Trombocyter (10 ⁹ /l)	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Lever: Bilirubin (µmol/l)	< 20	20-32	33-101	102-204	> 204
Kardiovaskulär: Hypotension	MAP ≥ 70 mmHg	MAP < 70 mmHg	Dopamin ≤ 5 ^a Dobutamin ^b	Dopamin > 5 ^a Adrenalin ≤ 0,1 ^a Noradrenalin ≤ 0,1 ^a	Dopamin > 15 ^a Adrenalin > 0,1 ^a Noradrenalin > 0,1 ^a Levosimendan ^b Vasopressin ^b
CNS: GCS-poäng <i>eller</i> RLS-poäng	15 1	13-14 2	10-12 3	6-9 4-5	3-5 6-8
Njure: Kreatinin (µmol/l) <i>eller</i> diures (ml/dygn)	< 110 och ≥ 500	110-170 och ≥ 500	171-299 och ≥ 500	300-440 <i>eller</i> < 500	> 440 <i>eller</i> < 200

a. µg/kg/min
 b. Oavsett dos

Förekomst

Tillförlitlig statistik över förekomsten av sepsis i Sverige saknas, men utifrån internationella data kan man anta att minst 50 000 människor i Sverige årligen drabbas av sepsis eller septisk chock (3). Grovt räknat varierar dödligheten vanligen mellan 10 % och 30 % för sepsis, medan ännu högre siffror rapporteras för septisk chock. Risken att drabbas är högst tidigt och sent i livet. Pediatrisk sepsis är vanligast i nyföddhetsperioden, där för tidigt födda utgör en särskilt utsatt grupp. Efter det första levnadsåret sjunker sepsisincidensen kraftigt, för att åter stiga dramatiskt efter 65 års ålder. Ett ökande antal fall av sepsis har under senare år rapporterats för såväl barn som vuxna, medan en glädjande minskning av dödligheten samtidigt observerats (4, 5, 6, 7, 8).

Den vanligaste orsaken är bakteriella infektioner, men sepsis kan även orsakas av virus, parasiter och svamp. I cirka en tredjedel av fallen går det dock inte att fastställa den orsakande mikroorganismen. Bland de verifierade patogenerna dominerar *E. coli*, *Staphylococcus aureus* och pneumokocker (9, 10). I ny-

föddhetsperioden är även koagulasnegativa stafylokokker och grupp B-streptokocker viktiga agens. Globalt är *Haemophilus influenzae* typ B en vanlig orsak till sepsis och meningit hos barn, men är numer sällsynt i Sverige till följd av allmän vaccination (11).

Pneumoni är den vanligaste underliggande infektionen vid sepsis, följd av buk- och urinvägsinfektioner hos vuxna och primär bakteremi hos barn (7, 8, 12, 13).

Klinisk bild

Sepsis och septisk chock är akuta, livshotande tillstånd där tidig upptäckt och behandling är avgörande för utgången (14). Symtombilden varierar kraftigt och tillförlitliga diagnostiska biomarkörer saknas, samtidigt som odlingssvar inte finns tillgängliga i akutskedet. Den preliminära diagnosen måste därför vila på en kombination av anamnes, påverkade vitalparametrar samt biokemiska avvikelser. Den ställer höga krav på klinikers medvetenhet om tillståndet.

Typfallet kan sägas vara en patient som insjuknar med feber, frossa, påverkat allmäntillstånd, takykardi och takypné med leukocytos och stegrad CRP (C-reaktivt protein, "snabbsänka"). Förekomsten av feber leder ofta till infektionsmisstanke och ett korrekt omhändertagande, men många patienter har inte feber när de väl uppsöker vården och en del, framför allt åldringar och nyfödda, reagerar inte med feber överhuvudtaget. Den ökande andelen patienter med nedsatt immunförsvar till följd av medicinska behandlingar (kortikosteroider, TNF-hämmare, cytostatika etc.) har ofta ett ofullständigt systeminflammatoriskt svar med dämpad symtombild, som likväl snabbt kan eskalera till en septisk chock. I Tabell 2 listas vanliga systeminflammatoriska symtom och fynd vid sepsis som bör föranleda misstanke om diagnosen.

Hos spädbarn kan symtomen vara mycket vaga och den kliniska misstanken får ibland grundas enbart på ospecifika avvikelser från en tidigare normal trend. I denna grupp är lågt blodtryck ovanligt och uppträder först i ett mycket framskridet stadium (11). Se även Faktaruta 2 för pediatrik septisk chock.

Bland kritiskt sjuka sepsispatienter har ofta en felbedömning tidigare i vårdkedjan försenat diagnos och behandling. I Faktaruta 3 beskrivs faktorer som kan leda till diagnostiska felslut.

Tabell 2. Sepsis – symtom, kliniska fynd och laboratoriefynd

Vanliga symtom och sökorsaker vid sepsis

- Feber/frossa
- Dyspné
- Illamående, kräkning, diarré
- Mental påverkan
- Muskelsvaghet
- Smärttillstånd - huvudvärk, led- och muskelsmärta, men även svår lokal smärta
- Irritabilitet (vanligt hos småbarn)

Vanliga kliniska fynd vid sepsis

- Onormal temperatur, > 38 °C eller < 36 °C. Hypotermi är ett allvarligt tecken.
- Takykardi^a: > 90 slag/minut.
- Takypné^a: > 20 andetag/minut, > 25 andetag/minut är ett allvarligt tecken.
- Sänkt syrgassaturation < 95 %.
- Hypotoni, systoliskt blodtryck < 100 mmHg.
- Mental påverkan - desorientering, motorisk oro, sänkt medvetande, hos småbarn även irritabilitet, lealöshet.
- Minskad urinproduktion < 0,5 ml/kg/timme.
- Förlängd kapillär återfyllnad eller marmorering.

Vanliga laboratoriefynd vid sepsis

- Onormalt antal vita blodkroppar, LPK > 12x10⁹/l eller < 4x10⁹/l
- Förhöjt CRP och/eller prokalcitonin
- Kreatininstegring
- Koagulationspåverkan med sänkt TPK och/eller förhöjt INR och APTT
- Förhöjt blodsocker

Blodgasparametrar

- Förhöjt laktat
- Arteriell hypoxemi
- Arteriell hypokapni, p_aCO₂ < 4,3 kPa
- Base Excess < -5 mmol/l

^a För barn gäller > 2 standarddeviationer för åldern

Faktaruta 2. Pediatrisk septisk chock**Kall chock**

Den vanligaste bilden hos mindre barn.

Karaktäriseras av:

- Kall periferi och förlängd kapillär återfyllnad > 3 sekunder på grund av vasokonstriktion
- Bibehållet eller förhöjt blodtryck
- Svaga perifera pulsar
- Ofta bradykardi hos nyfödda/spådbarn

Varm chock

Vanligare hos äldre barn och vid nosokomial infektion.

Hög hjärtminutvolym.

Karaktäriseras av:

- Varm periferi på grund av vasoplegi
- Kraftiga perifera pulsar
- Takykardi

Faktaruta 3. Tänk på detta för att inte missa en sepsis!

- Feber förekommer inte alltid vid allvarliga infektioner
- CRP kan vara lågt tidigt i förloppet
- Takypné är ett tidigt svikttecken, varför andningsfrekvensen alltid ska kontrolleras oavsett saturation
- Diarréer och kräkningar är vanliga, kan misstolkas som gastroenterit
- Mental påverkan vid sepsis kan misstolkas som stroke
- Diffusa eller lokala smärttillstånd, till exempel buksmärter, är vanliga och kan vara det patienten söker för
- Fallskador eller "funnen på golvet" kan bero på sepsis, särskilt hos äldre
- Influensasymtom utan hosta/luftvägssymtom bör inte misstolkas som influensa
- Influensa kan övergå i sekundär bakteriell pneumoni

Faktaruta 4. Tillstånd med ökad risk för allvarliga infektioner

- Hög (> 65 år) eller låg ålder (nyfödda/prematurer)
- Immunhämmande sjukdom, till exempel diabetes, blodsjukdom, malignitet, obehandlad HIV, medfödd immunbrist
- Immunhämmande behandling, till exempel kortikosteroider, TNF-hämmare, cytostatika eller medicinering efter transplantation
- Aspleni
- Förekomst av infarter, till exempel central venkateter, nefrostomikateter, urinkateter
- Förekomst av protes/implantat, till exempel mekanisk hjärtklaff
- Missbruk
- Kronisk organsvikt
- Nyligen genomgången operation eller annan åtgärd med risk för hud- eller slemhinneskada, till exempel prostatabiopsi eller tandingrepp

Diagnostik*Riktad anamnes och status*

Anamnesen är viktig och rymmer ofta diagnostiska ledtrådar som annars kan förbises.

- Även om patienten är afebril vid sjukvårdskontakten har ofta feber och/eller frossa funnits i ett tidigare skede. Frossa (ofrivilliga skälvnningar) är vanligare vid allvarliga infektioner än vid mer godartade febertillstånd.
- Har patienten haft ett eller flera av de övriga systeminflammatoriska symtom som beskrivs i Tabell 2?
- Har patienten ett försvagat immunförsvar till följd av sjukdom eller läkemedelsbehandling? Finns andra faktorer som gör patienten mer mottaglig för infektioner? Se Faktaruta 4 för exempel.
- Har patienten nyligen vårdats på sjukhus/institution? I så fall måste hänsyn tas till en förändrad bakterieflora hos patienten.
- Har patienten nyligen genomgått kirurgi eller annat ingrepp?
- Har patienten nyligen genomgått antibiotikabehandling? Vilket preparat?
- Är patienten bärare av resistenta bakterier?
- Har patienten nyligen vistats utomlands? Hänsyn bör tas till resmålens infektionspanorama och risken för antibiotikaresistenta bakterier.

Ett komplett status som inkluderar vitalparametrar ger en uppfattning om sjukdomsgrad och möjligt infektionsfokus. Vid möjlig sepsis bör man även tänka på följande:

- Uppvisar patienten ett eller flera av de fynd som beskrivs i Tabell 2?
- Klä av patienten! Undersök huden med avseende på eventuella sår, stickmärken, erytem, exantem, petechier, perifer temperatur/cyanos, kapillär återfyllnad eller marmorering (debuterar ofta över knäskålen).
- Mun och svalg bör undersökas. Tandstatus? Tonsillstatus? Intorkade slemhinnor?
- Känt hjärtklaffel eller nytilkomna kardiella blåsljud kan ge misstanke om endokardit.
- Kontrollera nackstyvhet om patienten är mentalt påverkad eller om meningitmisstanke föreligger. Frånvaro av nackstyvhet utesluter dock inte meningit.
- Följ upp lokala symtom med noggrant lokalt status.

Provtagning och undersökningar

Inledande provtagning syftar till att bedöma sjukdomens svårighetsgrad, identifiera orsakande agens och fastställa infektionsfokus.

- Blodgas med laktat. Ett förhöjt laktatvärde är kopplat till hypoperfusion och ökad dödlighet (15, 16).
- Blododlingar (aerobt + anaerobt) x 2, helst från olika stickställen. Vid eventuell central infart dras ena

odlingen därifrån. Blodmängd ska för vuxna vara 10 ml/flaska, för små barn 0,5–4 ml i en pediatrik flaska. Efter blododling kan antibiotika ges.

Övriga akutprover. Kem. lab:

- CRP och eventuellt procalcitonin (PCT).
CRP stiger i allmänhet kraftigt inom 24–48 timmar vid bakteriell sepsis, men kan även spegla isolerade infektioner, exempelvis abscesser, på liknande sätt. PCT stiger ofta kraftigt inom 6–24 timmar vid bakteriella infektioner med systempåverkan, som bakteremi eller sepsis.
- Blodstatus: Hb, LPK, EVF, TPK
- Na, K, kreatin
- PK/INR, APTT
- Bilirubin, ALP, ALAT
- Blodsocker

Övrig laboratoriediagnostik. Mikrobiologi (får inte fördröja insättning av antibiotika):

- Urinsticka + urinodling
- Odlar från misstänkt fokus, eventuellt via punktion (cerebrospinalvätska, ascites etc.). Sputumodling är överlägsen nasofarynxodling för mikrobiologisk diagnos vid nedre luftvägsinfektion.
- Överväg riktade snabbtester för till exempel influensa, pneumokock- och legionellaantigen i urin och grupp A-streptokock i svalg eller vävnadsvätska.

Radiologiska undersökningar är ofta nödvändiga för att fastställa underliggande infektionsfokus och möjliggöra eventuell dränering snarast (16). Innan patienten är stabiliserad måste dock nyttan vägas mot riskerna.

Behandling

En allmänpåverkad patient med misstänkt sepsis ska snarast till sjukhus för fortsatt omhändertagande. Patienter med respiratorisk och/eller cirkulatorisk påverkan bör transporteras i ambulans och under transporten behandlas med syrgas och intravenös vätska. Om transporttiden förväntas överstiga en timme bör om möjligt även antibiotikabehandling inledas. Se Faktaruta 5 för prehospitalt omhändertagande.

Faktaruta 5. Prehospitalt omhändertagande

Patient som söker för eller uppvisar symptom/fynd beskrivna i Tabell 2 eller på annat sätt inger misstanke om en pågående allvarlig infektion skall bedömas som en misstänkt sepsis:

- Kontrollera andningsfrekvens, blodtryck och mental påverkan enligt qSOFA, se Faktaruta 1
 - Obs! Avsaknad av qSOFA-kriterier utesluter inte sepsis
- Kontrollera syrgassaturation via pulsoximeter: < 92 %?
- Kontrollera hjärtfrekvens: > 130?
- Kontrollera CRP, LPK och glukos om patientnära analyser är tillgängliga och det övriga omhändertagandet inte riskerar att försenas

Vid respiratorisk och/eller cirkulatorisk påverkan:

- Beställ ambulans prio 1, ange misstänkt sepsis
- Ge syrgas med målsaturation ≥ 93 %
- Sätt intravenös infart och påbörja vätskebehandling med Ringer-acetat
- Kontakta mottagande akutmottagning och rapportera patienten

Om transporttiden överstiger en timme bör den prehospitala enheten ha möjlighet till blododling och inledande antibiotikabehandling.

Initialt omhändertagande på sjukhus – patient med respiratorisk och/eller cirkulatorisk påverkan

Ge syrgas:

- 2–3 liter via näsgrimpa vid saturation 91–95 %.
- Vid lägre saturation ges 5–15 liter via ansiktsmask. Ansiktsmask rekommenderas även för små barn.

Sätt perifera infarter och påbörja infusion av vätskebolus:

- Till vuxen patient ges 500 - 1000 ml Ringer-acetat på ≤ 30 minuter.
- Till barn ges upp till 20 ml/kg Ringer-acetat på ≤ 10 minuter via intravenös eller intraosseös infart. Behandlingen upprepas vid otillräckligt svar. Nyttillkomna pulmonella rassel och hepatomegali indikerar övervätskning.

Sätt urinkateter och följ timdiures.

Anslut om möjligt patienten till apparatur för kontinuerlig övervakning av vitalparametrar. Alternativt påbörjas täta kontroller av respiratoriska och cirkulatoriska parametrar, se Faktaruta 6.

Antibiotikabehandling

Snabbt insatt adekvat antibiotika är avgörande för framgångsrik sepsisbehandling och bör ges inom en timme efter ankomst till sjukhus (14).

Vid sepsis/septisk chock måste den initiala behandlingen vara tillräckligt bred för att täcka alla patogener som framstår som sannolika efter en första undersökning av patienten. Rekommendationer för initial antibiotikabehandling framgår av Terapirekommendation 1 – Inledande antibiotikabehandling vid sepsis/septisk chock.

- Om patienten nyligen antibiotikabehandlats, bör behandling inledas med ett alternativt preparat på grund

av risk för resistens eller otillräcklig effekt.

- Vid svårigheter i antibiotikavalet rekommenderas diskussion med infektionsspecialist oavsett tidpunkt på dygnet.
- När odlingsvar eller resultat från andra prover och undersökningar ringat in infektionsorsaken bör ett skifte till smalare antibiotikabehandling ske för att undvika onödig resistensutveckling.

Terapirekommendation 1. Inledande antibiotikabehandling vid sepsis/septisk chock

Förslag på inledande antibiotikabehandling vid sepsis/septisk chock med utgångspunkt från misstänkt fokus. Preparatval kan behöva modifieras för patienter med nedsatt immunförsvar samt vid ökad risk för infektion med multiresistenta bakterier.

Vid septisk chock har patienter en ökad distributionsvolym för vattenlösliga antibiotika. För att snabbt uppnå terapeutiska antibiotikakoncentrationer bör man därför ge en extra dos av betalaktamantibiotika (penicilliner, cefalosporiner och karbapenemer) mellan första och andra ordinarie dos.

Misstänkt infektionsfokus	Vanliga bakterier	Antibiotikaval	Dosering vuxna	Dosering barn > 1 år
Samhällsförvärd svår pneumoni	Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Legionella pneumophila, Staphylococcus aureus	cefotaxim + erytromycin + <i>eventuellt</i> tobramycin <i>eller</i> gentamicin ^b	2 g x 3 1 g x 3 5–7 mg/kg	60 mg/kg x 3 10 mg/kg x 4 5–7 mg/kg
		<i>alternativt</i> bensylpenicillin + moxifloxacin <i>eller</i> levofloxacin	3 g x 4 400 mg x 1 750 mg x 1	<i>Barn ges normalt ej moxifloxacin/ levofloxacin</i>
Urinvägar, okomplicerad	Enterobacteriaceae ^a	cefotaxim + tobramycin <i>eller</i> gentamicin ^b	2 g x 3 5–7 mg/kg	60 mg/kg x 3 5–7 mg/kg
Urinvägar, komplicerad (avflödes hinder eller KAD)	Enterobacteriaceae, enterokocker, Pseudomonas aeruginosa	piperacillin-tazobactam + tobramycin <i>eller</i> gentamicin ^b	4 g x 4 5–7 mg/kg	100 mg/kg x 3 5–7 mg/kg
		<i>alternativt</i> karbapenem ^c + tobramycin <i>eller</i> gentamicin ^b	1 g x 3-4 5–7 mg/kg	25 mg/kg x 3 5–7 mg/kg
Buk	Enterobacteriaceae, enterokocker, anaerober	piperacillin-tazobactam + tobramycin <i>eller</i> gentamicin ^b	4 g x 4 5–7 mg/kg	100 mg/kg x 3 5–7 mg/kg
		<i>alternativt</i> karbapenem ^c + tobramycin <i>eller</i> gentamicin ^b	1 g x 3-4 5–7 mg/kg	25 mg/kg x 3 5–7 mg/kg
Neutropen feber	Streptokocker, Staphylococcus aureus, enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa	karbapenem ^c + tobramycin <i>eller</i> gentamicin ^b	1 g x 3-4 5–7 mg/kg	25 mg/kg x 3 5–7 mg/kg
Endokardit	Staphylococcus aureus	kloxacillin + tobramycin <i>eller</i> gentamicin	3 g x 4 5–7 mg/kg	50 mg/kg x 4 5–7 mg/kg
		<i>alternativt</i>		

		cefotaxim + tobramycin eller gentamicin	2 g x 3 5–7 mg/kg	60 mg/kg x 3 5–7 mg/kg
Okänt fokus	Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, Staphylococcus aureus, enterobacteriaceae m.fl.	piperacillin-tazobactam + tobramycin eller gentamicin ^b	4 g x 4 5–7 mg/kg	100 mg/kg x 3 5–7 mg/kg
		<i>alternativt</i>		
		cefotaxim + tobramycin eller gentamicin ^b	2 g x 3 5–7 mg/kg	60 mg/kg x 3 5–7 mg/kg
Neonatal sepsis			Dosering^d	
< 72 h efter partus	Grupp B-streptokocker, enterobacteriaceae	bensylpenicillin + tobramycin eller gentamicin	50-100 mg/kg x 3-4 ^f 5 mg/kg var 24-36:e tim ^f	
> 72 h efter partus	Som ovan + KNS ^e med flera	cefotaxim + tobramycin eller gentamicin	50 mg/kg x 2-3 ^f 5 mg/kg var 24-36:e tim ^f	

a. Enterobacteriaceae innefattar bl.a. Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae och Proteus mirabilis.

b. Vid känt bärarskap eller riskfaktor (nyligen vistats i högendemiskt område) för ESBL (Extended Spectrum Beta-Lactamase) ges istället amikacin i dosering 25–30 mg/kg.

c. Med karbapenemer avses här meropenem eller imipenem och cilastatin för vuxen, för barn avses meropenem.

d. Gäller för gestationsålder ≥ 33 veckor vid partus.

e. Koagulasnegativa stafylokocker.

f. Dosering beroende av vikt och ålder. Rådgör med specialist.

Principer för dosering av vanliga antibiotika vid sepsis och septisk chock

På grund av de fysiologiska förändringar som sker vid sepsis (kapillärläckage och expansion av extracellulärvätskan) är distributionsvolymen för vattenlösliga läkemedel ofta kraftigt förhöjd, vilket påverkar doseringen vid empirisk behandling med aminoglykosider och betalaktamantibiotika (penicilliner, cefalosporiner och karbapenemer).

Aminoglykosider har en snabb dosberoende baktericid effekt, vilket eftersträvas vid sepsis. Därför rekommenderas att samtliga patienter med septisk chock eller hotande septisk chock får en hög engångsdos av en aminoglykosid. Genom att endast en dos aminoglykosid ges minimeras risken för dess toxiska biverkningar. Som tillägg påbörjas fortlöpande behandling med annat lämpligt preparat, vanligen ett betalaktamantibiotikum, se Terapirekommendation 1 – Inledande antibiotikabehandling vid sepsis/septisk chock.

Till skillnad från aminoglykosidernas koncentrationsberoende avdödning är den antibakteriella effekten av betalaktamantibiotika beroende av tiden över MIC (minimum inhibitory concentration), vilket gör att dessa läkemedel, som vanligen har en kort halveringstid, måste doseras ofta för att uppnå adekvata

koncentrationer. Ett teoretiskt tilltalande alternativ till intermittent dosering vore att ge läkemedlet som kontinuerlig infusion för att säkerställa erforderliga koncentrationer över MIC (17). Detta har prövats i ett flertal randomiserade studier, men sammanfattningsvis har några fördelar med detta förfarande inte kunnat påvisas (18, 19, 20). Vid septisk chock rekommenderas i stället att en extra dos av betalaktamantibiotika ges efter halva dosintervallet mellan första och andra dosen. Detta gäller även om patienten har en dålig diures och/eller stegrat kreatininvärde.

Åtgärdande av infektionsfokus

Vissa infektioner, till exempel abscesser och empyem, kräver dränering eller kirurgi för framgångsrik behandling. Detta bör ske så fort patientens tillstånd stabiliserats (16).

Övervakning och uppföljning

Målet med den initiala behandlingen är att snabbt stabilisera vitala fysiologiska funktioner. Om så inte sker krävs vårdinsatser som vanligen endast kan ges på intensiv- eller intermediärvårdsavdelningar. Vitalparametrar ska därför följas aktivt tills patienten är varaktigt stabiliserad.

Den första kontrollen av vitalparametrar efter påbörjad behandling bör ske senast då initial vätskebolus gått in. Målet inom en timme efter inledd behandling är ett systoliskt blodtryck > 90 mmHg och en syrgassaturation > 93 %. Vid uppfyllda mål kan fortsatta kontroller vanligen tas en gång per timme, annars behövs tätare kontroller för att övervaka utvecklingen och kunna ta ställning till behovet av intensivvårdskontakt. Se Faktaruta 6 för vitalparametrar som bör följas.

Faktaruta 6. Vitalparametrar som bör följas vid misstänkt sepsis

Cirkulation

- Blodtryck
- Hjärtfrekvens

Andning

- Andningsfrekvens
- Syrgassaturation

Centrala nervsystemet

- Orientering
- Medvetandegrad

Njurfunktion

- Urinproduktion

Efter 3–6 timmar bör en utvärdering alltid ske och då kontrolleras åter laktat. Vid tidigare laktatstegring är målet en sjunkande nivå, samtidigt som en normalisering av urinproduktionen (> 0,5 ml/kg/timme) bör ha uppnåtts. Om dessa mål inte nåtts eller om försämring inträtt bör fortsatt handläggning diskuteras med intensivvårdsläkare. I Faktaruta 7 redovisas de patofysiologiska fynd som bör föranleda intensivvårdskontakt.

Faktaruta 7. När ska intensivvårdsläkare kontaktas?

- Vid systoliskt blodtryck < 90 mmHg efter vätskebolus 30 ml/kg.
- Vid saturation < 90 % och/eller andningsfrekvens > 30/min vid 15 liter O₂ på mask.
För barn gäller > 2 standarddeviationer för åldern.
- Oförändrat högt (> 3 mmol/l) eller stigande laktat eller oförändrad eller ökande metabol acidosis (BE < -5 mmol/l) efter vätskebolus 30 ml/kg.
- Kvarstående oliguri (< 0,5 ml/kg/timme) trots vätskebolus.
- Grav koagulopati.
- Sjunkande medvetandegrad.

Ytterligare fakta

En mer komplett beskrivning av handläggningen av patienter med sepsis och septisk chock återfinns i Svenska Infektionsläkarföreningens evidensbaserade vårdprogram för sepsis och septisk chock.

För en närmare beskrivning av behandling vid neonatal sepsis hänvisas till Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation för neonatal sepsis från 2013.

Meningit och encefalit

Akut bakteriell meningit (ABM) är en ovanlig sjukdom som i Sverige årligen drabbar drygt hundra vuxna individer. Även bland barn är sjukdomen sällsynt och incidensen sjönk dramatiskt efter att man 1993–1994 införde allmän barnvaccination mot *Haemophilus influenzae* typ B. Pneumokocker är den dominerande bakterien i alla åldersgrupper efter nyföddhetsperioden och bland vuxna återfinns pneumokocker i drygt hälften av fallen. Efter införandet av pneumokockvaccin i barnvaccinationsprogrammet 2009 har man påvisat minskad förekomst av invasiva pneumokockinfektioner, däribland meningit, inom de vaccinerade åldersgrupperna.

Meningokocker är den näst vanligaste bakterien vid ABM i Sverige och återfinns i drygt 10 % av fallen. Förekomsten är högst bland tonåringar och unga vuxna men meningokockmeningit kan uppträda i alla åldrar. *Listeria monocytogenes* förekommer framför allt bland äldre individer och hos personer med nedsatt immunförsvar. Inom dessa grupper ses också en högre förekomst av andra ovanliga agens, exempelvis *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* och gramnegativa tarmbakterier. Tuberkulös meningit är i Sverige ett ovanligt sjukdomstillstånd med färre än tio diagnostiserade fall per år. De flesta fall av tuberkulös meningit drabbar invandrare från länder med hög tuberkulosförekomst.

Viral meningit är cirka tio gånger vanligare än ABM och är en mer godartad sjukdom. Vanligaste agens är enterovirus, herpes simplexvirus (HSV) typ 2, och varicella zostervirus (VZV).

Virusencefalit är ett allvarigare tillstånd som årligen drabbar ett par hundra personer. Fästingburen virusencefalit (tick-borne encephalitis - TBE) har under de senaste årtiondena etablerat sig i den södra halvan av Sverige och är med 150–200 fall per år numer vanligaste agens vid viral encefalit. Encefalit orsakad av herpes (HSV typ 1) drabbar årligen 20–40 personer. I enstaka fall kan encefalit orsakas även av virus som företrädesvis förknippas med meningit.

Klinisk bild

Meningit

Insjuknandet i ABM är ofta dramatiskt med en sjukdomsprogress som i typfallet utvecklas under loppet av några timmar eller som högst upp till ett dygn. I cirka hälften av fallen är meningitinsjuknandet sekundärt till andra infektioner, vanligen sinuit, mediaotit eller pneumoni. Meningit under nyföddhetsperioden har ett annat kliniskt förlopp och kräver särskild handläggning och berörs därför inte i denna text.

Den klassiska triaden med feber, vakenhetssänkning och nackstyvhet förekommer endast i hälften av fallen medan minst två av symtomen feber, huvudvärk, nackstyvhet eller medvetandepåverkan ses hos 95 % av de vuxna individerna med ABM (21). Illamående och kräkningar förekommer hos flertalet patienter med ABM.

Vid tuberkulös meningit saknas ofta klassiska meningittecken som feber och nackstyvhet och sjukdomsdebuten kan vara smygande och utvecklas under loppet av flera veckor med personlighetsförändring, apati och så småningom huvudvärk och kräkningar.

Viral meningit har en lindrigare symtombild än ABM med bättre allmäntillstånd och opåverkad medvetandenivå.

Encefalit

Det kliniska förloppet vid TBE är vanligen bifasiskt där den första fasen uppträder en till fyra veckor efter infektionstillfället och präglas av feber och muskelvärk som spontant klingar av efter några dagar. Omkring en vecka senare debuterar den encefalitiska fasen med feber och olika grader av CNS-påverkan med ataxi och tremor, kognitiv påverkan och ibland pareser.

Symtombilden vid herpesencefalit karaktäriseras av feber, huvudvärk samt varierande grad av generella och fokala CNS-symtom som förvirring, dysfasi, personlighetsförändring, kramper och pareser. Sjukdomsutvecklingen sker i typfallet något långsammare än vid ABM och präglas oftare av fokalneurologiska manifestationer men det är sällan möjligt att enbart med ledning av den kliniska bilden säkert skilja herpesencefalit från ABM.

Diagnostik

För att diagnostisera ABM och viral encefalit krävs analys av cerebrospinalvätska, som normalt erhålls via lumbalpunktion. Det har tidigare funnits en utbredd oro för att lumbalpunktion genom påverkan på tryckförhållanden i CNS skulle kunna orsaka cerebral inklämning. I en aktuell översiktsartikel tonas denna risk ned och man framhåller vikten av att i flertalet fall av misstänkta CNS-infektioner genomföra ofördröjd lumbalpunktion (22). Under vissa definierade omständigheter bör dock lumbalpunktion undvikas eller senareläggas:

- Vid fokala neurologiska bortfall. Sådana symtom kan förekomma vid ABM eller encefalit men kan också vara sekundära till en fokal expansiv process så som hjärnabscess, tumör eller blödning. Vid fokal process kan lumbalpunktion medföra massförskjutning och risk för cerebral inklämning. Fokala neurologiska symtom utgör indikation för akut datortomografi (DT) av hjärnan. Om DT inte påvisar fokal process utgör fokala

neurologiska symtom inte kontraindikation mot lumbalpunktion.

Grumlig likvor talar entydigt för ABM men klar likvor utesluter inte bakteriell meningit. Förhöjt likvortryck (≥ 20 cm H₂O) talar för ABM men kan även förekomma vid till exempel herpesencefalit.

Kemiska likvoranalyser

Vid misstanke om meningit eller encefalit ska likvorproverna omfatta cellräkning, albumin, laktat och glukos med bestämning av likvor-plasma kvot. Se Faktaruta 8 för typiska nivåer. Vid meningit orsakad av Listeria ses ofta en övertikt av mononukleära celler. Detsamma gäller för tuberkulös meningit som också oftast utmärker sig genom mycket hög albuminhalt i likvor, i typfallet flera gram per liter.

Faktaruta 8. Typiska nivåer för kemiska likvoranalyser vid akut bakteriell meningit respektive viral meningit/encefalit

Analys	Akut bakteriell meningit ^a	Viral meningit/encefalit ^a
Grumlig likvor?	oftast grumlig	aldrig grumlig
Likvortryck (cm H ₂ O)	oftast ≥ 20	oftast < 20
Leukocyter ($\times 10^6/l$)	> 500	< 500
Polymorfkärniga vs. mononukleära leukocyter	polydominans	monodominans
Glukos (mmol/l)	< 2	> 2
Glukoskvot (likvor/plasma)	$\leq 0,4$	$> 0,4$
Albumin (mg/l)	> 1000	< 1000
Laktat (mmol/l)	$\geq 3,5$	$< 3,5$

^a Värdena anger endast *typiska* nivåer/koncentrationer. Det förekommer exempelvis oväntat låga celltal i vissa fall av ABM och vid lumbalpunktion ett par dagar efter påbörjad antibiotikabehandling mot ABM ses ofta en "viral" likvorprofil.

Mikrobiologiska analyser

Vid ABM-misstanke tas odlingar från likvor, blod och nasofarynx. Bakterie-PCR på likvor (16srRNA eller multiplex) har högre sensitivitet än odling men ger inte besked om bakteriens resistensmönster.

Vanligaste agens vid viral meningit och encefalit (enterovirus, VZV samt HSV typ 1 och 2) kan påvisas med PCR i likvor. PCR-test för HSV-1 kan vara negativ de första dagarna vid herpesencefalit varför lumbalpunktion med PCR bör upprepas om misstanke kvarstår.

TBE diagnostiseras genom påvisande av antikroppar i serum.

Radiologiska undersökningar

Datortomografi (DT) eller magnetresonanstomografi (MR) görs i akutskedet främst vid differentialdiagnostiska överväganden om hjärnabscess eller annan fokal intrakraniell process, samt vid misstanke om herpesencefalit. I dessa fall ska den första dosen av adekvat antimikrobiell terapi samt kortikosteroider ges innan den radiologiska undersökningen genomförs!

Antibiotikabehandling

Antibiotikabehandlingen måste startas utan fördröjning. På akutmottagningar innebär detta att behandlingen bör ha påbörjats senast en timme efter patientens ankomst. Om ABM misstänks på vårdcentral eller under ambulanstransport och transporttiden beräknas överskrida en timme bör antibiotikabehandlingen om möjligt påbörjas på plats. Se i övrigt Faktaruta 11 för handläggning inom primärvården.

På grund av försvårad läkemedelstransport över blod-likvorbarriären måste man vid ABM ge antibiotika i höga doser. För förslag till antibiotikaval samt dosering se Terapirekommendation 2 - Förslag till intravenös antibiotikabehandling vid akut bakteriell meningit.

Tilläggsbehandling med kortikosteroider vid ABM motverkar tendensen till hjärnsvullnad och har visats sänka dödligheten och minska förekomsten av neurologiska resttillstånd (23). Steroidbehandlingen (intravenös) ska påbörjas samtidigt med antibiotikabehandlingen. Ge betametason 0,12 mg/kg kroppsvikt 4 gånger/dygn i 4 dygn. Maximalt ges 8 mg/dos.

Faktaruta 9. Handläggning av misstänkt akut bakteriell meningit/viral encefalit inom primärvården

Symtom och tecken vid allvarlig akut CNS-infektion

- Som regel kort sjukdomsanamnes vid bakteriell meningit (timmar - någon dag), längre vid viral encefalit (dagar), hjärnabscess (dagar-veckor) och tuberkulös meningit (veckor)
- Feber, huvudvärk, illamående/kräkningar - ospecifika men vanliga symptom vid allvarlig CNS-infektion
- Nackstyvhet talar starkt för bakteriell meningit men saknas hos cirka 20 %
- Sänkt medvetandenivå enligt RLS eller GCS (vid bakteriell meningit uppvisar cirka 30 % opåverkad medvetandegrad vid första sjukvårdskontakt)
- Annat samtidigt infektionsfokus (otit, sinuit, pneumoni) är vanligt vid bakteriell meningit
- Fokala neurologiska symptom (pareser, dysfasi) talar för encefalit men kan även förekomma vid bakteriella CNS-infektioner

Vid misstanke om allvarlig akut CNS-infektion

- Ordna med högprioriterad ambulans/helikoptertransport
- Kontakta mottagande akutsjukhus
- Vid misstänkt bakteriell meningit och om vänte- och transporttider beräknas till 60 minuter eller längre, tag en blododling, ge en dos antibiotika iv (helst cefotaxim 3 g) och ge kortison iv (helst betametason 8 mg)

Terapirekommendation 2. Förslag till intravenös antibiotikabehandling vid ABM - akut bakteriell meningit

Bakgrund/bakterie	Antibiotika	Dosering vuxna	Dosering barn	Behandlingstid
Inledande behandling	cefotaxim + ampicillin ^a	3 g x 4 3 g x 4	75 mg/kg x 4 50 mg/kg x 4	
	<i>alternativt</i>			
	meropenem	2 g x 3	40 mg/kg x 3	
Vid lång transportväg (> 60 min) kan prehospital antibiotikabehandling övervägas (cefotaxim 3 g alternativt ceftriaxon 4 g)				
Vid allvarlig överkänslighet ^b mot betalaktam-antibiotika	moxifloxacin + vancomycin	400 mg x 1 1 g x 3	10 mg/kg x 1 20 mg/kg x 3	
Streptococcus pneumoniae	bensylpenicillin	3 g x 4	60 mg/kg x 4	10–14 dagar
	<i>alternativt</i>			
	cefotaxim	3 g x 4	75 mg/kg x 4	
Neisseria meningitidis	bensylpenicillin	3 g x 4	60 mg/kg x 4	7 dagar
Haemophilus influenzae	cefotaxim	3 g x 4	75 mg/kg x 4	10–14 dagar
Staphylococcus aureus	cefuroxim eller cefotaxim + linezolid	3 g x 4 600 mg x 2	cefuroxim 50 mg/kg x 4	14–21 dagar
	Listeria monocytogenes	ampicillin + moxifloxacin	3 g x 3 400 mg x 1	ampicillin 50 mg/kg x 4
Escherichia coli /Klebsiella pneumoniae	cefotaxim	3 g x 4	75 mg/kg x 4	14–21 dagar
	<i>alternativt</i>			
	meropenem	2 g x 3	40 mg/kg x 3	

a. Tillägg av ampicillin till cefotaxim till barn < 3 mån, till patienter > 50 år samt till immunsupprimerade individer för att även täcka L. monocytogenes

b. Allvarlig överkänslighet innebär angioödem, luftvägsobstruktivitet eller anafylaktisk chock

Behandling av virusencefalit

Herpesencefalit behandlas med aciklovir i dosering 10 mg/kg x 3 intravenöst i 14–21 dagar (24). Högre dos, 15 mg/kg kroppsvikt x 3, kan övervägas till unga, njurfriska individer.

För TBE finns ingen specifik antiviral behandling.

Övrig behandling

Patienten bör initialt vårdas på enhet med möjlighet till övervakning av vitalfunktioner och neurologiskt status. Puls, blodtryck, vakenhetsgrad, pupillreaktioner och andningsfrekvens ska övervakas och dokumenteras till dess patienten uppvisar övertygande tecken till förbättring.

Vakenhetsskattning bör genomföras med validerade poängsystem som Glasgow coma scale (GCS) eller RLS 85.

För att minska risken för hjärnvullnad och hjärnskadeutveckling bör man upprätthålla normal elektrolytbalans och normoglykemi samt sänka förhöjd kroppstemperatur med i första hand paracetamol.

Vid epileptiska kramper ges i akutskedet diazepam (Stesolid novum, 5 mg/ml) 10–15 mg intravenöst, (0,2 mg/kg), 5 mg/min. Vid påtaglig risk för andningsdepression ges 2 mg/min. Om anfallet inte upphört efter fem minuter kan en förnyad dos ges.

För kramper som inte svarar på behandling med eller vid återkommande kramper bör man överväga att ge fosfentoin (Pro-Epanutin 50 mg FE/ml; FE = fenytoinekvivalenter) 15–20 mg FE/kg. Infusionshastigheten bör inte överstiga 100–150 mg FE/min. Behandlingen skall ges under övervakning av EKG och blodtryck och bör genomföras i samråd med neurolog.

Vid nedsatt vakenhet bör övervakningen ske på intensivvårdsavdelning och vid tecken på kraftigt förhöjt intrakraniellt tryck och hotande inklämning (okontaktbar, stark motorisk oro, kramper, ögonmuskelpareser eller pupilldilatation) bör man ta kontakt med neurokirurgisk enhet. I vissa fall kan det bli aktuellt med intrakraniell tryckmätning och specifik trycksänkande behandling (25).

Prognos

I Sverige är mortaliteten vid ABM hos vuxna strax under 10 % vilket är lågt i jämförelse med vad som rapporteras från andra länder med jämförbar levnadsstandard. Drygt 25 % av de överlevande drabbas av bestående neurologiska handikapp där hörselnedsättning och kognitiv påverkan är de vanligaste resttillstånden.

Viral meningit ger mycket sällan upphov till bestående handikapp emedan förekomsten av permanenta neurologiska sekvela är betydande efter herpesencefalit och TBE.

Ytterligare fakta

Se Infektionsläkarföreningens vårdprogram för virala och bakteriella CNS-infektioner på Infektion.net.

Nekrotiserande mjukdelsinfektioner

Nekrotiserande mjukdelsinfektioner karaktäriseras av snabb lokal spridning och åtföljs som regel av uttalad systemisk påverkan med septisk chock och multiorgansvikt. Infektionstypen kan orsakas av ett stort antal bakteriearter där grupp A-streptokocker dominerar vid utbredning inom extremiteter samt huvud/halsregionen, medan fekal blandflora (aeroba och anaeroba tarmbakterier) är vanligast vid abdominella och anogenitala infektioner. Predisponerande faktorer utgörs bland annat av penetrerande eller trubbigt trauma, diabetes, cirkulationsinsufficiens, missbruk och tillstånd med nedsatt immunförsvar. Det finns inga säkra uppgifter om incidens, men i Sverige rör det sig uppskattningsvis om hundratalet fall per år.

Diagnostik

Tidigt i förloppet kan tillståndet vara svårdiagnostiserat eftersom de lokala fynden ofta är diskreta och lätt kan misstolkas som erysipelas (rosfeber), muskeltrauma eller i vissa fall djup ventrombos. Ett viktigt tidigt varningstecken är svår lokal smärta där smärtans intensitet inte tycks stå i proportion till statusfynden. I ett mer avancerat stadium ses ofta blårod missfärgning och ibland blåsbildning inom angripna hudområden och patienten är då vanligen också kraftigt allmänpåverkad med sepsis eller septisk chock.

Det är av största vikt att man vid misstanke om nekrotiserande mjukdelsinfektion snabbt gör en kirurgisk exploration då detta är det enda säkra sättet att bekräfta eller avskrika diagnosen. I samband med kirurgin tas vävnadsprover för odling och man bör även komplettera med snabbtest för streptokocker (Strep A-test) på prov från vävnadsvätska.

Röntgenundersökningar tillför som regel inget i den initiala diagnosen utan riskerar snarare att fördröja kirurgi och övrig nödvändig behandling. Se Faktaruta 10 för sammanfattning av klinisk bild och diagnostik.

Faktaruta 10. Diagnostik av nekrotiserande mjukdelsinfektioner

Klinisk bild/status	<ul style="list-style-type: none"> • Feber, frossa (inte alltid feber) • Svår lokal smärta (måttlig smärta eller smärtfrihet kan förekomma) • <i>Tidig infektion</i>: diskret lokalstatus med svullnad, palpationsömhets och eventuellt rodnad • <i>Senare i förloppet</i>: kraftig svullnad, blårod missfärgning och blåsbildning • Initialt stabil men senare oftast sepsis/septisk chock
Kirurgisk diagnos	Definitiv diagnos genom fynd av vävnadsnekros vid kirurgisk exploration
Prover kem lab.	Laktat, Hb, LPK, TPK, Na, K, kreatinin, PK, APTT, leverstatus, CRP, CK, myoglobin
Prover mikrobiologi	Blododling, flera vävnadsbitar i sterila rör för odling, vävnadsmikroskopi, snabbtest streptokocker (Strep A-test) på vävnadsvätska

Behandling

Snabbt insatt antibiotika i högdos, tidig kirurgisk revision och organunderstödd behandling på intensivvårdsavdelning är de grundläggande komponenterna i behandlingen. Tills dess att agens är fastställt bör man ge betalaktamantibiotika med brett spektrum i kombination med klindamycin (26). I fall av septisk chock bör man även ge aminoglykosid i hög engångdos.

Vid den kirurgiska revisionen avlägsnas all devitaliserad vävnad vilket ibland kan nödvändiggöra amputation. Kirurgin upprepas dagligen så länge ytterligare nekros kan identifieras. I efterförloppet blir det ofta aktuellt med hudtransplantation eller annan rekonstruktiv plastikkirurgi.

I de fall då infektionen orsakas av grupp A-streptokocker finns det ett visst stöd för tilläggsbehandling med intravenöst immunoglobulin i högdos (27,28).

Hyperbar oxygenbehandling i tryckkammare har i djurmodeller visats ge bättre överlevnad, och har goda resultat i fallserier, men säkra belägg för klinisk nytta i form av randomiserade kliniska studier saknas.

Den första kirurgiska revisionen ska göras direkt på det sjukhus där diagnosen misstänks, men man bör därefter överväga att flytta patienten till regionsjukhus med större samlad erfarenhet av denna ovanliga men ytterst vårdkrävande patientgrupp (29).

Terapirekommendation 3. Förslag till intravenös antibiotikabehandling vid nekrotiserande mjukdelsinfektioner

	Preparat	Dosering vuxna	Dosering barn
Initial empirisk behandling	meropenem + klindamycin + ev. tobramycin/gentamicin	1 g x 4 ^a + 600 mg x 3–4 + 5–7 mg/kg x 1	25 mg/kg x 4 ^a + 15 mg/kg x 3–4 + 5–7 mg/kg x 1
Vid streptokocker grupp A^b	bensylpenicillin + klindamycin	3 g x 4 ^a + 600 mg x 3–4	60 mg/kg x 4 ^a + 15 mg/kg x 3–4
Vid fekal blandflora	meropenem + ev. tobramycin/gentamicin	1 g x 4 ^a + 5–7 mg/kg x 1	25 mg/kg x 4 ^a + 5–7 mg/kg x 1

^a Vid septisk chock rekommenderas en extra dos meropenem 3 timmar efter den första dosen.

^b Vid misstänkt/verifierad infektion med grupp A-streptokocker kan tilläggsbehandling med intravenöst immunglobulin övervägas. Dosering: 1 g/kg x 1 (max 50 g) dag 1, därefter 0,5 g/kg (max 25 g) x 1 dag 2 och dag 3.

Prognos

Sjukhusmortaliteten vid nekrotiserande mjukdelsinfektioner uppgår till cirka 20 % och cirka en fjärdedel av patienterna genomgår amputation.

Referenser

- Brink M, Cronqvist J, Fagerberg A, et al. Nu gäller Sepsis-3 för definitioner och diagnostiska kriterier. *Läkartidningen*. 2018;115:E3W9
- Singer M, Deutschman CS, Seymour C, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *Crit Care Med*. 2016;315(8):801-10.
- Andersson, M, Brink, M, Cronqvist, J, Furebring, M, Gille-Johnson, P, Ljungström, L, et al. Sepsis och septisk chock - tidig identifiering och initial handläggning. Svenska Infektionsläkarföreningen 2018.
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29:1303–10.
- Henriksen DP, Laursen CB, Jensen TG, et al. Incidence rate of community-acquired sepsis among hospitalized acute medical patients—a population-based survey. *Crit Care Med*. 2015;43:13–21.
- Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med*. 2006;34:15–21.
- Hartman ME, Linde-Zwirble WT, Angus DC, Watson RS. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis*. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14:686–93.
- Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:1147–57.
- Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med*. 2012;366:2055–64.
- Opal SM, Laterre PF, Francois B, et al. Effect of eritoran, an antagonist of MD2-TLR4, on mortality in patients with severe sepsis: the ACCESS randomized trial. *Crit Care Med*. 2013;309:1154–62.
- Plunkett A, Tong J. Sepsis in children. *BMJ*. 2015;350:h3017.
- Beale R, Reinhart K, Brunkhorst FM, et al. Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis (PROGRESS): lessons from an international sepsis registry. *Crit Care Med*. 2009;37:222–32.
- Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2010;36:222–31.
- Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of

- hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock.
Crit Care Med. 2006;34:1589–96.
15. Jansen TC, van Bommel J, Bakker J. Blood lactate monitoring in critically ill patients: a systematic health technology assessment.
Crit Care Med. 2009;37:2827–39.
 16. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016.
Intensive Care Med. 2017;43(3):304-77.
 17. Leander G, Eliasson E, Hanberger H, Giske C. Betalaktamantibiotika och frågan om dosregim vid svår infektion.
Läkartidningen. 2015;112:CW3P.
 18. Roberts JA, Webb S, Paterson D, et al. A systematic review on clinical benefits of continuous administration of beta-lactam antibiotics.
Crit Care Med. 2009;37:2071–8.
 19. Shiu J, Wang E, Tejani AM, Wasdell M. Continuous versus intermittent infusions of antibiotics for the treatment of severe acute infections.
Cochrane Database Syst Rev. 2013;3:Cd008481.
 20. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, et al. A multicenter randomized trial of continuous versus intermittent β -Lactam infusion in severe sepsis.
Am J Respir Crit Care Med. 2015;192:1298–305.
 21. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis.
N Engl J Med. 2004;351:1849–59.
 22. Glimaker M, Johansson B, Bell M, et al. Early lumbar puncture in adult bacterial meningitis—rationale for revised guidelines.
Scand J Infect Dis. 2013;45:657–63.
 23. de Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis.
N Engl J Med. 2002;347:1549–56.
 24. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America.
Clin Infect Dis. 2008;47:303–27.
 25. Glimaker M, Johansson B, Halldorsdottir H, et al. Neuro-intensive treatment targeting intracranial hypertension improves outcome in severe bacterial meningitis: an intervention-control study.
PloS one. 2014;9:e91976.
 26. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America.
Clin Infect Dis. 2014;59:e10–52.
 27. Darenberg J, Ihendyane N, Sjölin J, Aufwerber E, Haidl S, Follin P, et al. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: a European randomized, double-blind, placebo-controlled trial.
Clin Infect Dis. 2003;37:333–40.
 28. Läkemedelsbehandling av bakteriella hud- och mjukdelsinfektioner i öppenvård – behandlingsrekommendation.
Information från Läkemedelsverket 3:2018
 29. Brink M, Arnell P, Lycke H, et al. A series of severe necrotising soft-tissue infections in a regional centre in Sweden.
Acta Anaesthesiol Scand. 2014;58:882–90.

© Läkemedelsverket | Senast ändrad: 2018-12-18 15:44