

Maternell sepsis

Liv Ellingsen, Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet (lellings@ous-hf.no)

Branka M. Yli, Oslo Universitetssykehus

Lars T. Johansen, Helsetilsynet

Anne Lone Rolfsen, Oslo Universitetssykehus, Ullevål

Eva Øverland, Akershus Universitetssykehus

Steinar Skrede, medisinsk avd , Haukeland Universitetsjukehus

Anbefalinger:

- Det **anbefales bruk av ONEWS** eller annet varslings system for å oppdage sepsis og følge utviklingen av alvorlige infeksjoner hos gravide og barselkvinner
- Det **anbefales at bredspektret antibiotika gis innen én time** ved mistanke om sepsis
- Det **anbefales tidlig tverrfaglig behandling** og **overflytting til intensivavdeling**
- Det **anbefales** at man følger overordnede lokale sepsisprosedyrer i den videre intensivbehandlingen
- Det **anbefales ikke** umiddelbar forløsning dersom kvinnen har stabilt blodtrykk og det ikke er tegn til fosterhypoksi.

Søkestrategi

Anbefalinger bygges på søk i databaser som Pubmed, Medline, Embase, Ovid samt systematiske oversikter fra The Cochrane Library

Søkeord: sepsis, septisk sjokk, maternell sepsis, maternell feber, chorioamnionitt, antibiotika behandling

Definisjoner

Maternell sepsis er definert fra Verdens helseorganisasjon (WHO) som en livstruende organsvikt utløst av sannsynlig eller påvist infeksjon i svangerskap, fødsel, barseltid og ved abort.

Organsvikten er forårsaket av en ubalansert immunrespons som påvirker flere av kroppens vitale organer. Det som skiller «sepsis» fra «infeksjon» er organdysfunksjon som følge av en unormal vertsrespons.(1)

Septisk sjokk

Med septisk sjokk forstår man en subgruppe av sepsispasienter som har alvorlig sirkulasjonssvikt og avvik i cellulære responser og i metabolisme som trenger

1. vasopressor for å holde MAP (middelarterietrykk) ≥ 65 mm Hg, og
2. som fortsatt har s-laktat > 2 mmol/l etter initial væskeresucitering (2)

ONEWS (Obstetric Norwegian Early Warning Score System)

Er et varsling- og responsverktøy for å fange opp sykdom på et tidlig tidspunkt hos gravide og barselkvinner. Skåringsystemet brukes til å følge utviklingen og sikre at adekvate tiltak settes inn.

ONEWS inneholder standardisert vurdering av 6 vitale parametere: Respirasjon, O₂ metning (SpO₂), temperatur, blodtrykk, puls og bevissthetsgrad. Se kapittel ONEWS

Epidemiologi

Forekomst av maternell sepsis i høyinntektsland er 9-49 / 100.000 gravide avhengig av definisjon. Infeksjoner er underliggende årsak. Sepsis hos mor utgjør rundt 11 % av maternelle dødsfall.(3) Nyere studier viser at ved septisk sjokk er mortalitet i høyinntektsland rundt 14 %.(4) (5)

I Norge ble det funnet 5 mødre dødsfall forårsaket av sepsis i årene 1996-2015. Det tilsier dødelighet på < 1 sepsis/ 100.000 gravide. (6)

Etiologi av maternell sepsis

Svangerskapsrelatert årsak: choriamnionitt, endometritt, perineale infeksjoner, sårinfeksjoner etter keisersnitt og mastitt.

De hyppigste bakterier som forårsaker maternell sepsis:

- Gruppe A-streptokokker (hyppigste årsak)
- E-Coli
- Gruppe B Streptokokker
- Ukjent årsak, evt kombinasjon av flere bakterier

Underliggende infeksjoner kan i sjeldne tilfeller forverres av svangerskapet (urinveisinfeksjoner, influensa, lungebetennelse, blindtarmbetennelse, listeriose og malaria). Se kapittel: 1. Bakterielle infeksjoner i svangerskapet og 2. Barseltid; Komplikasjoner, Smertelindring hos ammende og tidlig hjemreise under avsnitt Infeksjoner i barsel LENKE

Når skal vi tenke sepsis?

Maternell sepsis er en vanskelig diagnose og nye kriterier er ikke testet i tilstrekkelig grad hos gravide eller barselkvinner.

Ut fra dagens kunnskap foreslås det at en vurderer sepsis dersom høy temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$, lav temperatur $< 36^{\circ}\text{C}$ og/eller **RØDT** utslag på ONEWS. Det er viktig at feber ikke er nødvendig for å avgjøre om sepsis er tilstede. Tenk også sepsis ved diffuse uklare smerter.

Sepsisdiagnosen, forutsetter organ dysfunksjon som konsekvens av infeksjon og settes når det er mer enn økning i 2 poeng i **Sequential Organ Failure Score (SOFA skår)**. **Tabell 1**

For en rask «bedside» sjekk og selektering av pasienter brukes i dag spesielt i sykehusmottak **Quick SOFA (qSOFA)**. qSOFA definerer ikke sepsis; men er en enkel metode for å identifisere pasienter med høy risiko for å utvikle alvorlige komplikasjoner.

qSOFA kriteria er: infeksjon eller mistanke om infeksjon med minst 2 følgende kriterier vil gi risiko for alvorlig utfall:

En akutt endring i bevissthetsnivå (Glasgow koma Skala < 13)

Systolisk BT < 100 mm Hg

Respirasjonsfrekvens ≥ 22 /minutt

Dersom pasient skårer ≥ 2 av 3 kriterier, igangsettes lokal handlingsplan for sepsis. Skåringsystemets styrke er høy spesifisitet, mens sensitiviteten er svak. Kvinner som har hatt lavt BT i svangerskapet kan ha systolisk BT <100 under fødsel og barseltid uten at det er patologi. Foreløpige studier konkluderer med at qSOFA ikke er egnet til å oppdage maternell sepsis.(7)

Imidlertid vil ONEWS inneholde alle 3 qSOFA kriterier, samt 3 tilleggskriterier (se nede).

Kriterier for sepsisdiagnose

I februar 2016 ble det publisert en ny sepsisdefinisjon, Sepsis-3, fra European Society of Intensive Care Medicine som erstatter SIRS kriterier (systemisk inflammatorisk respons syndrom). Begrepet alvorlig sepsis utgår fordi organsvikt inngår i dagens sepsisdiagnose. (3)

Sofa skår er et skåringsverktøy for å avdekke organdysfunksjon i 6 ulike organsystemer ved bruk av blodprøver og klinisk diagnostikk. Tabell 1

Tabell 1

Skåringsverktøy for å avdekke organdysfunksjon i 6 ulike organsystemer

Organsystem	Enhet	0	1	2	3	4
Respirasjon	PaO ₂ /FiO ₂ (kPa)	>53,3	<53,3	<40	<26,7	<13,3
Koagulasjon	Trombocytall((X10 ³ / μL)	≥150	<150	<100	<50	<20
Lever	Bilirubin (μM)	<20	20-32	33-101	102-204	>204
Sirkulasjon	MAP(mmHg)	>70	<70	DA<5 DB	DA 5,1-15 A ≤ 0,10 NA≥0,10	DA>15 A>0,10 NA>0,10
Sentral Nervesystem	Glasgow koma Skala(GKS) 15/15)	15	13-14	10-12	6-9	<6
Nyrer	Kreatinin (μM)	110	111-170	171-299	300-440	>440
Urinproduksjon	mL/(døgn)				<500	<200

Forkortelser: PAO₂: arterielt partialtrykk surstoff, FiO₂ fraksjon inspirert surstoff, MAP: middelararteretrykk, DA dopamin, DB dobutamin, A adrenalin, NA noradrenalin. For alle katekolaminer angis dosering i μg/kg/minutt i ≥60min. For DB enhver dose. aMed ventilasjonsstøtte

HUSK: klinisk vurdering overstyrer alle skåringsystemer.

HVORDAN HÅNTERE MATERNELL SEPSIS?

Tiltak 1. Tenk sepsis! Still diagnosen:

Ut fra dagens kunnskap foreslås at en vurderer sepsis dersom høy temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$, lav temperatur $< 36^{\circ}\text{C}$, eller/og **RØDT** utslag på ONEWS eller annet observasjonsskjema. Det er viktig at feber ikke er nødvendig for å avgjøre om sepsis er tilstede. Tenk også sepsis ved diffuse uklare smerter.

Unge og i utgangspunktet friske kvinner kompenserer lenge og det gjør det vanskeligere å stille diagnosen sepsis. Ved en klinisk påvirket pasient med temperatur $< 36^{\circ}\text{C}$ bør en tenke kald sepsis. Kald sepsis har dårligere prognose og kan lett feil diagnostiseres.

Bruk validerte verktøy for skåring, observasjon og respons som ONEWS. Se kapitel ONEWS

Det er viktig med raskt legetilsyn ved mistanke av sepsis! (ut fra ONEWS responskjema)

Tiltak 2. Stabiliser pasienten og ta prøver raskt:

Stabilisere pasienten: etabler 2 gode tilganger med perifere venefloner. Start væskebehandling med iv Ringer-acetat. Gi O_2 på maske. Tilkall anestesilege.

Vurder rask overflytting til overvåkningsavdeling.

Blodprøver tas, men prøvetakingen MÅ IKKE forsinke oppstart av intravenøs behandling

- **Blodkultur 2 sett**
- **Arteriell blodgass med laktat.** Forhøyet blodgass laktat $> 4 \text{ mmol/L}$ er sterk indikator for multiorgan svikt

Venøs blodprøve: CRP, Hvite med diff.telling, Hgb, EVF, Trombocytter, Koagulasjonsprøver/DIC: (Trc, INR; APTT, fibrinogen, D- dimer ,antitrombin), Na, K, Cl, Ca, ALAT, LD, CK, bilirubin, kreatinin , glukose , albumin. Procalcitonin – kan vurderes ved alvorlige infeksjoner med usikker årsak.

Det foreslås at avdelingen lager egen infeksjon prøvetakingspakke kalt «maternell sepsis» som inneholder foreslåtte venøse prøver og blodgassanalyse.

Det er store individuelle variasjoner av leukocytverdier og CRP i graviditeten og særlig under og etter en normal fødsel.

Normal Leukocytverdier verdier i graviditeten, fødsel og postpartum (8)

Under graviditeten	$6,1-14,1 \cdot 10^9/\text{L}$ (2,5-97,5percentiler)
I fødsel	$8,2-25,8 \cdot 10^9/\text{L}$
1. dag etter fødsel	$7,2-21,4 \cdot 10^9/\text{L}$
2. dag etter fødsel	$7,2-18,6 \cdot 10^9/\text{L}$

Normale CRP verdier i graviditeten, fødsel og post partum

Under graviditeten	1-32 mg / L (2,5-97,5 percentil)
I fødsel	1-45 mg / L
1 dag etter fødsel	4-103 mg / L
2. dag	5-92 mg / L

Bakteriologiske dyrkningsprøver fra operasjonssår, vagina, cervix, hematom, urin, mamma, avhengig av symptomer og sannsynlig utgangspunkt. Denne prøvetakingen MÅ IKKE forsinke oppstart av intravenøs antibiotika behandling.

TILTAK 3. GI bredspektret antibiotika innen en time («the golden hour»)

Sepsis er en livstruende tilstand og rask diagnostikk og behandling er helt avgjørende for å redusere dødelighet. Tid til oppstart av antibiotika er assosiert med overlevelse. (9)

Standard antibiotika regime ved maternell sepsis

Benzylpencillin iv 3 g x 4 i 10-14 dager
+ Klindamycin iv 600 mg x 3-4 i 10-14 dager
+ Eventuelt gentamicin iv 5-7,5 mg/kg x 1 (maksdose 500 mg x 1. Ved uttalt adipositas, konferer infeksjonsmedisiner vedrørende dosering)

Ved penicillinallergi
Klindamycin iv 600 mg x 3-4 i 10-14 dager
+ Gentamicin iv 5-7,5 mg/kg x 1

Ukjent etiologi: start med bredspektret antibiotika og smalne inn etter hvert som man får dyrkningssvar.

Kjent etiologi: Antibiotika styres etter resistensskjema.

Vurder kirurgiske tiltak. De MÅ IKKE forsinke oppstart av antibiotika :

- Drenasje av abscesser/fjerning av alt nekrotisk vev så tidlig som mulig er essensielt
- Utskrapning både ved mistanke om rester i uterus og der intet annet fokus finnes
- Laparotomi og vurdering av hysterektomi hvis klinikk tilsier det (hvis mistanke om GAS/ nekrotisk uterus). Se kapitel infeksjoner i barseltid
- Fjern fremmedlegemer som IUD og cerclage

Væske i.v.:

Det anbefales 1-2 liter væske ved maternell sepsis med hypotensjon eller tegn til hypoperfusjon. (10)

«Surviving Sepsis Campaign» (11) anbefaler bolus med 30mL/ kg væske/3 timer. Imidlertid

kan denne anbefaling bli for aggressiv for gravide pasienter. Studier viser at kun 50 % av hypotensive sepsis pasienter responderer adekvat på iv væske. Hos de som ikke responderer vil væske medføre risiko for venstre ventrikkel diastolisk dysfunksjon, lungeødem, hjerneødem, tarmødem med økt intraabdominalt trykk og høyere mortalitet.

Dokumentasjon med tidsangivelse for innleggelse, diagnosetidspunkt, vitale parametere og starttidspunkt for antibiotika bør foreligge i kurve og/eller journal.

TILTAK 4 Fastsett videre behandling og behandlingsnivå

- Pasientgruppen har etter ny definisjon organsvikt og krever høy prioritet og kompetanse fra infeksjonsmedisiner og/eller intensivmedisiner
- Benytt gjerne mobile team dersom tilgjengelig
- Rask overflytting til intensivavdeling ved påvist maternell sepsis. Videre intensivbehandling bør følge lokale prosedyrer(12)

TILTAK 5 Revurder valg av antibiotika innen 48 timer

- Mikrobiologiske dyrkningssvar foreligger vanligvis innen 48 timer. En revurdering utføres når lege har vurdert og dokumentert videreføring, endring eller seponering av antibiotika på bakgrunn av mikrobiologiske funn
- Prinsipielt foretrekkes alltid et mest mulig smalspektret regime når det er mulig

Forløsning ved maternell sepsis

Maternell sepsis alene er ikke en umiddelbar indikasjon for forløsning. Det fins ikke evidens at forløsning bedrer utfall.(13)Beslutningen om forløsning bør være individualisert og er avhengig av graviditetsalder og maternell - og foster-tilstand.

I de fleste tilfeller vil tiltak som forbedrer mors blodtrykk resultere i forbedring av utero-placentær perfusjon og dermed forbedre fosterets tilstand.

Forløsning bør utføres etter vanlige obstetriske indikasjoner etter at mor er stabilisert.

Viktig å huske:

Gravide og barselkvinner er i utgangspunktet friske og de fleste unge.

Syke pasienter som er innlagt har mye større risiko for å utvikle sepsis på bakgrunn av sin sykdom enn gravide kvinner. Derfor har helsedirektoratet laget tiltakspakke for tidlig oppdagelse og behandling av sepsis. (14) Denne kan ikke direkte overføres på gravide og baselkvinner.

Forslag til forenklet tiltaksskjema ved mistenkt maternell sepsis er presentert i tabell 2

Tabell 2

Tiltaksskjema ved mistenkt maternell sepsis

Tiltak 1-5 (se over)	Behandling og oppfølging
1. Still diagnose <ul style="list-style-type: none">• Bruk ONEWS• Hvis høy eller lav temperatur, uforklarlige smerter - tenk sepsis	<ul style="list-style-type: none">• Tilkall anestesilege og vurder tverrfaglig team samt overflytting til intensivavdeling
2. Stabiliser pasient og ta prøver raskt <ul style="list-style-type: none">• I.v tilgang, gi væske• Arteriell blodgass og venøse blodprøver• Vurder kirurgiske tiltak	<ul style="list-style-type: none">• Ringer -acetat• Infeksjonspakke «maternell sepsis»• Evt utskrapning, sårrevisjon, operasjon
3. Gi Antibiotika innen 1 time <ul style="list-style-type: none">• Start antibiotika snarest og maksimum innen 1 time	<ul style="list-style-type: none">• Benzylpencillin iv 3 g x 4 + klindamycin iv 600 mg x 3-4 + gentamicin 5-7,5 mg/kg x 1
4. Fastsett videre behandling og behandlingsnivå <ul style="list-style-type: none">• Revurder diagnosen• Revurder behandlingsnivå	<ul style="list-style-type: none">• Hvis ikke mistanke om sepsis vurder relevant ansvarsavdeling
5. Revurder valg av antibiotika innen 48 timer <ul style="list-style-type: none">• Revurder / seponer antibiotika	<ul style="list-style-type: none">• Bruk resistens-svar og så smalspektret antibiotika som mulig

Referanser

1. Statement on Maternal Sepsis 2017 Available from: www.who.int/reproductivehealth
2. Skrede S, Flaaten KH. Nye internasjonale sepsisdefinisjoner vil påvirke hverdagen vår. 2016
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016 Feb 23; 315(8):801.
4. Bonet M, Nogueira Pileggi V, Rijken MJ, Coomarasamy A, Lissauer D, Souza JP, et al. Towards a consensus definition of maternal sepsis: results of a systematic review and expert consultation. *Reprod Health* 2017 May 30; 14(1):67.
5. Acosta CD, Knight M, Lee HC, Kurinczuk JJ, Gould JB, Lyndon A. The continuum of maternal sepsis severity: incidence and risk factors in a population-based cohort study. Thorne C, editor. *PLoS One* 2013 Jul 2; 8(7):e67175.
6. Norsk Gynekologisk Forening. Nasjonal kompetansetjeneste for kvinnehelse. Hvorfor dør kvinner av graviditet i dag?
7. O'Regan C, O'Malley EG, Power KA, Reynolds CME, Sheehan SR, Turner MJ. Development of a novel bedside index for the early identification of severe maternal infection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019 Apr; 235:26–9.
8. Klajnbard A, Szecsi PB, Colov NP, Andersen MR, Jørgensen M, Bjørngaard B, et al. Laboratory reference intervals during pregnancy, delivery and the early postpartum period. *Clin Chem Lab Med*. 2010 Jan 1 ; 48(2).
9. Helsedirektoratet. <http://sites.helsedirektoratet.no/sites/antibiotikabruk-i-sykehus/terapikapitler/sepsis/Sider/default.aspx>.
10. Marik P, Bellomo R. A rational approach to fluid therapy in sepsis. *Br J Anaesth* . 2016 Mar ; 116(3):339–49.
11. 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 Mar 18; 43(3):304–77.
12. Kaspersen ER, Ræder J, Dahl V. Guidelines for treatment of sepsis. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2018; 138(4).
13. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: pubs@smfm.org LA, Plante LA, Pacheco LD, Louis JM. SMFM Consult Series #47: Sepsis during pregnancy and the puerperium. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Apr; 220(4):B2–10.
14. Pasientsikkerhetsprogrammet: Tidlig oppdagelse av sepsis. <https://www.pasientsikkerhetsprogrammet.no/om-oss/innsatsomrader/tidlig-oppdagelse-og-behandling-av-sepsis>