

Septic shock in less than 24 hours and loss of limbs – the evolvement of more aggressive pneumococcal septicemia?

Skrevet av Pernille Ursin Rein



Bilde 1 og 2. Pasient 1.

Abstract

Background: Over the past few years several patients with severe pneumococcal sepsis were admitted to the medical intensive care unit (ICU) presenting a more serious clinical picture than expected. We therefore wanted to study patients with severe pneumococcal sepsis through their course of disease from admission throughout the hospitalization.

Material and method: A combined retrospective and prospective study of patients with pneumococcal sepsis admitted to the ICU at Ullevål hospital. The inclusion criteria were growth of *Streptococcus pneumoniae* in blood culture and respiratory failure treated with ventilator.

Results and discussion: We found that 16 patients that were admitted from 01.01.06 to 01.08.11 fulfilled the inclusion criteria. 38% of the patients died, 19% survived with sequelae and 44% returned to their habitual state. The age varied from 22 – 73 years and 50% didn't have any obvious risk factors. For 88 % it took less than 24 hours from the time they needed medical help until they were intubated. At the time of hospitalization 93% had sepsis (by SIRS criteria). All patients had multiorgan failure. Surprisingly, 25 % of the patients needed amputation of one or more limbs.

Conclusion: Pneumococcal sepsis can occur in young people without obvious risk factors, can have a very rapid disease progression, almost 40% mortality and 25% of the patients needed amputation of one or more limbs. The results indicated a more serious presentation and course than previously described and this disease now seems to be the most challenging septicemia in medical patients.

Bilde 3



*Pasient 1:
Nekroser med tydelig demarkering. Tommelen lot seg bevare.*

Aggressivt forløp av pneumokokksepsis: utvikling av septisk sjokk ila 24 timer og tap av ekstremiteter.

Pasient 1

En 58 år gammel mann ble innlagt på lokalsykehus med under et døgns sykehistorie med feberfølelse, frysninger, diffuse magesmerter, kvalme, oppkast og diaré. Bortsett fra et kraniebrudd 40 år tidligere og en nylig påvist cyste på nyren, var han å betrakte som tidligere frisk. Ved innkomst var han i redusert allmenntilstand og man fant at abdomen var diffus palpasjonsømt. Blodtrykk 110/70 mm Hg, puls 88 og temperatur 39° C. Blodprøver: CRP 171 mg/l, trombocytter 123 x 10⁹/l og kreatinin 264 µmol/l. Urinstix viste 3+ blod. Blodgass viste pCO₂ 3,82 kPa, pO₂ 6,92 kPa og BE -1,6 mmol/l. Tentative diagnoser var gastroenteritt eller pyelonefritt, det ble startet opp antibiotikabehandling med cefotaxim. Fire timer etter innkomst tilkom det nummenhet i samtlige ekstremiteter, ved undersøkelse fant man symmetrisk kraftsvikt i fingerflektorer, begynnende dysartri samt parestesier til knenivå. Han utviklet sterke, morfinkrevende smerter i underekstremitetene. Han ble overflyttet til Ullevål med luftambulans, da man mistenkte Guillain Barré.

Ved innkomst her var han i sterkt redusert almenntilstand, smertepåvirket og hadde uttalt cyanose i ansiktet og på trunkus. Blodtrykk 200/120 mm Hg, temperatur 38,1°C, respirasjonsfrekvens 25/min og puls 135. Differensial diagnoser man overveide var: sepsis, lungeemboli, intoksikasjon og akutt hjerteinfarkt. Akutt ecco cor viste et nesten stillestående hjerte med ejeksjonsfraksjon på ca 10%. Det ble gjort coronar angiografi som viste åpentstående kar, men multiple stenoser, mens aortagrafi og mesenterial angiografi var normale. Han måtte akutt intuberes og under intubasjonen mistet han blodtrykk, fikk elektromekanisk dissosiasjon og måtte resusciteres i 2-3 min. Det ble lagt inn en intraaortalballongpumpe får å opprettholde trykket. Blodprøver var forenelig med disseminert intravaskulær koagulasjon; INR 2,1, cephotest >180 s, D-dimer >4,0 mg/l, trombocytter 56 x 10⁹/l og fibrinogen 1,8 g/l. Tentativ diagnose var nå alvorlig sepsis med uttalt DIC og hjertesvikt. Det ble skiftet til bredspektret antibiotikabehandling med penicillin, clindamycin og ciprofloksacin.

Forløpet videre: Det ble startet opp med kontinuerlig venovenøs hemodialyse grunnet vedvarende anuri, senere overgang til intermitterende hemodialyse. Blodkulturer tatt ved lokalsykehus viste oppvekst av penicillinfølsomme pneumokokker.

Ved innkomst hadde pasienten kalde og misfargede ekstremiteter med dårlig perifer sirkulasjon distalt for håndledd og ankler bilateralt. Etter to dager så man progredierende bulladannelse og avskalling av hud, epidermolyse. Man mistenkte toksisk epidermal nekrolyse, da det ved undersøkelse ble funnet positiv Nikolskys tegn. Hudbiopsi viste i midlertidig fulltykkelsesnekrose av epidermis med mulig affeksjon av dermis, karforandringer med tromber samt delvis akutt inflammasjon. Bildet er forenelig med uttalt trombosering pga DIC/sepsis. Til tross for nesten daglig kirurgisk sårrevisjon ble det nødvendig med bilateral crus- og håndrotsamputasjon samt hudtransplantasjoner. Amputasjon ble avventet til det var en tydelig demarkering.

Pasienten hadde spontane blødninger fra munnen og ble tilsett av kjevekirurg, som konkluderte med manglende intakt slimhinne i munnhulen. Stadig obstruksjon av trakealtuben, med blod, mucus og kruster, resulterte i residiverende atelektaser som nødvendiggjorde gjentatte bronkoskopier. Andre komplikasjoner som oppstod i forløpet var sekundære infeksjoner, gastrointestinal blødning, pericardvæske uten hemodynamisk betydning, hypertensjon og pleuravæske.

Etter totalt 106 døgn på Ullevål ble pasienten skrevet ut til lokalsykehus for videre behandling. Ca et halvt år etter utskrivelse ble han reinnlagt på Ullevål med stafylokokksepsis, hvor det ble nødvendig med revisjon av håndrotsamputasjonene. I det videre forløp ble det påvist spondylodiskitt og paravertebral abscess med affeksjon av aorta, noe som resulterte i perioperative blødningskomplikasjoner. I dag er pasienten mentalt og fysisk velfungerende, blant annet går han ved hjelp av to proteser og kjører spesialtilpasset bil.

Innledning

Det har lenge vært stort fokus på tidlig diagnostisering og behandling av invasiv meningokokksykdom på bakgrunn av den raske sykdomsutviklingen og den høye mortaliteten ved sepsis forårsaket av *Neisseria meningitidis*, men de senere årene har det vært få tilfeller av meningokokksykdom.¹ Ved medisinsk intensiv avdeling Ullevål har man i løpet av de siste årene sett en rekke dramatiske og mutilerende tilfeller av sepsis forårsaket av *Streptococcus pneumoniae*, som beskrevet under pasient 1. Denne sykdomsgruppen virker å være den dominerende sepsistypen hos medisinske pasienter. I 2011 ble det rapportert 38 tilfeller av meningokokksykdom og 731 tilfeller av systemisk pneumokokksykdom til meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS)^{1,2}.

Under veiledning fra bibliotekar på Ullevål medisinske bibliotek, gjennomførte vi systematisk søk i pubmed på blant annet "severe sepsis", "severe septicemia" kombinert med "Streptococcus pneumonia" og/eller "amputations". Vi fant en liten studie fra 1993 som omfattet 10 pasienter med pneumokokksepsis og perifere nekroser.³ Utenom denne var det kun enkelte beskrivelser av kasuistikker og ingen større oversikter eller beskrivelser av amputasjoner som følge av alvorlig pneumokokksepsis.^{4,5} Vi syntes det er overraskende lite litteratur om en så alvorlig tilstand, slik det har fremkommet hos oss de siste årene. Vi ønsket derfor å studere pasienter med alvorlig pneumokokksepsis inneliggende ved vår avdeling, og se hvordan sykdomsforløpet artet seg.

Streptococcus pneumoniae, også kjent som pneumokokken, er en gram positiv bakterie. Ved mikroskopi etter gram farging vil man typisk se blåfargede kokker to og to sammen i kjeder, derav navnet gram positiv diplokokk. Den replikerer seg ekstracellulært og har en ytre kapsel, bestående av polysakkarider, som gjør at den unngår vanlig fagocytose. For å kunne fagocytteres må den dekkes med antistoff, opsoniseres. Det er totalt påvist 91 serotyper av *S. pneumoniae* på bakgrunn av differanser i polysakkaridkapselen. Pneumokokken er kjent for å forårsake infeksjoner som pneumoni, sinusitt, akutt otitis media, purulent meningitt og sepsis. Risikofaktorer for utvikling av invasiv pneumokokksykdom er blant annet alkoholisme, røyking, KOLS, hjertesvikt, diabetes mellitus, malignitet, lever- og nyre sykdom og immunsuppresjon inklusive aspleni/hypospleni. Med invasiv eller systemisk pneumokokksykdom menes oppvekst av pneumokokker i dyrkningsmateriale tatt fra områder som normalt skal være sterile, blod, cerebrospinal – og pleuravæske.⁶

Siden 1975 har det vært pliktig å melde invasive pneumokokksykdommer nominativt til MSIS. I 2010 ble det totalt rapportert 748 tilfeller hvorav de to største aldersgruppene var 20-49 år og ≥ 50 år, med respektive 119 - og 582 tilfeller. I Norge har vi to typer vaksiner å tilby som profylakse, polysakkarid- og konjugatvaksinen. Fra juli 2006 ble pneumokokk konjugatvaksinen innført i barnevaksinasjonsprogrammet. Vi vaksinerer nå barn ved 3, 5 og 12 måneders alder. Pneumokokk polysakkaridvaksinen anbefales til personer med særlig risiko for utvikling av systemisk pneumokokksykdom. Vaksinerer er anbefalt til aspleniske eller hypospleniske, ved alder > 65 år, immunsupprimerte, ved kronisk hjerte-/kar- eller

lungesykdom, tidligere gjennomgått pneumokokkpneumoni eller annen alvorlig pneumokokksykdom og til personer med lekkasje av cerebrospinalvæske.²

Sepsis er definert som SIRS med samtidig infeksjon. SIRS står for systemic inflammatory response syndrome og er en betegnelse på kroppens respons ved alvorlige infeksjoner. Mange bakterier kan gi sepsis, men det kliniske bildet og forløpet avhenger også av hvilken bakterie det er. I 1992 utarbeidet en gruppe eksperter kriterier og definisjoner på sepsis og sepsisrelaterte tilstander (CHEST). Disse definisjonene er nå internasjonal standard og brukes av leger over hele verden og vi vil se på det som en del av vår vurdering ved pneumokokksepsis.

SIRS er definert ut ifra at to eller flere av følgende kriterier er oppfylt:

- Temperatur $> 38^{\circ}\text{C}$ eller $< 36^{\circ}\text{C}$
- Puls > 90 slag/min
- Respirasjonsfrekvens > 20 pust/min eller $\text{PaCO}_2 < 4,3$ kPa (tilpasset norsk målingsenhet)
- Hvite blodlegemer $> 12,0 \times 10^9/l$ eller $< 4,0 \times 10^9/l$, eller $> 10\%$ umodne celler

Sepsis er definert som SIRS med samtidig påvist eller klinisk mistenkt infeksjon.

Alvorlig sepsis er sepsis med svikt i et eller flere organer, hypoperfusjon eller hypotensjon. Med hypoperfusjon menes redusert blodgjennomstrømming i organer som eksempelvis viser seg som oliguri, laktacidose eller endret mental status.

Hypotensjon er systolisk blodtrykk < 90 mm Hg, MAP < 70 mm Hg eller et blodtrykksfall > 40 mm Hg fra det vanlige blodtrykket hos pasienten.

Septisk sjokk er sepsis med hypotensjon til tross for adekvat væskeresuscitering.⁷

Metode

Som ledd i kvalitetssikringsarbeide på avdelingen, ble det gjort en kombinert retrospektiv (01.01.06-01.09.10), pasient 1-8, og prospektiv (01.09.10-01.08.11), pasient 9-16, studie av pasienter med alvorlig pneumokokksepsis innlagt ved medisinsk intensivavdeling Oslo Universitetssykehus Ullevål. Studien ble godkjent av kompetansesenter for personvern og sikkerhet OUS, ihht. Helsepersonelloven § 26.

Inklusjonskriteriene var pneumokokker i blodkultur samt respiratorbehandlet respirasjonssvikt. Vi fant frem til de retrospektive pasientene ved en systematisk gjennomgang av avdelingens registrerte pasienter fra perioden 1. januar 2006 til 1. september 2010. Begge gruppene fulgte samme registreringsskjema fra starten av. Data ble hentet ut fra pasientenes kurver, journaler, overflytningsnotat, epikriser og fra avdelingens egen registrering av dialyse- og respiratordøgn.

Registrerte parametere var: alder og kjønn, innleggelsesmåned, debutsymptomer, mistenkt infeksjonsfokus, tid fra oppsøkt lege til fulminant sykdomsbilde, SIRS kriterier ved innkomst, tidligere sykdommer og eventuelle disponerende faktorer, initial organsvik/-manifestasjoner, medisinske komplikasjoner i det videre forløp, medikamentell behandling inklusive behandling med aktivert protein C (APC), avansert medisinsk og kirurgisk intervensjon, sum av væskebalanse de fem første døgn, sum av blodprodukter, antall respiratordøgn, antall intensivdøgn, totalt antall døgn ved Ullevål, sekveler og utfall.

Under disponerende faktorer undersøkte vi den enkelte pasients tidligere sykehistorie med hensyn på klare risikofaktorer og eventuelle fellesnevner for pasientene. Misbruk ble definert som overforbruk av alkohol, medikamenter, narkotika og/eller anabole steroider. Selv om røyking er en risikofaktor for invasiv pneumokokksykdom, betraktet vi ikke dette som en risikofaktor for alvorlig pneumokokksepsis.⁶

Debutsymptomer ble definert som de symptomene pasientene anga før fulminant sykdomsutvikling. For å illustrere hastighetsgraden av sykdomsutviklingen, undersøkte vi

hvor lang tid det gikk fra pasientene søkte lege til de var intubert. Dette valgte vi å benevne som under antall døgn. På bakgrunn av at pneumokokksepsis initialt kan være vanskelig å diagnostisere undersøkte vi om den enkelte pasient oppfylte SIRS kriteriene ved innkomst. Hos de pasientene som først ble innlagt ved lokalsykehus er følgelig data hentet fra denne innkomst. Vi brukte internasjonale SIRS kriterier i vår vurdering.⁷

Mistenkt infeksjonsfokus ble basert på anamnese, undersøkelser og radiologiske funn. I enkelte tilfeller var det liten tvil, da det eksempelvis var anamnestiske opplysninger som talte for en pneumoni, samt påvisbare forandringer på røntgen thorax. I andre tilfeller var det mer vanskelig å avgjøre infeksjonsfokus fordi funn og anamnese var meget uspesifikt. I slike tilfeller har vi registrert behandlende legers tentative diagnose.

Under organmanifestasjoner har vi registrert organsvikt etter følgende definisjoner:

- Respirasjonssvikt valgte vi å definere som behov for respirator (inkludjonskriterium).
- Sirkulasjonssvikt ble definert ved behov for vasopressor.
- Disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC) ble registrert hos de pasientene som presenterte med trombocytopeni og forbrukskoagulopati.
- Nyresvikt definerte vi som behov for dialyse.
- Hjertesvikt som EF < 30%.
- Økt intrakranielt trykk ble registrert hos de som fikk innlagt ICP – måler eller eksternt ventrikkeldren (EVD).

Under medikamentell behandling registrerte vi medikamenter som ble ansett som viktige for den akutte situasjonen (ikke vitaminer, standard tromboseprofylakse, parenteral ernæring o.l.). Det ble særlig sett på hvor mange typer antibiotika som ble gitt under forløpet. Det ble registrert fra hele perioden pasientene var inneliggende på Ullevål, også fra opphold ved andre avdelinger enn medisinsk intensivavdeling. Medikamenter som pasientene stod på forut for pneumokokkinfeksjonen har ikke blitt tatt med i denne registreringen.

Av medisinsk behandling har vi også registrert blant annet dialyse, drenasje, innleggelse av kateter, behandling av pleuravæske/empyem, skopering, respirator, biopsitakning, hyperbarbehandling, hypotermibehandling, innleggelse av intraaortal ballongpumpe (IABP) og resuscitering. Under dialyse har vi registrert både kontinuerlig venovenøs hemodialyse (CVVHD) og intermitterende hemodialyse (IHD). CVVHD ble registrert med antall døgn. I den generelle behandlingen av den enkelte pasients sepsis støttet vi oss til retningslinjene i "Surviving Sepsis Campaign" samt Ullevåls egne metodehåndbøker.^{8,9,10}

Under kirurgisk intervensjon har vi sett på inngrep som ble utført mens pasienten var inneliggende på Ullevål. Hvilke operasjoner som ble utført og omfanget av disse ble registrert. Data til summering av væskebalanse og blodprodukter ble hentet ut fra pasientenes kurver. Væskebalansen for hver av de fem første døgnene ble registrert og summert sammen. Hvilke blodprodukter og hvor stor mengde av disse som ble gitt ble registrert. Den registrerte summen er fra hele perioden pasientene var inneliggende ved Ullevål.

Komplikasjoner ble definert som sekundære hendelser som oppstod i løpet av perioden pasientene var inneliggende på Ullevål. Disse medførte en økt morbiditet og mortalitet for pasientene samt at de kompliserte behandlingen av den primære sepsisen.

Under utfall ble det registrert om pasienten overlevde eller døde. Av de overlevende ble det registrert om pasientene ble utskrevet til hjemmet, lokalsykehus eller rehabilitering. Av de døde ble det registrert om de døde på Ullevål eller om de døde ved sitt lokalsykehus. Antall døgn pasientene hadde ved medisinsk intensivavdeling ble vurdert mot det totale antall døgn pasientene hadde ved Ullevål sykehus.

Sekveler ble definert som tydelige følgetilstander av sepsisen som resulterte i at pasientene ikke lenger var i den samme fysiske eller psykiske tilstand som de hadde vært forut for hospitaliseringen. Følgende ble registrert: tap av ekstremiteter/vev og tap eller alvorlig svekkelse av organfunksjon.

Resultater

Registrering av de enkelte pasientene er oppsummert i Tabell 1 (se vedlegg).

- **Epidemiologi:** Majoriteten av pasientene kom fra Oslo-regionen. Fem pasienter ble flyttet til Ullevål fra sine respektive lokalsykehus i Innlandet. Det var en like stor andel kvinner som menn og alder varierte fra 22 år til 73 år. Vi så en viss overhyppighet av innleggelser i vinterhalvåret, oktober-mars, hvor 69% av pasientene kom inn. I månedene juni til og med august var det kun to pasienter som ble innlagt.
- **Utfall:** 38% av pasientene døde, 19% overlevde med sekveler og 44% returnerte til sin habitualtilstand.
- **Sannsynlig pneumokokkfokus:** 56% pneumoni, 25% meningitt, øvrig sinusitt og ukjent.
- **Sepsis ved innkomst:** 93% (14/15) oppfylte SIRS kriteriene ved innkomst.
- **Tid:** Hos 88% av pasientene tok det under et døgn fra de søkte lege til de var intubert.
- **Risikofaktorer:** To av pasientene var splenektomert, to var å betrakte som immunosupprimert og fire hadde en kjent misbruksproblematikk. 50% av pasientene var uten større risikofaktorer.
- **Initial organsvikt/-manifestasjoner:** Alle hadde sirkulasjons- og respirasjonssvikt (inkludjonskriterium). 44% hadde DIC, 38% nyresvikt, øvrig hjertesvikt, øket intrakranielt trykk og hypotermi.
- **Kirurgisk intervensjon:** 56% av pasientene ble trakeostomert og 44% fikk utført annen kirurgi. 25% måtte amputere en eller flere ekstremiteter. Andre kirurgiske intervensjoner var innleggelse av EVD/ICP-måler, vevsreseksjon, hudtransplantasjon, hemikraniektomi, laparoskopi og tannekstraksjon.

Tabell 2 (se vedlegg) oppsummerer alder, respiratordøgn, intensivdøgn, totalt antall døgn Ullevål, dialysedøgn, antall antibiotika, væskebalanse 5 første døgn og blodprodukter per pasient.

Under følger et pasienteksempel til som illustrerer sykehistoriene.

Pasient 4

En 41 år gammel mann ble innlagt på Ullevål sykehus med et døgn sykehistorie med progredierende hodepine, feber og diaré. Han hadde vært utsatt for en bilulykke 20 år tidligere og som følge av denne fjernet milten samt ¼ av v. lunge, ellers frisk. Siste pneumokokkvaksine hadde han fått 10 år tidligere. Ved innkomst var han i redusert allmenntilstand og hypotensiv med kalde ekstremiteter og sentral cyanose. Blodtrykk 76/40 mm Hg, puls 110, temperatur 37,3° C og respirasjonsfrekvens 35-40 /min. Blodprøver viste CRP 347 mg/l, hvite $17,3 \times 10^9/l$, cephotest > 180 s, trombocytter $50 \times 10^9/l$, INR 2,1, D-dimer > 4,0 mg/l, urinstoff 16,6 mmol/l, kreatinin 414 $\mu\text{mol/l}$, ALAT 233 U/l, CK 486 U/l. EKG viste sinustakykardi, ellers upåfallende. Blodgass med O₂-tilførsel viste pH 7,29, pCO₂ 3,7 kPa, pO₂ 20 kPa og BE -11,4 mmol/l. Røntgen thorax viste ingen infiltrater. I mottak ble det gitt store mengder væske i.v. Etter blodkultur og dyrkningsmateriale var tatt, ble det startet sepsisregime med penicillin og gentamycin. Det ble oppfattet som en sepsis med full DIC utvikling og han ble overflyttet til medisinsk intensiv (MIO), hvor han ble intubert. Ecco cor viste biventrikulær hypokinesi, dilatert høyre ventrikkel, lett forhøyet trykk i det lille kretsløpet, mitralinsuffisiens grad I, en liten tricuspidalinsuffisiens samt ejeksjonsfraksjon < 30%. Sentral venøs metning var over 80% og sentralt venetrykk var 25 mmHg. Pneumokokkantigen i urin var positivt. Tilstanden ble oppfattet som en alvorlig pneumokokksepsis med multiorgansvikt og DIC, og på bakgrunn av dette ble det igangsatt behandling med aktivert protein C (Xigris).

Forløpet videre: De perifere sirkulasjonsendringene med hypoperfusjon av ekstremiteter persisterte. Hender og føtter var blåsvart misfarget bilateralt og kapillærfyllingen var dårlig. Hendene bedret seg etter hvert sirkulatorisk, og forandringene gikk i regress. Samtlige tær forble blålig misfarget, men bedret seg noe temperaturmessig. Dag 7 tilkom det bullae proksimalt på føttene bilateralt. Grunnet feilstilling i anklene, ble det tilpasset orthoser til begge føttene for å motvirke spissfot. Pasienten var tydelig smertepåvirket ved bevegelse av underekstremitetene. Det ble forsøkt smertelindring med epiduralpumpe uten særlig effekt, og man valgte i stedet for å smertelindre med store doser Fentanyl. Det ble avventet amputasjon til det forelå tydelig demarkering, og mot slutten av innleggelsen ble samtlige tær amputert. Kliniske og supplerende undersøkelser viste ingen åpenbart primærfokus for infeksjon. Under intubasjon så man hemoragiske tonsiller, men ØNH-tilsyn konkluderte med at var det submukøse blødninger og ingen tonsilitt. Rikelig sekresjon fra nese gjorde at man mistenkte sinus som pneumokokkfokus. I samråd med nefrolog ble det start CVVHD dag 2, da han hadde forhøyde nyreparametere og dårlig diurese. Etter 12 dager med kontinuerlig dialyse gikk man over til intermitterende dialyse. Etter 20 døgn på respirator ble han dekantert og etter 24 intensivdøgn ble han overflyttet til nyremedisinsk avdeling, deretter videre til fysikalsk medisinsk avdeling. Subuncal abscess, reaktiv artritt, blødning fra pharynx og nye stigninger av CRP og infeksjonsparametere var noen av komplikasjonene som oppstod under forløpet. Han fikk tilpasset fotsenger av ortopeditekniker og ble pneumokokkvaksinert før hjemreise. Etter 54 døgn ved Ullevål sykehus ble han skrevet ut til hjemmet med videre ortopedisk poliklinisk oppfølging. Ca. ½ år etter utskrivelse måtte han reamputert en av tærne. I dag er pasienten tilbake i arbeid og fungerer godt i det daglige. Han har ingen cerebrale sekveler og har gjenvunnet sin nyrefunksjon.

Diskusjon

Metodevalg og vurdering av materialet

Materialet bestod av 16 pasienter som ble studert dels retrospektivt og dels prospektivt. En av svakhetene ved en retrospektiv studie er at det er mulig at vi ikke har fanget opp alle pasientene som burde ha vært inkludert, samt at det kan mangle data som ikke kan gjenfinnes. Når en pasient er inneliggende på avdelingen kan man enkelt lete opp informasjon hvis noe er uklart, men det samme er dessverre ikke tilfelle når pasienten er skrevet ut. Vi manglet kurvene på pasient 2. Data om denne pasienten er hentet fra legejournalen og dermed er noen av registreringene ikke like eksakte som hos de andre pasientene. Under de punktene hvor det totalt manglet opplysninger, har vi valgt å statistisk se bort i fra denne pasienten. Som regionssykehus kunne man forvente at alle med alvorlig pneumokokksepsis i regionen ble overflyttet hit, men studien er ikke kontrollert for dette. Vi er derfor ikke sikre på om materialet er epidemiologisk representativt, men vi mener å ha samlet et materiale som det kan trekkes erfaringer fra og som kan tas med videre i den individuelle legepraksis. Statistisk er 16 pasienter et litt lite antall, men dette er en deskriptiv studie hvor vi ikke tester statistisk signifikans. Ideelt sett vil man ønske å gjøre en større prospektiv studie i fremtiden.

Risikofaktorer

Vi fant en lik kjønnsfordeling og en stor variasjon i alder ved sykdomsdebut, 22-73 år. Pasientgruppen er relativt ung og viser at alvorlig pneumokokksykdom kan ramme mennesker i alle aldre. Således ser det ut til at verken kjønn eller alder er å betrakte som tydelige risikofaktorer i dette materialet.

Noen hadde disponerende faktorer som øker risikoen for pneumokokkinfeksjoner. Aspleniske eller hypospleniske har en økt risiko for invasive infeksjoner av kapselkledde bakterier.¹¹

Pasient 4 og 12 var tidligere splenektomert. De fikk sin siste pneumokokkvaksine hhv. 10 - og

1 år før sykdomsdebut. Begge utviklet DIC i sykdomsforløpet og gjennomgikk amputasjoner. Hos pasient 3 ble det stilt spørsmål om miltsvikt, da blodutstryk viste Howell-Jolly bodies. Denne pasienten hadde også et fulminant sykdomsforløp.

25% av pasientene hadde en kjent misbruksproblematikk. Innen for denne gruppen var det stor variasjon i alder og i hva slags misbruk som forelå. Dette omfattet alt fra anabole steroider, alkohol, medikamenter til narkotika, men ingen av pasientene hadde et kjent intravenøst misbruk. Det er vel kjent at alkoholmisbruk er en risikofaktor for å utvikle pneumoni.¹²

To av pasientene var å betrakte som immunsupprimert ved sykdomsdebut. Pasient 7 hadde systemisk lupus erythematosus (SLE), antifosfolipidsyndrom og monoklonal gammopati av ubestemt betydning (MGUS), og ble behandlet med prednisolon. Pasient 11 ble året før diagnostisert med residiv av mantelcellelymfom, og ble behandlet med kjemoterapi, canceren hadde gått i remisjon ved siste kontroll etter behandlingen.

Så mye som 50% av pasientene hadde ingen tydelige risikofaktorer for utvikling av fulminant pneumokokksykdom. Flere av de hadde tidligere sykdommer, men ingen tilstander som tenkes øke sannsynligheten for å bli rammet av pneumokokksepsis (se Tabell 1). Vi anmerker at fire av pasientene var røykere, hvorav to var storrøykere. Selv om røyking er en risikofaktor for utvikling av invasiv pneumokokksykdom, har vi ikke ansett dette som en risikofaktor for utvikling av alvorlig pneumokokksepsis med respirasjonssvikt.⁶

Diagnostikk og oppstart av antibiotika

Hos mange av pasientene gikk det svært kort tid fra de merket at de var ordentlig syke til de befant seg i en livstruende tilstand hvor de måtte intuberes og sjokkbehandles. Hos 14 av 16 pasienter tok det under et døgn fra de søkte legehjelp til de lå på respirator. Ingen av pasientene var forhåndsbehandlet med antibiotika før sykehusinnleggelse. Dette henger trolig sammen med den raske sykdomsutviklingen, men kanskje det kan tenkes at vi kan redde enda flere ved tidligere oppstart av antibiotika. Dette er nok en pasientgruppe som vil profitere på tidligst mulig oppstart av antibiotika, hos fastlege, i mottak o.l., og dette er spesielt viktig ved lang transporttid.¹³

Pasientenes innleggesdiagnose varierte veldig og ofte var den ikke sepsis. Pasient 1 ble overflyttet fra sitt lokalsykehus med spørsmål om Guillain Barré (ref. pasient 1). Pasient 6 ble lagt inn med spørsmål om akutt hjerteinfarkt eller lungeemboli. Pasient 5, 10, 15 og 16 ble funnet med redusert kontaktbarhet i sitt eget hjem. Det ble bare mistenkt pneumoni som primærfokus for infeksjonen hos 56% av pasientene. Dette viser det store mangfoldet i hvordan denne sykdommen kan presentere seg, og hvorfor det nettopp kan være så vanskelig å diagnostisere den tidlig nok.

Vi fant at 14 av 15 pasienter oppfylte SIRS kriteriene ved innkomst, men det var ikke alltid at det i journalen var tatt stilling til SIRS kriteriene. Den siste pasienten var ikke mulig å vurdere da det manglet data. Kan en systematisk bruk av SIRS kriteriene ved innkomst medføre at vi klarer å diagnostisere flere av pasientene med pneumokokksepsis tidligere? Det er en rask og lett tilgjengelig vurdering å gjennomføre, og ved å ta stilling til det i innkomst journalen viser man at man har tenkt tanken. Hos alvorlig syke pasienter med et uklart sykdomsbilde bør det alltid gjøres en sepsis vurdering ved hjelp av SIRS kriteriene.

Pneumokokksepsis kan være vanskelig å diagnostisere, oftest med kort tid fra pasienten merker symptomer til tilstand med fullt utviklet septisk sjokk.¹⁴ Klinisk debut varierte fra klassiske pneumonifenomener, som hoste og dyspné, til influensalignende symptomer og tegn med ledd- og muskelsmerter, kvalme, oppkast, diaré og kraftig generell sykdomsfølelse.

DIC

Den dårligste prognostiske faktoren vi fant var utvikling av DIC i sykdomsforløpet. Dette omfattet syv av pasientene. Mortaliteten i DIC-gruppen var 57%. Redusert perifer sirkulasjon viste seg raskt med kalde ekstremiteter og marmorering. Seks av syv utviklet dialysetrengende nyresvikt. To av syv fikk påvist cerebrale insult. Fem av syv fikk tidlig bulladannelse som tegn på epidermolyse og hudnekroser. Fire av syv hadde så omfattende nekroser at amputasjon var nødvendig. Pasient 3 hadde totalt 20 ganger på operasjonsstue med sårskift, sårrevisjoner, amputasjoner og hudtransplantasjoner. Denne pasienten ble transfundert med totalt 33 000 ml SAG, 6 300 ml Octaplas, 4 100 ml trombocytter og 1 250 ml plasma under sitt opphold på Ullevål. Pas 4 overlevde med amputasjon av tær bilateralt, og pasient 1 med amputasjon av alle ekstremiteter. Av de tre som overlevde i DIC-gruppen, var det kun en som returnerte til sin habitualtilstand.

Bilde 4



Pasient 12:

Høyre arm før amputasjon. I tillegg til nekroser, ødem og hyperemi ses bulladannelse i håndflaten.

Bilde 5



Pasient 12:

Høyre arm etter amputasjon, det er tilkommet ytterligere nekroser i dypet.

Perifer sirkulasjonsforstyrrelse DIC pasientene

Iskemi av hud og ekstremiteter viste seg initialt ved kalde periferier, hudblødninger og marmorering. Vi så at hudblødningene omfattet alt fra multiple petekkier til generaliserte, konfluerende ekkymoser. Noen hadde også sterke smerter og pareser som sannsynlig var iskemisk betinget. Et par dager ut i forløpet tilkom bulla hos fem av pasientene, trolig grunnet den underliggende sirkulasjonsforstyrrelsen. De var spente, væskefylte og varierte i størrelse. Da de rupturerte ble det store erosive flater som utgjorde en betydelig infeksjonsrisiko. Plastikkirurger og hudleger hadde hyppige tilsyn og sørget for adekvate behandlingsregimer. Det ble blant annet gitt trykkavlastende behandling med spesialseng, hyperbarbehandling i trykkammer og avansert sårstell med fuktige spesialbandasjer (jelonet og aquacel) for å behandle og redusere omfanget av sårflatene og nekrosene. I et av tilfellene ble det tatt en hudbiopsi fordi man mistenkte toksisk epidermal nekrolyse (TEN), men det ble konkludert med at hudforandringene trolig var et i ledd i sykdomsbildet. I ettertid synes det som om at bulladannelse gir en svært dårlig prognose. Tilstanden er blant annet beskrevet generelt ved sepsis under begrepet purpura fulminans.¹⁵

Ortopeder hadde hyppige tilsyn hos pasientene, og det ble avventet med amputasjon til det forelå en tydelig demarkering eller til man fant det avgjørende for pasientens videre overlevelse, for eksempel ved stigende infeksjonsparametere.

Majoriteten av pasientene med omfattende sirkulasjonsforstyrrelser hadde multiple kirurgiske inngrep med gjentatte amputasjoner, sårrevisjoner og hudtransplantasjoner. Enkelte hadde nekrotiske områder hvor det var nødvendig å ekstirperer både hud- og muskelvev. 25% av pasientene måtte amputere en eller flere ekstremiteter. Dette viser hvor mutilerende alvorlig pneumokokksepsis med DIC kan være. I *Annals of Burns and Fire Disasters* mars 2010 ble det beskrevet et tilfelle av alvorlig meningokokksepsis med purpura fulminans.¹⁶ Det fulminante forløpet med initiale petekkier som deretter utviklet seg til omfattende hudnekroser med behov for amputasjoner og gjentatte sårrevisjoner, hadde svært mange fellestrekk med de dårligste pasientene vi hadde.

Bildet vi så hos DIC pasientene med høy mortalitet, multiorgansvikt og omfattende nekroser skyldtes ikke den økte blødningstendensen, men den omfattende mikrotromboseringen. Dette viser kanskje at diskusjonen om antikoagulasjon til DIC pasienter enda ikke er avsluttet. Vi gjennomførte systematiske søk i litteraturen på pneumokokksepsis og amputasjoner. Vi fant overraskende få beskrivelser av pneumokokksykdom som hadde ledet til amputasjoner. Det nærmeste vi kom en oversikt var en publikasjon i The American Journal of Surgery fra 1993.³ Er vi vitne til en endret pneumokokkepidemi, lignende den endringen vi så med streptokokken på 80-tallet?¹⁷ Hvorfor ser vi flere amputasjoner hos disse pasientene? En tanke er at pneumokokkstammene har endret seg og blitt mer virulente, eller så kan vi tenke oss at vi i dag har en bedre behandling slik at flere pasienter overlever den initiale fasen. Det kan også tenkes at det alltid har vært slik, men at pneumokokken har havnet i skyggen av meningokokken, men at dette først har blitt tydelig nå når vi ser langt færre tilfeller av invasiv meningokokksykdom.

Bilde 6



Pasient 9:

Bildet illustrerer perifer cyanose med begynnende nekrose og bulladannelse.

Bilde 7



Pasient 12:

Bildet illustrerer fuktige nekroser, bulladannelse og epidermolyse.

Prognose

Sepsis forårsaket av *Streptococcus pneumoniae* er en sykdom med høy morbiditet og mortalitet. I studien var det seks av 16 pasienter som døde, altså en dødelighet på 38%. Den yngste som døde ble kun 33 år gammel. Blant de som overlevde var det tre som fikk alvorlige sekveler i form av uttalte amputasjoner (2) og hemiparese (1). Kun 44% av pasientene ble helt friske, dvs returnerte til sin habitualtilstand.

Samtlige pasienter utviklet multiorgansvikt. Dette manifesterte seg ved svikt i respirasjon, sirkulasjon, nyre- og hjertefunksjon, økt intrakranielt trykk og hypotermi. Hvilke organer som sviktet varierte hos de enkelte pasientene (se Tabell 1).

Tre av pasientene fikk radiologisk påvist cerebrale forandringer. Pasient 2 hadde en dramatisk, progressiv utvikling og måtte akutt få utført en hemikraniektomi. Pasient 9 utviklet hydrocephalus og fikk innlagt et eksternt ventrikkeldren, uten at det resulterte i klinisk bedring. Pasient 2 og 9 døde, mens pasient 10 overlevde med alvorlige sekveler i form av høyresidig hemiparese og kognitiv svikt.

Samtlige pasienter hadde respirasjons- (inklusionskriterium) og sirkulasjonssvikt.

Gjennomsnittlig respiratordøgn var 25 døgn, median 15 døgn, og antall døgn varierte fra 1-106. Det var ni av pasientene som ble trakeostomert, og denne gruppen hadde flest antall døgn på respirator.

Tross store mengder vasopressorer, var et stort væskebehov nødvendig for å opprettholde sirkulasjon i akutfasen. Gjennomsnittlig var hver pasient 13 517 ml i væskeoverskudd etter de fem første døgnene, median 11 258 ml, og mengden varierte fra 2 581 – 34 787 ml (perspiratio insensibilis ikke inkludert).

Seks av pasientene utviklet nyresvikt og ble behandlet med dialyse. Alle seks hadde en DIC. Gjennomsnittlig dialysedøgn var 17, median 14 døgn, og antallet varierte fra 6 - til 34 døgn.

Flertallet ble behandlet med IHD etter avsluttet CVVHD. De som overlevde gjenvant sin nyrefunksjon.

Samtlige pasienter hadde septisk sjokk. Mortaliteten ved septisk sjokk er 40-70%.¹⁸ I vårt materiale fant vi som nevnt en mortalitet på 38%. Det var kun 44% av pasientene som returnerte til sin habitualtilstand, dog skal det nevnes at det ikke var en selvfølge at så mange ble helt "friske" etter en så alvorlig sykdom. Alle pasientene hadde multiorgansvikt, til tross for dette var det faktisk 62% som overlevde uten multiorgansekveler.

Forløp

De fleste pasientene hadde et langvarig sykehusopphold, hvorav en stor andel av dette ble tilbrakt på medisinsk intensiv/overvåkning. Hver pasient var gjennomsnittlig innlagt i 45 døgn (median 31, range 1-106) ved Ullevål sykehus. Gjennomsnittlig antall døgn ved medisinsk intensiv avdeling var 30 døgn (median 16, range 1-106). Flere av pasientene hadde i tillegg en innleggelse ved sitt lokalsykehus før og/eller etter perioden ved Ullevål. Dette viser nettopp hvor omfattende og tidkrevende behandlingen kan være. Pasient 12 ble overflyttet fra lokalsykehus for behandling og var innlagt ved medisinsk intensiv avdeling i 66 døgn, som tilsvarte lengden av det totale oppholdet ved Ullevål.

Pasient 11 døde etter ett døgn. Den laveste verdien med tanke på total oppholdslengde, intensiv- og respiratordøgn representerer således et katastrofalt forløp.

Det var flere komplikasjoner som oppstod i sykdomsforløpet. Blant annet hadde ni av 16 pasienter hjerterytmeforstyrrelser som ble behandlet med antiarytmika. Fem av 16 ble behandlet med antiepileptika grunnet kramper. Seks av 16 utviklet nekroser i hud og/eller ekstremiteter.

Den enkelte pasient ble behandlet med flere typer antibiotika under hele perioden. Bakgrunnen for dette var at man i starten valgte å dekke bredt, da agens var ukjent, samt at det oppstod sekundære infeksjoner underveis, særlig hos de pasientene med et langvarig forløp. Flere av pasientene ble også behandlet med antimykotika og antivirale midler.

Konklusjon

Pneumokokksepsis er en sykdom som kan ramme unge og friske mennesker. Det kan være en veldig vanskelig diagnose å stille initialt, da den presenterer seg med en rekke ulike symptomer som igjen leder til at mange har helt andre differensial diagnoser som arbeidshypoteser. Dette er en pasientgruppe som sjelden er forhåndsbehandlet. I mange tilfeller tar det under et døgn fra pasientene oppfatter at de er ordentlig syke til de har utviklet en fulminant sepsis med behov for respiratorbehandling. Pneumokokksepsis er en sykdom med høy morbiditet og mortalitet, 38%. Det er ofte en langvarig og omfattende behandling hvorav en stor andel blir tilbrakt på medisinsk intensiv/overvåkning. Den dårligste prognostiske faktoren så ut til å være utvikling av DIC i sykdomsforløpet. Mange av pasientene med DIC får så omfattende nekroser at gjentatte kirurgisk inngrep er nødvendig. De er også i fare for å bli rammet av cerebrale forandringer. Mindre enn halvparten av pasientene som rammes av pneumokokksepsis returnerer til sin habitualtilstand, resten dør eller overlever med sekveler i form av tap og/eller alvorlig svekkelse av organfunksjon. Ved innkomst av pasienter med et uklart sykdomsbilde og/eller en alvorlig tilstand bør man alltid gjøre en sepsisvurdering ved hjelp av SIRS kriteriene. Dette er en rask og enkelt vurdering som kan lede til at flere pasienter diagnostiseres tidligere og at det raskere blir igangsatt en adekvat antibiotika behandling.

Fra medisinstudiet har vi alle fått presentert situasjonen hvor vi er turnuskandidat i Hattfjelldal og at pasienten er et høyfebrilt barn som vi finner nakne og med begynnende utvikling av petekker. Vi lærte at pga den lange veien til sykehus må vi starte med antibiotika

på stedet. Ved pneumokokksykdom kan tiden også være avgjørende og det må være mer fokus på rask oppstart av antibiotika.

Alvorlig pneumokokksepsis

- 1) Kan ramme unge og friske
- 2) Vanskelig å stille diagnose (SIRS som rutine)
- 3) Ingen var forhåndsbehandlet
- 4) Farlig sykdom: mortalitet, morbiditet og sekveler
- 5) DIC gir dårlig prognose
- 6) Ressurskrevende

Når en pasient har en ukjent, alvorlig og akutt sykdom – tenk sepsis!

Tabell 1: Kliniske data om pasientene.

Pasient nr - kjønn (alder)	Debutsymptomer/ pneumokokkfoci	Mulig disp. faktorer og tidl. sykdommer	Initial organsvikt/ manifestasjon (organsvikt, antall)	Komplikasjoner i forløpet	Medikamentell behandling	Medisinsk- og kirurgisk intervensjon	Væskebalanse 5 første døgn/total mengde blodprodukter	Antall døgn på respirator	Sekveler	Utfall (døgn intensiv/ totalt døgn UUS)
1 - ♂ (50)	Akutt kvalme, oppkast, frysninger og diare - innleggelse spm om Guillain Barré/Ukjent fokus?	Kraniebrudd, cyste på nyren	Respirasjons-, sirkulasjons-, hjerte-, nyresvikt, DIC / (5)	Elektromekanisk dissosiasjon, GI-blødning, perikardvæske, iskemi hud/ ekstremiteter	Pressor, AA, steroider, AM, 12 AB	CVVHD (34), IHD, IABP, hjertekompressjon, hudbiopsi / amputasjon av alle ekstremiteter	34 787 ml / 15 600 ml SAG, 3 200 ml Octaplas, 2 200 ml trc	106	Amputert alle ekstremiteter, synsnedsettelse h. øye, blottlagt maxilleben	Utskrevet til lokalsykehus (106/106)
2 - ♀ (33)	Et døgn smerter u.e.x., frostanfall, oppkast, hodepine og generell sykdomsfølelse/Sinusitt?	Sammenvokst vena cava superior og inferior, supraventrikulær tachycardi	Respirasjons-, sirkulasjons-, nyresvikt, DIC, ↑ICP / hypotermi(5)	Iskemi hud/ekstremiteter, cerebraleblødning, herniering, bradyarytmi	APC, pressor, steroider, AM, AØB, minst 3 AB, cyklokapron	CVVHD (14), IHD / hemicranielectomi, innleggelse av ICP-måler og EVD	Kurve mangler / 1 200 ml Octaplas, 2 500 ml trc	19		MORS (19/19)
3 - ♀ (57)	To dager frostanfall, høy feber. Uklar tale, usto gange - innleggelse spm om cerebral insult/ Pneumoni?	Residiverende pneumonier, hypertensjon, brannskade tommel, røyker, Miltsvikt?	Respirasjons-, sirkulasjons-, nyresvikt, DIC / (4)	Asystole, critical illness hypothyreose, iskemi hud(40%)/ekstremiteter, perikardvæske	APC, pressor, AM, 9 AB, Scopoderm plaster, Levaxin	CVVHD (25), IHD, trykkammer / amputasjon bilateralt u.e.x. samt h.o.ex	31 635 ml / 33 000 ml SAG, 6 300 ml Octaplas, 1 250 ml plasma, 4 100 ml trc	96		MORS (96/96)
4 - ♂ (41)	Et døgn med hodepine, feber 40,3, frysninger og diare/Sinusitt?	Trafikkulykke: splenectomert, lungeressert 1/4 v. lunge	Respirasjons-, sirkulasjons-, nyre-, hjertesvikt, DIC / (5)	Iskemi hud/ekstremiteter, luftveisblødninger, reaktiv artritt	APC, pressor, AM, 8 AB, cyklokapron	CVVHD(12), IHD, nesetamponade, drenasje abscess/ amputasjon tær, artrocentese m/skylling	22 765 ml / 2 200 ml SAG, 200 ml Octaplas, 750 ml trc	20	Amputasjon av tær bilateralt	Utskrevet til hjemmet (24/54)
5 - ♀ (51)	Hoste. Funnet redusert kontaktabar, nedkjølt og cyanotisk/Pneumoni?	Medikamentmisbruk, astma, hystrectomert, kneopr., lymfödem, psykiatri, røyker	Respirasjons-, sirkulasjonssvikt, DIC/hypotermi, (3)	Pleuraempyem	APC, pressor, steroider, 4 AB, subutex	Streptokinase / -	7 760 ml / -	5	Alopeci	Utskrevet til hjemmet (8/24)
6 - ♂ (25)	Uker med kvalme, hemoptyse og muskelsmerter. Syncope, brystmerter og ↑TropT/Pneumoni?	Hjertesvikt, misbruk anabole steroider søvnapné, snus	Respirasjon-, sirkulasjonssvikt/ (2)	Hypertensjon, takykardi, bilateral lungeemboli, lungeödem	Pressor, AA, steroider, AK, AH, 5 AB	-	4 171 ml / -	8		Utskrevet til hjemmet (12/27)
7 - ♀ (54)	Prograderende ryggsmertor. Innlagt neurologisk avdeling/Pneumoni?	Immunsupprimert, SLE, APS, MGUS, lungeemboli, TIA, prolaps, opr. ca. coli, cerebral vasculitt, kataraktopr., røyker.	Respirasjons-, sirkulasjonssvikt / (2)	Trombocytopeni, hypokalsemi, kramper, epidural abscess, diskitt, takykardi	Pressor, steroider, AM, 6 AB	Smerteteam, blopsi fra L5, Holter - registrering / -	17 551 ml / 1 100 ml SAG, 800 ml Octaplas, 200 ml trc	7	Critical illness polyneuropathi	Utskrevet til rehabilitering (11/82)
8 - ♂ (60)	Et døgn med øresmerter. Temp. >40, uklar/Otitit?	(Hjerteinfarkt - biologisk hjerteclaff, septisk atritt, app.)	Respirasjons-, sirkulasjonssvikt / meningitt (2)	Kramper, frostrier, suspekt CSF-lekkasje v. øre	Pressor, steroider, AE, 4 AB	-	9 476 ml / -	5		Utskrevet til lokalsykehus (8/8)
9 - ♀ (55)	Et døgn med frysninger, diare og oppkast/Meningitt?	Tidl. røyker	Respirasjons-, sirkulasjons-, nyresvikt, DIC / meningitt(4)	Iskemi hud/ekstremiteter, cerebrale infarkter, kramper, hydrocephalus	APC, pressor, AA, AM, AE, 5 AB, Albyl-E	CVVHD (13), IHD / innleggelse av EVD	15 826 ml / 1 900 ml SAG, 2 900 ml trc	44	Quadriparese, redusert cerebral funksjon - GCS 6	Utskrevet til lokalsykehus (42/42) MORS
10 - ♂ (22)	Et døgn med tann-/øresmerter. Funnet ikke kontaktabar m/status epilepticus/Meningitt?	Prednisolon-/blandingsmisbruk, opr. tibiafraktur, epilepsi, hodetraume -hemicranielectomert, psykiatri	Respirasjons-, sirkulasjonssvikt, ↑ICP / meningitt (3)	Cerebralt insult, kramper, urinretensjon	Pressor, steroider, AE, AØB, 5 AB	'- / innleggelse ICP - måler	11 743 ml / 400 ml Octaplas	11	Høyresidig hemiparese, ekspressiv afasi, ataksi, apraksi, kognitiv svikt	Utskrevet til rehabilitering (12/100)
11 - ♂ (70)	2-3 uker smerter flanke. Siste dager dyspne, ødemer, fallende allmenntilstand/Pneumoni?	Immunsupprimert, lymfom m/residiv, cytostatika indusert hjertesvikt	Respirasjons-, sirkulasjons-, hjertesvikt / (3)	Atrieflimmer	Pressor, AA, 1 AB	-	4 220 ml / 900 ml SAG	1		MORS (1/1)
12 - ♀ (68)	Noen dager med forkjølelse. Fall m/hodetraume - dyspné og snøvlete tale/Meningitt?	Ca. ovari m/residiv x 2 - splenectomert, lungeemboli, mb. Ménière, ulcus	Respirasjons-, sirkulasjons-, nyresvikt, DIC / meningitt (4)	Atrieflimmer, iskemi hud og ekstremiteter, kramper, HSV munn	APC (lokal), pressor, AA, AM, AE, 8 AB, acyklovir	CVVHD (6) / amputasjon av alle ekstremiteter, tannekstraksjon	2 581 ml / 8 500 ml SAG, 5 100 ml trc, 3 600 ml Octaplas	40	Amputasjon av alle ekstremiteter	Utskrevet til lokalsykehus (66/66) MORS
13 - ♀ (53)	Økende alkoholforbruk og nedsatt allmenntilstand. 3-4 dager med dyspné, smerter hemithorax og hoste/Pneumoni?	Leversvikt, alkoholmisbruk, astma, ca. mamma, psoriasis, DLE, psykiatri, ulcus, øsofagitt, røyker	Respirasjons-, sirkulasjonssvikt/ (2)	Atrietakykardi/-flimmer, ascites, pleuraempyem, perikardvæske, decubitis, ikterus, HSV	Pressor, AA, steroider, AM, 5 AB	-	6 720 ml / 2 650 ml SAG, 500 ml trc	26	Lungefibrose?, critical illness polyneuropati	Utskrevet til lokalsykehus (28/28)
14 - ♀ (66)	En uke med influensasymptomer og feber opp til 40/Pneumoni?	Uvi x 2 samt strept.inf. ila siste 6 mnd	Respirasjons-, sirkulasjonssvikt/ (2)	Atrieflimmer	Pressor, AA, 6 AB, Tamiflu	-	14 447 ml / 1 700 ml SAG	20		Utskrevet til hjemmet (25/33)
15 - ♂ (73)	Noen dager med hoste og frysninger. Funnet redusert kontaktabar/Pneumoni?	Psykiatri, tidl. røyker	Respirasjons-, sirkulasjonssvikt/ (2)	Atrieflimmer/-flutter, hypematremi, hyperkalsemi, trombocytopeni	Pressor, AA, 4 AB, desmopressin, amlodipin, adalat	-	11 258 ml (4 dager) / 100 ml trc	3		MORS (7/12)
16 - ♂ (59)	En uke med dyspné, hoste, redusert allmenntilstand. Funnet redusert kontaktabar/Pneumoni?	Tidl. alkoholmisbruker, opr. benign prostata hyperplasi, røyker	Respirasjons-, sirkulasjonssvikt / (2)	Atrieflimmer	Pressor, AA, steroider, 5 AB	-	7 815 ml / 300 ml SAG	7		Utskrevet til hjemmet (11/17)

Forkortelser tabell 1:

- **AA = antiarytmika:** Amidoron (cordarone), metoprolol (seloken), digitoksin (digitoxin), adenosin (adenocor)
- **AB = antibiotika**
- **AE = antiepileptika:** Diazepam (stesolid), levetiracetam (keppra), klonidin, clonazepam (rivotril), natrium valproat (orfiril), (lamotrigin(lamictal))
- **AK = antikoagulantia:** Dalteparin natrium (fragmin)(mengde utover vanlig profylakse), warfarin (marevan)
- **AH = antihypertensiva:** Enalapril, metoprolol (selo-zok), retinec, nitroprussid
- **AM = antimykotika:** Fluconazol (diflucan), caspofungin (cancidas), micafungin (mycamine), ambisome, posaconazol (noxafil)
- **APC = aktivert protein C**
- **APS = antifosfolipid syndrom**
- **AØB = antiødembehandling:** Mannitol, hyperhaes, pentothal
- **CSF = cerebrospinalvæske**
- **DIC = disseminert intravaskulær koagulasjon**
- **DLE = diskoid lupus erythematosus**
- **EVD = eksternt ventrikkeldren**
- **GSC = Glasgow Coma Scale**
- **HSV = herpes simplex virus**
- **IABP = intraaortal ballongpumpe**
- **↑ICP = økt intrakranielt trykk**
- **ICP-måler = intrakraniell trykkmåler**
- **IHD = intermitterende hemodialyse**
- **MGUS = monoclonal gammopathy of undetermined significance**
- **O.ex. = overekstremiteter**
- **Pressor = vasopressor:** Adrenalin, noradrenalin, dobutamin (dobutrex), dopamin
- **SAG = erytrocyttkonsentrat med NaCl, adenosin, glukose og mannitol**
- **SLE = systemisk lupus erythematosus**
- **Steroider:** Deksametason (dexamethason), hydrokortison (solu – cortef), metylprednisolon (solu – medrol), prednisolon
- **TIA = transitorisk iskemisk angrep**
- **Trc = trombocytter**
- **TropT = troponin T**
- **UVI = urinveisinfeksjon**
- **U.ex. = underekstremiteter**

Tabell 2: Funn.

	Gjennomsnitt	Median	Range
Alder (år)	52,8	56	22 - 73
Respiratordøgn	26,1	15	1 - 106
Intensivdøgn	29,6	15,5	1 - 106
Totalt antall døgn Ullevål	44,6	30,5	1 - 106
Dialysedøgn	17,3	13,5	6 - 34
Antall antibiotika	5,6	5	1 - 12
Væskebalanse 5 første døgn (ml)	13 517	11 258	2 581 - 34 787
Blodprodukter pr pas (ml)	6 446,9	1 900	0 - 44 650

Litteraturhenvisning

- [1] Meningokokksykdom. In: Blystad H (eds): Smittevernoka [Internet]. Oslo: Nasjonalt folkehelseinstitutt; 2012 [cited 2012 Jun 26]. Available from: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_6039&MainArea_5661=6039:0:15,5078:1:0:0::0:0&MainLeft_6039=6041:82820::1:6043:77::0:0
- [2] Pneumokokkinfeksjon. In: Blystad H (eds.): Smittevernoka [Internet]. Oslo: Nasjonalt folkehelseinstitutt; 2012 [cited 2012 Jun 26]. Available from: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_6039&MainArea_5661=6039:0:15,5078:1:0:0::0:0&MainLeft_6039=6041:82835::1:6043:91::0:0
- [3] Johansen K, Hansen St Jr.: Symmetrical peripheral gangrene (purpura fulminans) complicating pneumococcal sepsis. *Am J Surg.* 1993 May; 165(5): 642-5.
- [4] Reinstein L, Govindan S: Extremity amputation: disseminated intravascular coagulation syndrome. *Arch Phys Med Rehabil.* 1980 Feb;61(2):97-102.
- [5] Akol H, Boon ES, van Haren FMP, van der Hoeven JG: Successful treatment of fulminant pneumococcal sepsis with recombinant tissue plasminogen activator. *Eur J Intern Med.* 2002 Sep;13(6):389.
- [6] Musher DM: Streptococcus pneumonia. In: Mandell GL, Bennett JE, Douglas RG and Dolin R (eds.): Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. ISBN 978-0-4430-68393, Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia 2010, pp 2623-2642.
- [7] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ; ACCP/SCCM Consensus Conference Committee: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American collage of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101:1644-1655.
- [8] Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM: Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. *Crit Care Med* 2004 Mar;32(3):858-73.
- [9] Ormaasen V and Jensenius M (eds.): Håndbok for Infeksjonsmedisinsk avdeling. Oslo universitetssykehus Ullevål, Utgave 4/Mai 2011. ISBN foreligger ikke.
- [10] Sandstad O and Jacobsen D (eds.): Metodebok for leger. ISBN 978-82-473-0023-7, Oslo universitetssykehus Ullevål, Medisinsk klinikk, Utgave 13/August 2010.
- [11] William BM, Corazza GR: Hyposplenism: a comprehensive review. Part 1: basic concepts and causes. *Hematology.* 2007 Feb;12(1): 1-13.
- [12] Metha AJ, Guidot DM: Alcohol Abuse, the Alveolar Macrophage and Pneumonia. *Am J Med Sci.* 2012 Mar;343(3):244-7.
- [13] Garnacho-Montero J, García-Cabrera E, Diaz-Martín A, Lepe-Jiménez JA, Iraurgi Arcarazo P, Jiménez-Alvarez R, Revuelto-Rey J, Aznar-Martín J: Determinants of outcome in patients with bacteraemic pneumococcal pneumonia: Importance of early adequate treatment. *Scand J Infect Dis.* 2010 Mar;42(3):185-92.
- [14] Iinuma Y, Hirose Y, Tanaka T, Kumagai K, Miyajima M, Sekiguchi H, Nomoto Y, Yabe M, Imai Y, Yamazaki Y: Rapidly progressive fatal pneumococcal sepsis in adults: a report of two cases. *J Infect Chemother.* 2007 Oct;13(5):346-9.
- [15] Betrosian AP, Berlet T, Agarwal B: Purpura Fulminans in Sepsis. *Am J Med Sci.* 2006 Dec;332(6):339-45.
- [16] Bollero D, Stella M, Gangemi EN, Spaziante L, Nuzzo J, Sigauda G, Enrichens F: Purpura fulminans in meningococcal septicaemia in an adult: a case report. *Ann Burns Fire Disasters.* 2010 Mar 31;23(1):43-7.

- [17] Bronze Ms, Dale JB: The reemergence of serious group A streptococcal infections and acute rheumatic fever. *Am J Med Sci.* 1996 Jan;311(1):41-54.
- [18] Lever A, Mackenzie I: Sepsis: defenition, epidemiology, and diagnosis. *BMJ.* 2007 Oct 27;335(7625):879-83.