



«Effekt av overvæsking hos sepsispasienter»

«The downstream effects of fluid overload on septic patients»

Kandidatnummer: 320
VID vitenskapelig høgskole
Haraldsplass

Fordypningsoppgave
Videreutdanning i akuttmedisinsk sykepleie – VUAKU5400
Kull: Akuttmedisinsk sykepleie 2019 - 2021

Antall ord: 3877
30.04.2021

Abstrakt

Innledning: Sepsis rammer anslagsvis rundt 20 000 mennesker i Norge på årsbasis, og estimert dødstall er 3000 - 6000. En overreaksjon fra immunforsvaret ved infeksjon medfører at ubehandlet sepsis resulterer i livstruende organ dysfunksjon. Dagens førstelinjebehandling består av blant annet antibiotika og væskebehandling. Vedvarende hypotensjon etter initial væskebehandling krever bruk av vasopressor, men dette er ikke helt ukomplisert. Kapillærene har i utgangspunktet glycocalyx på innsiden av blodårene, som fungerer som en permeabilitetsbarriere for plasmaproteiner. Denne barrieren ødelegges av sepsisutløste proinflammatoriske mediatorer. Vann følger albumin ut i interstitiet (vevet), med ødem og hypovolemi som resultat. Å finne balanse mellom vevsødemet væskebehandlingen kan forårsake, og dermed påvirke surstofftransport til vevet negativt, versus dens gunstige effekt på hjerte-minuttvolum, perfusjon og oksygenleveranse til vev og organer, er utfordrende. Formålet med oppgaven var å undersøke om effekten av positiv væskebalanse ved sepsis og septisk sjokk, påvirker prognose, med ekstra fokus på mortalitet.

Problemstilling: Påvirker væskebehandling og væskeoverskudd prognosen hos voksne sepsispasienter?

Metode: I databasene Pubmed og CINAHL ble det utført flere systematiske søk etter relevant litteratur. Ved hjelp av inklusjons- og eksklusjonskriterier ble åtte primærartikler valgt inn i oppgaven, som er formet som en litteraturstudie. Artiklene ble kvalitetsvurdert ved hjelp av sjekklister, samt kategorisert ved hjelp av koding og til slutt, tematisert.

Resultat: Artikkelenanalyse resulterte i to hovedtema og ett subtema. Hovedfokus var på væskebehandling hos sepsispasienter, og funn viste at positiv væskebalanse ble assosiert med økt dødelighet. Flere artikler fant også sammenheng mellom positiv væskebalanse og økt bruk av medisinske og væskejusterende intervensjoner, samt forlenget liggetid på sykehus.

Konklusjon: Gjennomgåtte artikler i denne litteraturstudien viste at væskebehandling påvirket mortaliteten hos voksne sepsispasienter. Positiv væskebalanse økte risikoen for medisinske og væskejusterende intervensjoner, samt kunne forlenge sykehusoppholdet.

Nøkkelord: Sepsis, septisk sjokk, væskebehandling, mortalitet/dødelighet

Abstract

Introduction: Sepsis is a syndrome that affects approximately 20 000 people in Norway each year, and mortality rates lies between 3000 – 6000. An overreaction from the immune system will lead to life threatening organ failure, if not treated in time. First line treatment includes, amongst other interventions, administration of antibiotics and fluids. Vasopressors are administered when hypotension cannot be corrected with fluids. Our capillaries have a layer on their inner side, glycocalyx, which acts as a barrier for plasma proteins. Sepsis will damage this barrier by pro-inflammatory mediators, resulting in fluid leakage as water follows albumin out in the tissue, causing edema and hypovolemia. To find the balance between the consequences of fluid treatment on tissue edema, and it's adverse effect on oxygen transport, versus the beneficial effect that fluid treatment has on heart-minute volume, increased perfusion and enhancing oxygen delivery to tissue and organs, is difficult. The aim of this literature study is to investigate the effect of positive fluid balance on patient outcome, with focus on mortality.

Study aim: Is the prognosis in septic patients affected by the increased use of administration of intravenous fluids, and fluid overload?

Method: Systematic search for relevant literature was done in the databases Pubmed and CINAHL. Using inclusion and exclusion criteria, eight primary articles were included in this literature review. The articles were quality checked, and categorized by coding into themes.

Result: Article analysis resulted in two themes and one subtheme. The main focus was intravenous fluid treatment in septic patients, and the results show that positive fluid balance is associated with increased mortality. Several articles also found an association between positive fluid balance and increased use of medical and fluid-related interventions, and length of hospital stay.

Conclusion: The analyzed articles in this literature review shows that increased intravenous fluid administration affects the mortality in septic patients. Positive fluid balance also increases the increase the risk of medical and fluid-related interventions, in addition to prolonged hospital length of stay.

Key words: *Sepsis, Septic shock, fluid treatment, mortality*

Innholdsfortegnelse

1.0 Innledning	1
1.1 Problemstilling	2
1.2 Hensikt	2
2.0 Metode	3
2.1 Litteratursøk.....	3
2.2 Utvelgelse av artikler	5
2.3 Analyse.....	5
3.0 Resultat	6
3.1 Tema 1: Dødelig positiv væskebalanse	8
3.2 Tema 2: Positiv væskebalanse kan medføre ekstra medisinske intervensjoner	10
3.2.1 Undertema 1: Positiv væskebalanse kan medføre forlenget liggetid	11
4.0 Diskusjon	12
4.1 Tema 1: Dødelig positiv væskebalanse.....	12
4.2 Tema 2 Positiv væskebalanse kan medføre ekstra medisinske intervensjoner	13
4.2.1 Undertema 1: Positiv væskebalanse kan medføre forlenget liggetid	15
5.0 Konklusjon	16
Litteraturliste	18
Vedlegg 1: Søkematrise	i
Vedlegg 2: Kvalitetskontrollskjema	iii
Vedlegg 3: SOFA-skår	iv
Vedlegg 4: Analyse av resultater	v
Vedlegg 5: Eksempler fra klinisk praksis: væskebalanseregistrering	ix
Vedlegg 6: Surviving sepsis campaign – «1-hour-bundle»	xi

1.0 Innledning

Sepsis anslås å ramme rundt 20 000 mennesker i Norge på årsbasis, hvorav estimerte dødstill ligger på 3000 - 6000 (Geminisenter sepsisforskning, 2019). Syndromet kan medføre en livstruende organdysfunksjon, utløst av en infeksjon som vertens immunforsvar overreagerer på (Norsk legemiddelhåndbok, 2017a). Septisk sjokk defineres som sepsis utviklet til å være vasopressortrengende for å holde middelarterietrykk (MAP) ≥ 65 mmHg, og som har S-laktat > 2 mmol/l etter initial væskeresuscitering. Norsk standard behandlingsalgoritme består av: Sikring av mikrobiologiske prøver, dernest oppstart med antibiotikabehandling innen 60 minutter, varierende type antibiotika etter fokus og etiologi. Parallelt gis intravenøs væskebehandling, 2 til 4 liter Ringer-acetat de første 2 timer. Vasopressor administreres ved vedvarende sirkulasjonssvikt etter initial væskebehandling. Annen behandling gis etter indikasjon, og kan være blant annet oksygentilskudd, blod, blodprodukter, insulin eller glukokortikoider.

Scoringsverktøyet qSOFA brukes både pre- og intrahospitalt som sjekklister mot svikt i organfunksjoner, hvor 2 av 3 positive parametere gir mistanke om sepsis (Norsk legemiddelhåndbok, 2017a). qSOFA står for Quick Sequential Organ Failure Assessment, hentet ut fra SOFA-skår, et skjema hvor man graderer organsvikt (se vedlegg 3).

De 3 parameterne man ser etter er:

- 1) Akutt endring i bevissthetsnivå
- 2) Systolisk blodtrykk < 100 mmHg
- 3) Respirasjonsfrekvens ≥ 22 /minutt

Glycocalyx – nøkkelrolle

Glycocalyx er et tynt makromolekyl-lag på innsiden av endoteloverflaten i kapillærveggene, og er en av de viktigste årsakene til den lave permeabiliteten for plasmaproteiner, fra kapillærene til interstitiet (Ingvaldsen, 2016). Glycocalyx fungerer som permeabilitetsbarriere, og bevarer den onkotiske effekt, som hindrer vann i å forlate karsystemet og opprettholder plasmavolumet. Ved sepsis vil en rekke pro-inflammatoriske mediatorer frigjøres til sirkulasjonen. Dermed skjer det en økning av antall porer mellom kapillærendotel og

interstitiet, samt ødeleggelse av glycocalyx, som videre fører til raskt utslipp av albumin til interstitiet. Vann følger etter albuminet og da oppstår både interstitielt ødem og hypovolemi.

Ingvaldsen (2016) påpeker videre at vevsødem ved økt interstitiell væske og høyt interstitielt trykk kan føre til surstoffmangel i vevet. Dette skyldes kapillæravklemming og -forsnevring, som vil redusere mikrosirkulasjonen, samt ved økt diffusjonsdistanse for oksygen fra kapillærer til vevsceller. Vevsødem kan være mer negativ for lokal vevsoksygenering, enn den positive effekten væskebehandlingens økning av hjerte-minuttvolum har på perfusjon og oksygenleveranse til vevene. For liten væsketilførsel vil imidlertid også kunne medføre hypovolemi og organhypoperfusjon. Det er dermed en balansegang å ta hensyn til konsekvensene av for stor eller for liten væsketilførsel.

Det er på bakgrunn av dette ønskelig å se nærmere på hva nyere forskning og litteratur sier om væskebehandling etter initial behandlingsoppstart ved sepsis og septisk sjokk, og hvordan prognosen, og spesielt mortaliteten, påvirkes av dette.

1.1 Problemstilling

«Påvirker væskebehandling og væskeoverskudd prognosen hos voksne sepsispasienter?»

1.2 Hensikt

Hensikten med denne litteraturstudien er å se om prognose og mortalitet hos voksne pasienter på sykehus med alvorlig sepsis eller septisk sjokk påvirkes av væskebehandlingen de mottar.

2.0 Metode

Denne fordypningsoppgaven er en oversiktsartikkel, formet som en litteraturstudie. En slik studie er en undersøkelse og tolkning av litteratur som relaterer seg til et spesifikt tema og spørsmål (Aveyard, 2019). Litteraturstudier er basert på primærkilder (Johannessen et al., 2016). Kriterier som må være oppfylt for å kvalifisere til en slik studieform er at 1) utvalg av primærstudier gjøres systematisk 2) problemstillingen er tydelig 3) søkestrategier som benyttes skal beskrives 4) grunnlag for inkludering og ekskludering av primærkilder skal fremgå. Kvalitetsvurdering er gjennomført, og dette utgreies videre under oppgavens punkt 2.2 «Utvelgelse av artikler». Begrensninger ved utførelsen av denne typen studier kan bygge på valg av søkeord og databaser, samt språklige aspekt: Andre søkeord og/eller kombinasjoner av disse, eller søk i andre databaser kunne gi andre funn. Oversettelsesfeil eller kontekstuelle misforståelser kan foreligge, da studiene ble gjennomført i andre land enn Norge, slik at helsesystemet og retningslinjer kan være forskjellige. Alle artikler var engelskspråklige.

Åtte primærartikler danner kunnskapsgrunnlaget for denne oversiktsartikkelen.

Oversiktsartikkel er definert av Tidsskriftet den Norske Legeforening (u.å.) som en artikkel hvor eksisterende kunnskapsgrunnlag tolkes, vurderes og vektet. Aveyard (2019) sier at litteraturstudier er viktige fordi de oppsummerer tilgjengelig litteratur, og dermed gjør det enklere for blant annet helsearbeidere å holde seg oppdatert rundt forskning knyttet til egen praksis. Dette inngår i vår profesjonelle plikt, men kan være utfordrende med de store mengder ufiltrert forskning som finnes.

2.1 Litteratursøk

Et PICO-skjema (tabell 1) ble utarbeidet da det er et godt verktøy for å formulere presise spørsmål (Helsebiblioteket, 2016b). PICO-skjema hjalp med å strukturere problemstillingen, og bidro til å danne en god søkestrategi. Søkeord ble hentet ut fra PICO-skjemaet, og MeSH-termer til disse ble funnet på <http://mesh.uia.no>. Ordbok på www.ordnett.no ble brukt for å oversette de norske søkeordene som det ikke ble funnet passende MeSH-termer til, til engelske.

Tabell 1: PICO-skjema

P	I	C	O
Pasient/populasjon	Intervensjon/tiltak	Kontroll	Outcome/utfall/resultat
Voksne pasienter med alvorlig sepsis / septisk sjokk	Væskebehandling og væskebalanse	De som ikke får (like aggressiv) væskebehandling	Effekt på prognose/ mortalitet

Oppgavens kjernesporsmål er å se hva forskningen de siste åtte år har funnet om væskebehandling og væskeoverskudd sine effekter på prognosen hos sepsispasienter. Studiedesign for denne oppgaven ble dermed en litteraturstudie. Søkeord og MeSH-termer som er brukt er *sepsis*, *septic*, *severe sepsis*, *septic shock*, *fluid*, *fluid resuscitation*, *fluid management*, *fluid balance*, *mortality* (vedlegg 1). Vedlegget viser også de boolske operatorene «OR» og «AND», som ble brukt for å avgrense søkene, og kombinere søkeord. Søk i CINAHL med følgende søkeordkombinasjon ga best uttelling med tanke på antall artikler som ble inkludert i studien «Sepsis OR septic OR severe sepsis OR septic shock AND fluid balance OR fluid management», totalt seks av åtte.

Søkene ble utført mellom januar og mars 2021, og databasene som ble brukt var Pubmed og CINAHL. Disse databasene ble valgt fordi de inneholder internasjonal, fagfelleverdert og relevant litteratur om sykepleie, medisin og standarder for praksis (Helsebiblioteket, u,å). Publiseringshorisont ble initialt satt til 2011-2021 for begge søkemotorer, men ble grunnet svært mange treff redusert til 2015-2021 for å redusere mengde stoff å søke og å lese igjennom. Tidshorisont ble til slutt satt til 2013 – 2021 for å finne tilstrekkelig antall artikler, da kvalitetssjekk av to av studiene i tidshorisont 2015-2021 viste utilfredsstillende resultat ved analyse gjort med kvalitetssjekklistene.

Inklusjonskriterier var: Voksne pasienter med sepsis eller septisk sjokk, inneliggende på sykehus, som fikk væske som del av sin behandling, og sammenhengen med prognose og mortalitet ble undersøkt. Søk i Pubmed ble avgrenset til å gjelde studier med voksne over 19 år, studiedesign randomisert kontrollert studie (RCT) eller clinical trial, for å utelukke metaanalyser og litteraturstudier, da et krav til oppgaven var primærstudier.

I CINAHL ble avgrensning i tillegg til overnevnte tidsbegrensning, valgt å gjelde kun voksne. Studier som bestod i å sammenligne væsketerapi og vasopressor i behandlingen, eller som omhandlet behandling gjort prehospitalt, ble ekskludert. Metaanalyser og litteraturstudier ble også ekskludert.

2.2 Utvalgelse av artikler

Totalt ble førtifem artikler valgt ut for gjennomlesing, basert på at tittel eller nøkkelord inneholdt relevante søkeord. Etter nøye gjennomlesing av artiklenes abstrakt, samt kvalitetssjekk, ble åtte av disse inkludert i oppgaven. De ble inkludert fordi de møtte inklusjonskriterier, og fordi de hadde som hensikt å utforske hypoteser som besvarer denne oppgavens problemstilling. Tabell 3 i (vedlegg 2) presenterer et kvalitetskontrollskjema basert på sjekklister hentet fra Helsebiblioteket (2016a). Sjekklister benyttes for å lettere kritisk vurdere artiklenes metodiske kvalitet. Alle studier i en strukturert litteraturstudie skal kvalitetsvurderes (Johannessen et al., 2016).

En gjennomgang av alle artiklene viser at syv av studiene viste til godkjenning av etisk komité. Fem av disse oppga at samtykkekrav ble opphevet av komitéene, og der hvor årsak er angitt, var det grunnet studienes retrospektive og / eller observasjonelle design. To studier oppgir at samtykke ble innhentet av enten pasient eller pårørende. Alle studiene er hentet fra fagfelleverderte tidsskrift. Det antas at Vancouveranbefalingene, anvendt av over 500 medisinske tidsskrift verden rundt, og Helsinkideklarasjonen, etiske retningslinjer brukt over store deler av verden, er fulgt (Forskningsetikk, 2017; Forskningsetikk, 2014).

2.3 Analyse

Analysefasen begynte med ny gjennomlesing av resultatkapitlene i hver av de åtte inkluderte artiklene, nå med skjematisk identifisering av nøkkelfunn, som videre ble kodet, kategorisert og til slutt, tematisert. Studiene hadde både likheter og ulikheter, som videre fremkommer i oppgavens resultatkapittel, hvor også hver artikkel presenteres i tabell 2. Nøkkelfunn under analysen ble plassert i egen analysetabell (vedlegg 4) og viser forskjeller og likheter mellom studiene, samt hvilke tema som fremkom i de ulike artiklene.

3.0 Resultat

De inkluderte artiklene er presentert i tabell 2. Studiene er kvantitative primærstudier, og alle åtte har studiedesign som kohort, syv retrospektive, én prospektiv.

Tabell 2: Presentasjon av utvalgte artikler

Forfatter/tittel årstall/tidsskrift	Studiets aim	Design	Utvalg	Resultat
Sirvent et al./ Fluid balance in sepsis and septic shock as a determining factor of mortality/ 2015/ American journal of Emergency Medicine	Undersøke om væskebalanse var avgjørende for mortalitet hos pasienter med alvorlig sepsis eller septisk sjokk.	Kvantitativ kohortstudie Prospektiv	42 voksne pasienter med sepsis ved intensivavd.	Positiv væskebalanse de første 48, 72 og 96 timene var assosiert med høyere mortalitet. Pasienter med > 2.5 L i pluss ved 72 timer hadde høyere mortalitetsrisiko, enn de < 2.5 L.
Sakr et al./ Higher fluid balance increases the risk of death from sepsis: results from a lagre international audit/ 2017/ Critical Care Medicine	Undersøke positiv væskebalanses mulige påvirkning på utfall hos sepsispasienter.	Kvantitativ kohortstudie Retrospektiv	1808 voksne pasienter med sepsis, på tvers av 730 intensivavd, i 84 land.	Høyere væskebalanse ved dag 3, men ikke ved første 24 timer, var assosiert med økt dødelighet. Totalt væskeinntak var likt hos overlevende og ikke-overlevende, men væskebalanse var mindre positiv hos overlevende.
Brotfain et al./ Positive fluid balance as a major predictor of clinical outcome of patients with sepsis/septic shock after ICU discharge/ 2016/ American journal of Emergency Medicine	Vurdere prognostisk, klinisk signifikans av positiv væskebalanse hos septiske pasienter.	Kvantitativ kohortstudie Retrospektiv	297 voksne pasienter med sepsis ved generell og medisinsk intensivavd. ble delt i 4 studiegrupper, hhv. med væskebalanse <10L, 10-20L, 20-30L og >30L ved utskrivelse fra intensivavd.	Høyere mortalitetsrate i gruppe 2 til 4, sammenlignet med gruppe 1. Positiv væskebalanse prediktor for mortalitet, samt at det utgjorde risiko for ny organskade ved utskrivelse.

<p>de Oliveira et al./ Positive fluid balance as a prognostic factor for mortality and acute kidney injury in severe sepsis and septic shock/ 2015/ Journal of Critical Care</p>	<p>Undersøke om positiv væskebalanse er assosiert med akutt nyreskade og dødelighet hos pasienter med alvorlig sepsis og septisk sjokk.</p>	<p>Kvantitativ kohortstudie Retrospektiv</p>	<p>116 voksne pasienter med alvorlig sepsis og septisk sjokk på sykehus.</p>	<p>Positiv væskebalanse >3L mellom 24-48t, i tillegg til nyresvikt grad F (RIFLE-score) og døgndiurese <0.9L, etter diagnose ble assosiert med høyere mortalitet hos pasienter med alvorlig sepsis.</p> <p>Pasienter med septisk sjokk hadde risiko for økt mortalitet ved væskebalanse >3L mellom 24-48t. og døgndiurese <0.8L.</p> <p>Positiv væskebalanse ikke assosiert med hverken beskyttelse av, eller risiko for, akutt nyreskade.</p>
<p>Kelm et al./ Fluid overload in patients with severe sepsis and septic shock treated with early goal-directed therapy is associated with increased acute need for fluid-related medical interventions and hospital death» /2015/ Shock: injury, inflammation and sepsis: laboratory and clinical approaches.</p>	<p>Undersøke potensiell morbiditet og mortalitet assosiert med overvæsking hos pasienter med sepsis og septisk sjokk.</p>	<p>Kvantitativ kohortstudie Retrospektiv</p>	<p>405 voksne pasienter med alvorlig sepsis og septisk sjokk på medisinsk intensivavd.</p>	<p>Overvæsking assosiert med økt sykehusdødelighet, samt økte væskejusterende medisinske intervensjoner som pleuratapping og bruk av diuretika, hos pasienter behandlet med EGDT (Early Goal Directed Therapy)</p>
<p>Sadaka et al./ Fluid resuscitation in septic shock: The effect of increasing fluid balance on mortality /2014/ Journal of intensive care medicine</p>	<p>Undersøke om positiv væskebalanse etter initial væsketerapi hos pasienter med septisk sjokk er assosiert med økt mortalitet.</p>	<p>Kvantitativ kohortstudie Retrospektiv</p>	<p>350 voksne pasienter med septisk sjokk i en blandet kirurgisk / medisinsk intensivavd.</p>	<p>Pasienter med positiv væskebalanse på 12L, 18L og 24L ved 24 t. hadde høyere mortalitetsrisiko enn pasienter med nøytral balanse.</p>

<p>Pittard et al./ Association of positive fluid balance and mortality in sepsis and septic shock in an Australian cohort/ 2017/ Anaesthesia and Intensive care</p>	<p>Undersøke korrelasjon mellom positiv væskebalanse og dødelighet hos sepsispasienter.</p>	<p>Kvantitativ kohortstudie Retrospektiv</p>	<p>186 voksne pasienter med septisk sjokk i en blandet kirurgisk / medisinsk intensivavd.</p>	<p>Daglig væskebalanse var gjennomsnittlig høyere hos ikke-overlevende, og det ble funnet korrelasjon mellom positiv væskebalanse og mortalitet hos pasienter med sepsis og septisk sjokk.</p> <p>De som døde hadde i større grad trengt mekanisk ventilasjon, eller hemodialyse, i forkant av dødsfallet.</p>
<p>Neyra et al./ Cumulative fluid balance and mortality in septic patients with or without acute kidney injury and chronic kidney disease/ 2016/ Critical care medicine</p>	<p>Undersøke assosiasjon mellom positiv væskebalanse og mortalitet hos sepsispasienter med eller uten akutt nyreskade og kronisk nyresykdom.</p>	<p>Kvantitativ kohortstudie Retrospektiv</p>	<p>2632 voksne pasienter ved medisinsk intensivavd.</p>	<p>Positiv væskebalanse ved 72t. etter innleggelse var assosiert med økt dødelighet uavhengig av nyreskade-/sykdom.</p>

3.1 Tema 1: Dødelig positiv væskebalanse

I alle åtte inkluderte artikler presenterer forfattere signifikante funn som viser assosiasjon mellom positiv væskebalanse og økt dødelighet hos pasienter med sepsis (Brotfain et al. 2016; de Oliveira et al. 2015; Kelm et al. 2015; Neyra et al. 2016; Pittard et al. 2017; Sadaka et al. 2014; Sakr et al. 2017; Sirvent et al. 2015).

Pasientene inkludert i disse studiene var voksne som hadde ulike grader av sepsis, fra alvorlig sepsis til septisk sjokk, og infeksjonsfokus var som oftest i lungene. Alle pasienter ble behandlet ved sykehus, primært ved intensivavdelinger, og fulgt i videre behandling i sykehuset (eller til død) og til utskrivelse. Alle studiene registrerte væskebalanse ved flere påfølgende døgn, varierende fra 1 til 3-7 døgn.

Tidlig positiv væskebalanse assosiert med økt mortalitetsrisiko

Tre av åtte studier fant signifikant assosiasjon til økt dødelighet ved positiv væskebalanse allerede ved 24 timer.

De Oliveira et al. (2015) fant at de som døde hadde hatt mer positiv væskebalanse ved 24 timer, samt mellom 24 og 48 timer. Det postuleres derfor at væskebehandling utenfor 24 timers-vinduet (omtales som «det terapeutiske vinduet») utsetter pasienten for skade. Hva nyreskade angikk, fant de at positiv væskebalanse hverken beskyttet mot, eller utgjorde risiko for akutt nyreskade.

Sadaka et al. (2014) fant i sin studie, hvor pasientene ble delt inn i fire grupper alt etter det væskeoverskuddet de hadde (per 6 liter fra 0 til 24 liter), at høyere positiv total væskebalanse ved 24 timer signifikant predikerte mortalitet.

Kelm et al. (2015) fant et høyere antall døde blant de som var overvæsket allerede fra 24 timer, og hvor det vedvarte på dag 3.

Økt mortalitetsrisiko knyttet til positiv væskebalanse også senere i forløpet

Tre av åtte studier presenterte ingen funn med assosiasjon mellom økt dødelighet og positiv total væskebalanse ved første 24 timer, men viste at væskeoverskudd senere i forløpet økte dødeligheten.

I studien til Sakr et al. (2017) var væsketilførselen lik mellom de som overlevde og de som ikke overlevde, men væskeeliminering var lavere hos sistnevnte gruppe, og de hadde dermed større væskepluss. Dødeligheten så ut til å stige dersom det forelå positiv total væskebalanse ved 72 timer (dag 3). Man så også en signifikant dobling av mortalitetsrisiko ved sammenligning av laveste og høyeste væskebalansekvartil på samme tidspunkt. Kjentegnet for de som overlevde var negativ væskebalanse på dag 3, som vedvarte videre til dag 7.

Også Neyra et al. (2016) fant at mortaliteten økte dersom pasientene hadde positiv væskebalanse ved 72 timer (dag 3), og Sirvent et al. (2015) viste at mortaliteten økte når pasientens væskebalanse forble positiv fra 48 timer og videre.

Økt mortalitet ved gjennomgående økt positiv væskebalanse

Brotfain et al. (2016) viste i sin studie at et større væskeoverskudd generelt i forløpet ga økt dødelighet. De delte pasientene inn i kvartiler for væskebalanse ved utskrivelse fra intensivavdeling (<10L, 10-20L, 20-30L og >30L), og fant signifikant mortalitetsrisiko når de sammenlignet disse kvartilene, hvor gruppe 2 til 4 hadde forhøyet mortalitetsrisiko sammenlignet med gruppe 1.

Pittard et al. (2017) fant at pasientene som overlevde etter intensivforløpet, var karakterisert med mindre væskeoverskudd fra første dag til dag 6, og gikk fra å være positiv til negativ ved dag 3. Væskebalansen var positiv gjennom alle de første 6 dagene hos de som døde. Samme resultat ble også funnet for sykehusopphold utenfor intensivavdelingen. Også studien til Sakr et al. (2017) observerte det samme over syv dager hos sine pasienter på intensiv.

3.2 Tema 2: Positiv væskebalanse kan medføre ekstra medisinske intervensjoner

Tre av åtte studier avdekket at positiv væskebalanse medførte økt behov for ekstra medisinske tiltak.

Kelm et al. (2015) så i sin studie at de som hadde positiv væskebalanse ved dag 1, og videre i forløpet, var signifikant assosiert med økt bruk av væskejusterende medisinske intervensjoner. Disse tiltakene var pleuratapping og akutt administrering av diuretika, etter justering for baseline alvorlighetsgrad av sykdom. Peritonealtapping var mer vanlig hos pasienter uten væskeoverskudd, men dette funnet var uten statistisk signifikans.

Sakr et al. (2017) fant at stigende positiv væskebalanse var assosiert med økt behov for medisinske intervensjoner. De så et signifikant økende behov for dialyse, samt økt bruk av legemidler for å opprettholde blodtrykk (vasopressorer) og øke hjertets sammentrekningsevne (inotrope midler). Behovet var stegvis økende med økende positiv væskebalanse. I tillegg fant de en trend med størst behov for mekanisk ventilasjon for de med mest væskeoverskudd, men dette var ikke statistisk signifikant.

Også Pittard et al. (2017) så, tillegg til væskebehandling, spesifikt på behovet for medisinske tiltak i form av nyreerstattende behandling og eventuell mekanisk ventilasjon. De fant i sin studie at en større andel av pasientene som døde, hadde trengt mekanisk ventilasjon og / eller hemodialyse, sammenlignet med de som overlevde. Tendensen pekte altså mot et økt behov for ekstra medisinske intervensjoner, men var ikke statistisk signifikant.

Som et bifunn kan det nevnes at Sirvent et al. (2015) i sin studie fant at bruk av ekko doppler for å undersøke pasientens hjertefunksjon var nyttig i forhold til å kartlegge kardial dysfunksjon og effekt av væsketilskudd. De konkluderer med at dette tiltaket vil kunne bedre prognosen hos disse pasientene.

3.2.1 Undertema 1: Positiv væskebalanse kan medføre forlenget liggetid

Brotfain et al. (2016) fant en økning i antall liggedøgn hos pasienter proporsjonalt med økende positiv væskebalanse.

I Kelm et al. (2015) sin studie var 182 av pasientene vedvarende overvæsket gjennom behandlingstiden. Også hos dem så man en trend til at lengden på sykehusoppholdet var lengre, selv om funnet ikke var statistisk signifikant.

Også Sakr et al. (2017) så en trend til at pasientene med størst væskeoverskudd i gjennomsnitt hadde lengre opphold på intensivavdelingen. Men heller ikke dette funnet var statistisk signifikant.

4.0 Diskusjon

Surviving Sepsis Campaign (SSC) fremlegger internasjonale retningslinjer for sepsisbehandling, og reviderte versjoner har kommet hvert fjerde år siden 2004 (Rhodes et al., 2017). Siste revisjon kom i 2016, her anbefales blant annet minimum 30 ml/kg intravenøs krystalloid væsketilførsel de 3 første timene dersom det foreligger en sepsisindusert hypoperfusjon. Det anbefales at videre væskebehandling gjøres med hyppig revurdering av hemodynamisk status, som ved undersøkelse av kardial funksjon. Positiv væskebalanse anføres å kunne være skadelig, og det anbefales derfor ikke at væske gis utover initial behandling, uten at det foreligger en estimert sannsynlighet for at pasienten responderer positivt på denne behandlingen. Det påpekes også at det foreligger lite tilgjengelig vitenskapelig bevis for bruken av intravenøs væske i denne sammenheng, og at videre forskning er sårt trengt. Et tillegg til 2016-revisjonen ble publisert i 2019, og kalles «hour-1-bundle (vedlegg 6). Her fremlegges anbefalte fokusområder og tiltak som bør påbegynnes innenfor første timen (Surviving sepsis campaign, 2019).

Seks av de inkluderte studiene viser til SSC sine retningslinjer, hvor retningslinjer fra alle 3 revisjoner (årene 2008, 2012, 2016) angis som standard på gjeldende tidspunkt for studie av sitt utvalg. Klem et al. (2015) viser til retningslinjer fra Early Goal Directed Therapy. EGDT er en behandlingsform først beskrevet i 2001, som ikke angir spesifikk mengde væske som skal administreres, men bruk av væskebehandling og eventuelt vasopressor for å holde MAP mellom 65 – 90 mmHg (Nickson, 2020). (Sakr et al., 2017) sin store internasjonale studie oppgir ikke hvilke retningslinjer som er fulgt, som trolig skyldes at utvalget på 1808 sepsispasienter er spredt mellom 84 land, hvor det likevel kan tenkes at retningslinjer fra SSC følges i større eller mindre grad.

4.1 Tema 1: Dødelig positiv væskebalanse

Studiene til de Oliveira et al. (2015), Sadaka et al. (2014) og Kelm et al. (2015) viser at positiv væskebalanse allerede etter 24 timer gir økt dødelighet. Studiene til Sakr et al. (2017), Neyra et al. (2016) og Sirvent et al. (2015) finner ingen signifikant assosiasjon mellom tidlig 24-timers overvæsking og mortalitet, men at positiv væskestatus i tiden fra 48 til 72 timer er avgjørende for prognose og mortalitet.

Helsedirektoratet i Norge gjennomgår for tiden en revisjon av sine nasjonale retningslinjer rundt antibiotikabehandling ved sepsis (Helsedirektoratet, 2018). I Norge anbefales det at 2-4 liter Ringer-acetat skal gis intravenøst innen to første timer av diagnostisert sepsis, og viser til SSC fra 2012 (Norsk legemiddelhåndbok, 2017a). Det økende omfanget av forskning som viser negative assosiasjoner i sammenhengen mellom overvæsking og mortalitet hos denne pasientgruppen, bør imidlertid lede frem til revisjon og endring av dagens kliniske praksis også når det gjelder væskebehandling.

Dersom dagens retningslinjer skal oppdateres i lys av funn i nyere forskning, bør dette føre til en mer restriktiv eller individualisert utforming av væskebehandlingen. Eventuelt kan det tenkes at fokus på væskebalansejustering med medikamenter / intervensjoner bør få mer plass i behandlingen, selv om dette ikke er helt uten risiko for komplikasjoner.

Kortsiktig versus langsiktig effekt og gevinst, av tidlig versus sen positiv væskebalanse, er noe som bør følges videre i fremtidig forskning. Målet bør være å komme frem til et mer optimalt væskebehandlingsregime. Kanskje må man finne seg i at sepsis som syndrom er så heterogent, at å finne én bestemt måte å angripe dette på, ikke finnes.

4.2 Tema 2 Positiv væskebalanse kan medføre ekstra medisinske intervensjoner

Kelm et al. (2015) fant signifikant økt behov for medisinske intervensjoner som pleuratapping og akutt bruk diuretika hos pasienter med positiv væskebalanse allerede etter 24 timer, og vedvarende. Disse intervensjonene settes inn som behandlende tiltak, men kan også ha ulemper for pasientene.

Pleuratapping utføres via en nål ført inn fra utsiden av brystveggen, for å fjerne væske eller luft som har lagt seg mellom lungehinnen som dekker lungene, og hinnen som dekker indre lag av brystveggen (Johns Hopkins Medicine, u.å). Iblant oppstår komplikasjoner som pneumothorax, blødning eller infeksjon. Risikoen varierer, avhengig av pasientens generelle helse.

Bruk av diuretika er vanlig, men ikke ufarlig. Bivirkninger er blant annet elektrolyttforstyrrelser, med påfølgende økt risiko for alvorlige ventrikulære arytmier og plutselig død (Norsk legemiddelhandbok, 2017b). Allergiske reaksjoner, vaskulitt, gastrointestinalt besvær er også nevnt, og de påpekes at hypovolemi kombinert med perifere ødemer ses hos mange, og kan både forverre eller utløse nyresvikt.

I Sakr et al. (2017) sin store internasjonale studie var dialyse og bruk av vasopressor og / eller inotrope midler signifikant økt hos pasientene, jo mer positiv væskebalanse de hadde. Studiens av 1808 pasienter på tvers av 730 intensivavdelinger i 84 land, gjør at funnene i studien virker å ha tyngde. Også Pittard et al. (2017) fant et signifikant lengre behov for vasopressor hos de som døde, sammenlignet med de som overlevde, 51 versus 35 timer. De angir ikke hvilke(n) type vasopressor som ble administrert. SSC anbefaler noradrenalin som første vasopressor ved septisk sjokk, og kjente bivirkninger av dette legemiddelet er blant annet arytmier, koronar iskemi, hjerteinfarkt, cerebral blødning, redusert perifer sirkulasjon, angst og uro (Rhodes et al. 2017; Norsk legemiddelhandbok, 2017c).

På bakgrunn av gjennomgåtte fakta om de nevnte medisinske intervensjoner, som i flere studier er funnet å inngå som del av behandlingsbildet hos overvæskede sepsispasienter, er det grunn til å være ekstra årvåkne når vi har med disse pasientene å gjøre, da økt intervensjon kan medføre forverret tilstand i en kritisk situasjon. Å følge pasientens væskebalanse over tid er viktig. Vedlegg 5 viser to eksempler på væskeregnskapkjema fra et norsk sykehus, og er ment å illustrere hva som registreres og hvordan dette kan skape oversikt over væskebalansen fra dag til dag, samt akkumulert over flere dager.

Å skille de som profiterer på å få væske, fra de som ikke bør få like mye av det, bør være en prioritert oppgave i fremtiden. Her gir teknologien oss muligheter, for eksempel gjennom bruk av ekko doppler for å kartlegge hjertefunksjon, slik Sirvent et al. (2015) beskriver. Dette bør utforskes nærmere.

4.2.1 Undertema 1: Positiv væskebalanse kan medføre forlenget liggetid

Flere studier i denne litteraturoversikten viste at det er funnet både statistisk signifikante assosiasjoner, samt trender, til at positiv væskebalanse medfører forlenget liggetid på sykehus. Dette vil i klinisk praksis medføre en rekke uheldige konsekvenser, ikke bare for pasienten, men også for samfunnet.

Polynevromyopati (critical illness polynevromyopati, CIPNM) er en tilstand preget av muskelatrofi og muskelsvakhet, grunnet nevromuskulær dysfunksjon (Chau et al. 2017). Sepsispasienter er blant pasientene som har høyere risiko for å utvikle CIPNM, og det kan skje i løpet av to til fem dager hos inntil 70 % av sepsispasienter. Konsekvensen gjelder ikke bare under sykehusoppholdet: Ettervirkningene kan vedvare i flere år etter utskrivning, og medføre langvarig opptrening og rehabilitering.

En annen konsekvens av forlenget liggetid kan være økt infeksjonsrisiko, og Nasjonal kvalitetsindikator påpeker i sin beregning av helsetjenesteassosierte infeksjoner, at det forventes færre infeksjoner ved sykehus som har kortere liggetid (Helsedirektoratet, u.å).

I tillegg vil forlenget liggetid kunne være negativt for pasientens psykiske helse, da 10 % av pasienter som har vært behandlet på intensivavdeling mer enn 48 timer utvikler posttraumatisk stressyndrom (PTSD) (Fjerstad & Lang, 2013).

Lengde på sykehusopphold rapporteres ikke i Norge, i følge Helsedirektoratet (2020), men de sier det er rimelig å anta at forlenget sykehusopphold gir ekstrakostnader for helsevesenet.

5.0 Konklusjon

Gjennomgåtte artikler i denne litteraturstudien viser at væskebehandling og væskeoverskudd påvirker mortaliteten hos voksne sepsispasienter.

Positiv væskebalanse øker også risikoen for væskejusterende intervensjoner som bruk av diuretika og pleuratapping, samt at det kan forlenge sykehusoppholdet, med de negative konsekvenser som medfølger. Det er også funnet tendenser til økt risiko for bruk av medisinske intervensjoner, som mekanisk ventilering og hemodialyse.

Forskjeller i funn mellom hvorvidt mortalitetsrisikoen øker ved 24 timer, eller senere, fordrer videre forskning på området, for eksempel med randomiserte kontrollerte studier. Det kan også se ut som at væskejusterende tiltak mot positiv væskebalanse bør utforskes nærmere i jakten på å finne et mer gunstig behandlingsregime for voksne sepsispasienter. Kanskje er det ikke mulig å generalisere behandlingen mer enn dagens gjeldende retningslinjer tilsier, men at man må ha en mer skreddersydd tilnærming?

Sykepleierens rolle i behandling av sepsispasienter

I klinisk praksis kan vi som sykepleiere bidra til økt bevissthet i den tverrfaglige gruppen av sykepleiere og leger. Væskebehandling må sees på som et tiltak på lik linje med annen behandling, hvor dosen som administreres bør være gjennomtenkt og reflektert rundt, og ikke noe som gjøres på ryggmargsrefleks og automatikk.

Erfaring fra den hverdagslige praksis er at behandlingsansvarlig lege ofte sier at «vi prøver en pose 1000 ml Ringer Acetat eller Natrium-Klorid 9mg/ml til, vi...», og her bør vi utøve større årvåkenhet, og tørre å stille spørsmål innad i behandlerteamet: følger vi nyeste retningslinjer, overskrider vi de? Forsøker vi å kjøpe oss mer tid, som på sikt kan gjøre vondt verre?

Som sykepleiere er vi de som ser pasienten mest, og vi bør ikke bare være bevisste på tegn til organsvikt med et årvåkent klinisk blikk og SOFA-score, men også tenke helhetlig og forebyggende. Har vi en pågående forverring foran oss?

I tillegg til å lytte etter stuvning på lungene, følge med på timediuress og forsikre at relevante blodprøver er rekvirert, kan vi foreslå at pasienten får en vurdering av sin fysiologiske evne til å håndtere væskebehandlingen som vi noen ganger gir på automatikk, for eksempel ved å foreslå et kardiologisk tilsyn med en ekko doppler-undersøkelse. Ultralyd av hjertet, satt i sammenheng med økende fokus på kunnskap om fysiologiske, mikrovaskulære begrensinger, kan altså i klinisk praksis benyttes i en samlet vurdering av hvor gunstig, eller ugunstig, denne væsken vi gir egentlig er. Det vil også være i tråd med anbefalinger fra SSC.

Litteraturliste

*Henviser til pensumlitteratur

*Aveyard, H. (2019). *Doing a literature review in health and social care: a practical guide* (4. utg.). Open University Press.

Brotfain, E., Koyfman, L., Toledano, R., Borer, A., Fucs, L., Galante, O., Frenkel, A., Kutz, R., & Klein, M. (2016). Positive fluid balance as a major predictor of clinical outcome of patients with sepsis/septic shock after ICU discharge. *The American journal of emergency medicine*, 34(11), 2122–2126.
<https://doi.org/10.1016/j.ajem.2016.07.058>

Chau, M. L., Nygaard, A.-M. & Leonardsen, A.-C. L. (2017) Polynevromyopati hos intensivpasienter. *Sykepleien* 2017;105(63849):(e-63849)
<https://doi.org/10.4220/Sykepleiens.2017.63849>

de Oliveira, F. S., Freitas, F. G., Ferreira, E. M., de Castro, I., Bafi, A. T., de Azevedo, L. C., & Machado, F. R. (2015). Positive fluid balance as a prognostic factor for mortality and acute kidney injury in severe sepsis and septic shock. *Journal of critical care*, 30(1), 97–101. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.09.002>

Fjerstad, E. & Lang, N. (2013). “Dantes Inferno” – psykologisk førstehjelp ved postoperativt delirium. *Tidsskr Nor Legeforen* 2013; 133: 1084-6.
<https://doi.org/10.4045/tidsskr.13.0202>

*Forskningsetikk (2014). Helsinkideklarasjonen. Hentet fra:

<https://www.forskningsetikk.no/ressurser/fbib/lover-retningslinjer/helsinkideklarasjonen/>

*Forskningsetikk (2017). Vancouveranbefalingene. Hentet fra:

<https://www.forskningsetikk.no/ressurser/fbib/lover-retningslinjer/vancouveranbefalingene/>

Geminisenter sepsisforskning (2019). Hvor mange får egentlig sepsis i Norge? Hentet fra:

<https://www.sepsis.no/nyheter/hvor-mange-far-egentlig-sepsis-i-norge>

Helsebiblioteket (u.å). Alle databaser. Hentet fra:

<https://www.helsebiblioteket.no/databaser/alle-databaser/?index=0>

Helsebiblioteket (2016a). Sjekklistor. Hentet fra:

<https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/kritisk-vurdering/sjekklistor>

Helsebiblioteket (2016b). PICO. Hentet fra

<https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/sporsmalsformulering/pico>

Helsedirektoratet (2018). Sepsis. Hentet fra

<https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/sepsis>

Helsedirektoratet (u.å). Sykehus – forekomst av helsetjenesteassosierte infeksjoner. Lest

09.04.21. Hentet fra: <https://www.helsedirektoratet.no/statistikk/>

[kvalitetsindikatorer/infeksjoner/forekomst-av-helsetjenesteassosierte-infeksjoner-i-sykehus](https://www.helsedirektoratet.no/statistikk/kvalitetsindikatorer/infeksjoner/forekomst-av-helsetjenesteassosierte-infeksjoner-i-sykehus)

Ingvaldsen, B. (2016). *Væske, elektrolytter, blodgasser og infusjonsterapi* (5.utg.). Avdeling for anesthesiologi. Oslo universitetssykehus, Ullevål

*Johannessen, A., Tufte, P. A. & Christoffersen, L. (2016). *Introduksjon til samfunnsvitenskapelig metode* (5. utg.). Abstrakt forlag.

Johns Hopkins Medicine (u.å). Thoracentesis. Lest 11.04.21. Hentet fra:

<https://www.hopkinsmedicine.org/health/treatment-tests-and-therapies/thoracentesis>

- Kelm, D. J., Perrin, J. T., Cartin-Ceba, R., Gajic, O., Schenck, L., & Kennedy, C. C. (2015). Fluid overload in patients with severe sepsis and septic shock treated with early goal-directed therapy is associated with increased acute need for fluid-related medical interventions and hospital death. *Shock (Augusta, Ga.)*, *43*(1), 68–73.
<https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000268>
- Neyra, J. A., Li, X., Canepa-Escaro, F., Adams-Huet, B., Toto, R. D., Yee, J., Hedayati, S. S., & Acute Kidney Injury in Critical Illness Study Group (2016). Cumulative Fluid Balance and Mortality in Septic Patients With or Without Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease. *Critical care medicine*, *44*(10), 1891–1900.
<https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001835>
- Nickson, C. (2020). Early Goal Directed Therapy in Septic Shock. Hentet fra:
<https://litfl.com/early-goal-directed-therapy-in-septic-shock/>
- Norsk legemiddelhåndbok (2017a). Sepsis. Hentet fra:
<https://www.legemiddelhandboka.no/T1.10/Sepsis>
- Norsk legemiddelhåndbok (2017b). Slyngediuretika. Hentet fra:
<https://www.legemiddelhandboka.no/L8.1.2/Slyngediuretika>
- Norsk legemiddelhåndbok (2017c). Noradrenalin. Hentet fra
<https://www.legemiddelhandboka.no/L8.10.1.2/Noradrenalin>
- Pittard, M. G., Huang, S. J., McLean, A. S., & Orde, S. R. (2017). Association of Positive Fluid Balance and Mortality in Sepsis and Septic Shock in An Australian Cohort. *Anaesthesia and Intensive Care*, *45*(6), 737–743.
<https://doi.org/10.1177/0310057X1704500614>
- Sadaka, F., Juarez, M., Naydenov, S., & O'Brien, J. (2014). Fluid resuscitation in septic shock: the effect of increasing fluid balance on mortality. *Journal of intensive care medicine*, *29*(4), 213–217. <https://doi.org/10.1177/0885066613478899>

Sakr, Y., Birri, P. N. R., Kotfis, K., Nanchal, R., Shah, B., Kluge, S., Schroeder, M. E., Marshall, J. C., Vincent, J.-L., & Rubatto Birri, P. N. (2017). Higher Fluid Balance Increases the Risk of Death From Sepsis: Results From a Large International Audit. *Critical Care Medicine*, 45(3), 386–394. <https://doi-org.ezproxy.vid.no/10.1097/CCM.0000000000002189>

Sirvent, J. M., Ferri, C., Baró, A., Murcia, C., & Lorenzo, C. (2015). Fluid balance in sepsis and septic shock as a determining factor of mortality. *The American journal of emergency medicine*, 33(2), 186–189. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2014.11.016>

Surviving sepsis campaign (2019). Adult patients. SCC adult guidelines. Hentet fra: <https://www.sccm.org/SurvivingSepsisCampaign/Guidelines/Adult-Patients>

Rhodes, A., Evans, L. E., Alhazzani, W., Levy, M. M., Antonelli, M., Ferrer, R., Kumar, A., Sevransky, J. E., Sprung, C. L., Nunnally, M. E., Rochweg, B., Rubenfeld, G. D., Angus, D. C., Annane, D., Beale R. J., Bellinghan, G. J., Bernard, G. R., Chiche, J.-D., Coopersmith, C., De Backer (...) (2017). Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Critical care medicine*, 45(3), 486–552. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002255>

Tidsskriftet den Norske Legeforening (u.å). Oversiktsartikkel. Hentet fra: <https://tidsskriftet.no/annet/oversiktsartikkel>

Vedlegg 1: Søkematrise

Søkematrise for søk gjort i Pubmed og CINAHL

Database/søkemotor/ nettsted:	Søkenr.:	Søkeord/MeSH- term/ søke- kombinasjoner	Antall treff	Kommentar til søk:
Pubmed	1	Sepsis AND fluid AND mortality	110	År 2011-2021 RCT + clinical trial + adult 19år+
"	2	# 1	63	År 2015-2021 RCT + clinical trial + adult 19år+ 7 artikler valgt for gjennomlesing, 1 artikkel inkludert Kelm et al. 2015
"	3	Sepsis AND fluid resuscitation	97	År 2011-2021 RCT + clinical trial + adult 19år+
"	4	# 3	55	År 2015-2021 RCT + clinical trial + adult 19år+ 8 artikler valgt ut for gjennomlesing, ingen inkludert. <i>Mye av de samme artiklene som tidligere søk.</i>
"	5	(sepsis OR septic) AND fluid resuscitation AND mortality	38	År 2015-2021 RCT + clinical trial + adult 19 år 12 artikler valgt ut for gjennomlesing, ingen inkludert. En del overlapp i treff fra tidligere søk.
"	6	(sepsis OR septic) AND fluid resuscitation AND mortality	55	2013-2021 RCT + clinical trail Ingen relevante artikler funnet, foruten de som overlappet fra tidligere søk.

CINAHL	1	Sepsis AND fluid	526	År 2010-2021 All adult
"	2	Sepsis OR septic AND fluid	776	År 2010-2021 All adult
"	3	Sepsis OR septic AND fluid	476	År 2015-2021 All adult
"	4	Sepsis OR septic OR severe sepsis OR septic shock AND fluid balance OR fluid management	49	År 2015-2021 All adult 13 artikler valgt ut for gjennomlesing. 6 artikler inkludert: Sirvent et al. 2015, Sakr et al. 2017, Brotfain et al. 2016, Vilaca de Oliveira et al 2015,, Pittard et al. 2017 og Neyra et al. 2016
"	5	Sepsis OR septic OR severe sepsis OR septic shock AND fluid balance OR fluid management AND mortality	34	År 2015-2021 All adult Mye overlapp med søk nr 4. 3 artikler valgt ut for gjennomlesing, ingen inkludert.
"	6	Sepsis OR septic OR severe sepsis OR septic shock AND fluid balance OR fluid management	10	År 2013-2014 All adult For å utvide fra søk nr 4, grunnet mangel på artikler. 2 artikler valgt ut for gjennomlesing. 1 artikkel inkludert, Sadaka et al., 2014

Vedlegg 2: Kvalitetskontrollskjema

Tabell 3: Kvalitetsvurdering av inkluderte artikler

Nr	Forfatter og anvendt sjekklister	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Kvalitet
1	Sirvent et al., 2015 Kohortstudie	J	J	J	J	U	U	J	J	J	J	J	J	HØY
2	Sakr et al., 2017 Kohortstudie	J	J	J	J	U	J	J	J	J	J	J	J	HØY
3	Brotfain et al., 2016 Kohortstudie	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J	HØY
4	de Oliveira et al., 2015 Kohortstudie	J	J	J	J	U	J	J	J	J	J	J	J	HØY
5	Pittard et al., 2017 Kohortstudie	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J	J	HØY
6	Kelm et al., 2015 Kohortstudie	J	J	J	J	U	J	J	J	J	J	J	J	HØY
7	Sadaka et al., 2014 Kohortstudie	J	J	J	J	U	J	J	J	J	J	J	J	HØY
8	Neyra et al., 2015 Kohortstudie	J	J	J	J	U	J	J	J	J	J	J	J	HØY

J = ja

N = nei

U = uavklart

Høy: Alle eller nesten alle kriterier er møtt

Moderat: 2 eller flere kriterier er ikke møtt

Lav: Få eller ingen kriterier er møtt

Vedlegg 3: SOFA-skår

SOFA*-definisjoner på akutt organdysfunksjon (Norsk legemiddelhåndbok, 2017a)

Grad	Sirkulasjon	Respirasjon	Nyrefunksjon	CNS	Koagulasjon	Lever
	MAP og vasopressor	O ₂ -ratio kPa	Kreatinin/DU	GCS	TPK x 10 ³ /μl	Bilirubin μmol/l
0	MAP ≥ 65	> 53	< 110	15	> 150	< 20
1	MAP < 65	39,9-53	110-171	13-14	< 150	> 20
2	DA < 5 μg/kg/t	26,6-39,9	171-300	10-12	< 100	> 33
3	DA ≥ 5 μg; /NA/A < 0,1 μg	13,3-26,6	300 μm/< 500ml	6-9	< 50	> 102
4	NA/A ≥ 0,1 μg/kg/t	< 13,3	440 μM/< 200ml	< 6	< 20	> 204

*SOFA = Sequential Organ Failure Score

MAP = middelararteretrykk

DA = Dopamin

NA = Noradrenalin

A = Adrenalin

DU = Døgnurin

GCS = Glasgow coma scale

TPK = Trombocytter

Vedlegg 4: Analyse av resultater

Forfatter	Resultater	Kode	Kategorier	Tema
Sirvent et al. 2015	<p>*42 voksne, septisk sjokk-pasienter var dominerende på 69%</p> <p>*Topp infeksjonsfokus: abdominal (48%), respirasjonsorganer (17%)</p> <p>Mer positiv total væskebalanse hos ikke-overlevende ved 48, 72 og 96 timer med $p < 0.05$</p>	Overvæsking hos sepsispasienter ved 48, 72 og 96 timer = assosiert med mortalitet	Økt dødelighet ved høyere væskepluss	Tema 1) Dødelig positiv væskebalanse
Pittard et al. 2017	<p>*186 voksne pasienter med septisk sjokk</p> <p>Daglig væskebalanse høyere hos ikke-overlevende ($p = 0.0015$ int., 0.0017 sykeh.)</p> <p>Flere av de ikke-overlevende trengte mekanisk ventilasjon ($p = 0.07$) eller hemodialyse ($p = 0.08$)</p>	<p>Overvæsking i større grad hos ikke-overlevende. Sterk assosiasjon mellom mer positiv væskebalanse og mortalitet.</p> <p>-----</p> <p>Flere ikke-overlevende trengte annen medisinsk behandling (ikke signifikant)</p>	<p>Økt dødelighet ved høyere væskepluss</p> <p>-----</p> <p>Behov for andre medisinske tiltak</p>	<p>Tema 1) Dødelig positiv væskebalanse</p> <p>-----</p> <p>Tema 2) Positiv væskebalanse kan medføre ekstra medisinske intervensjoner</p>
Brotfain et al. 2016	<p>*297 voksne pasienter med sepsis</p> <p>Inndeling i fire væskegrupper: <10L, 10-20L, 20-30L og >30L i væskepluss ved utskrivelse (FBD: FluidBalance at Discharge fra intensiv) hhv. $n = 91, 70, 75$ og 60</p> <p>LOS (length of stay) lengre for pasienter i gruppe 4 vs gruppe 1-3. Signifikant.</p> <p>ICU-mortalitet høyere i gruppe 2-4 sammenlignet med gruppe 1 ($p = 0.001$)</p> <p>Positiv FBD assosiert med risiko for ny organsvikt ($p = 0.001$)</p>	<p>Overvæsking hos pasienter med >10L i pluss, sammenlignet med de under, viste signifikant økt mortalitet.</p> <p>-----</p> <p>Signifikant økning i liggetid hos pasienter med økende væskestatus. (parallell stigning, tabell 2, signifikant)</p>	<p>Økt dødelighet ved høyere væskepluss</p> <p>-----</p> <p>Lengre sykehusopphold ved væskepluss</p>	<p>Tema 1) Dødelig positiv væskebalanse</p> <p>-----</p> <p>Undertema y) Positiv væskebalanse kan medføre forlenget liggetid</p>

<p>Sakr et al. 2017</p>	<p>*1808 voksne pasienter med sepsis (60.7 % hadde septisk sjokk) Væsketilførsel var likt mellom overlevende og ikke-overlevende, men væske-output var signifikant mindre hos de som ikke overlevde, som medføre en større positiv væskebalanse hos disse. Væskebalansen holdt seg positiv over tid hos de som ikke overlevde, men ble negativ etter dag 3 hos de som overlevde.</p> <p>*Økende behov for nyreerstattende behandling (samt vasopressor og inotropi) økte stegvis med økende kvartiler for 24timers total positiv væskebalanse.</p> <p>LOS var lik mellom kvartiler for 24-timers væskebalanse, men det ble funnet stegvis økt mortalitet (intensiv og sykehus) med økende kvartiler for positiv væskebalanse.</p> <p>72-timers kvartil: mortalitet økt mer enn two-fold fra laveste til høyeste kvartil.</p> <p>Akkumulert væskebalanse ved 24 timer ble ikke assosiert med økt mortalitet, men det ble funnet en stegvis økning i mortalitetsrisiko med økende 72timers akkumulert væskebalanse</p>	<p>Lik væsketilførsel mellom overlevende og ikke-overlevende, men større positiv væskebalanse hos sistnevnte.</p> <p>-----</p> <p>Behov for nyreerstattende behandling med stigende positiv væskebalanse</p> <p>-----</p> <p>LOS uten signifikant endring men tendens til økt liggetid med høyere overvæsking.</p> <p><i>Stegvis økning i mortalitetsrisiko jo mer positiv væskebalanse ved 72 timer</i></p>	<p>Økt dødelighet ved høyere væskepluss</p> <p>-----</p> <p>Behov for andre medisinske tiltak</p>	<p>Tema 1) Dødelig positiv væskebalanse</p> <p>-----</p> <p>Tema 2) Økt væskebalanse kan medføre ekstra medisinske intervensjoner</p> <p>-----</p> <p>Undertema γ) Positiv væskebalanse kan medføre forlenget liggetid</p>
<p>Oliveira et al. 2015</p>	<p>*116 voksne pasienter med sepsis. Septisk sjokk hos 73.2 % (n=85)</p> <p>Ikke-overlevende med mer positiv væskebalanse ved 24 timer (fra diagnosetidspunkt og fra inngått sjokk) og mellom 24 og 48 timer.</p> <p>Ikke-overlevende hadde lavere diurese Økt mortalitet ved RIFLE-score F, væskebalanse >3L mellom 24 og</p>	<p>Ikke-overlevende med mer positiv væskebalanse ved 24t., og mellom 24-48t.</p>	<p>Økt dødelighet ved væskepluss</p>	<p>Tema 1) Dødelig positiv væskebalanse</p>

	<p>48 timer etter sepsisdiagnose, og døgndiurese <0.9L på dag 2 etter første organdysfunksjon.</p> <p>Etter justering for alder og APACHE II: kun RIFLE F og væskebalanse >3L mellom 24 og 48 timer etter sepsisdiagnose.</p> <p>Økt mortalitetsrisiko: væskebalanse >3.4L og diurese <0.8L, uavhengig av justering</p>			
<p>Kelm et al. 2015</p>	<p>405 pasienter med sepsis</p> <p>*Topp infeksjonsfokus: respirasjonsorganer, urinveier og bløtvev</p> <p>*271 med overvæsking på dag 1, hvorav 182 var vedvarende overvæsket</p> <p>Pasienter som var overvæsket ved dag 1, og vedvarende hadde signifikant økt bruk av pleuratapping (p=0.0007).</p> <p>Statistisk signifikant nødvendig med bruk av akutt diuretika hos de med vedvarende overvæsking (p=0.045)</p> <p>*Peritonealtapping mest vanlig hos de som ikke var overvæsket (ikke signifikant)</p> <p>LOS ved sykehus var lengre hos pasienter med vedvarende overvæsking (p>0.05)</p> <p>95 pasienter døde i løpet av sykehusoppholdet, som var signifikant høyere antall hos de som var overvæsket ved både dag 1 og vedvarende, p=0.01.</p>	<p>Overvæsking sett signifikant oftere hos pasientene som døde, både ved dag 1 og vedvarende.</p> <p>-----</p> <p>Signifikant økt bruk av pleuratapping og akutt bruk av diuretika ved vedvarende overvæsking.</p> <p>-----</p> <p>Økning i liggetid hos pasienter med økende væskestatus, men ikke signifikant.</p>	<p>Økt dødelighet ved positiv væskebalanse</p> <p>-----</p> <p>Behov for andre medisinske tiltak</p> <p>-----</p> <p>Lengre sykehusopphold ved vedvarende væskepluss</p>	<p>Tema 1) Dødelig positiv væskebalanse</p> <p>-----</p> <p>Tema 2) Økt væskebalanse kan medføre ekstra medisinske intervensjoner.</p> <p>-----</p> <p>Undertema 2.1) Positiv væskebalanse kan medføre forlenget liggetid</p>
<p>Neyra et al. 2016</p>	<p>2632 pasienter med sepsis eller septisk sjokk: 46 % med kronisk nyresykdom, og resterende uten kronisk nyresykdom (hvorav 55% opplevde akutt nyresykdom nå). Delt inn i 4 substudiegrupper: AKI+/CKD+, AKI-/CKD+, AKI+/CKD-, og AKI-/CKD-. CBF-cuttoff hhv. 5.9L, 3.8L, 4.3 og 1.5L. – best prognostisk nøyaktighet for mortalitet.</p>	<p>Væskepluss assosiert med økt mortalitet.</p>	<p>Økt dødelighet ved væskepluss</p>	<p>Tema 1) Dødelig positiv væskebalanse</p>

	<p>*Total væskebalanse ved 72 timer var signifikant mer positiv hos de som døde (p=0.001). total væskebalanse var også mer positiv hos de med akutt nyresykdom som krevde dialyse, versus de som ikke krevde dialyse eller de som ikke fikk akutt nyresykdom.</p> <p>*akkumulert væskebalanse er assosiert med sykehusmortalitet i hele kohorten, signifikant med p=0.001. Hver 1L økning av væskebalanse ved 72 timer ble assosiert med sykehusmortalitet. Oppstått akutt nyresykdom predikerte sykehusmortalitet (p=0.04), men ikke for kronisk nyresvikt (p=0.22)</p>			
Sadaka et al. 2014	<p>350 voksne med sepsisk sjokk. *Pasienter delt i 4 grupper basert på væskebalanse ved 24 timer, og videre basert på 6L-bolker</p> <p>Ved 24 timer: pasientens væskebalanse-kvartil predikerte signifikant mortalitet Kvartiler 2 – 4 hadde høyere mortalitet, sammenlignet med kvartil 1.</p> <p>Økt inhospital mortalitet økte signifikant med hver påfølgende 6L administrert væske.</p>	Økende væskepluss, delt i 6L-bolker, økte mortaliteten.	Økt dødelighet ved høyere væskepluss	Tema 1) Dødelig positiv væskebalanse

Tema 1: «Dødelig positiv væskebalanse»

Tema 2: Økt væskebalanse kan medføre ekstra medisinske intervensjoner

Undertema 2.1) Positiv væskebalanse kan medføre forlenget liggetid

Vedlegg 5: Eksempler fra klinisk praksis: væskebalanseregistrering

Bilde 1: Forside medisinkurve, brukt ved kardiologisk sengepost, og ved overvåkningsavdeling. Innrammet del viser tilførsel og tap av væske, samt daglig og akkumulert væskebalanse.

F1

Nordlandssykehuset HF Bodø, Medisinsk avdeling

Diagnose/problemstilling: _____

Cave: _____

Kurve nr. _____ BLgr _____

Innk.vekt _____ Høyde _____

HLR _____

DEF _____

RESP _____

BIPAP _____

Pasientdata

Ar	Måned	Dato									
		160	41								
		140	40								
	Puls	120	Temp	39							
	X (rød)	100	(blå)	38							
		80		37							
		60		36							
		40		35							
	Blodtrykk morgen		/	/	/	/	/	/	/	/	/
	Blodtrykk middag		/	/	/	/	/	/	/	/	/
	Blodtrykk kveld		/	/	/	/	/	/	/	/	/
	O ₂										
	SaO ₂										
	Sign. spl. istandgjort		→								
	Sign. spl. kontrollert		→								
	Sign. lege		→								

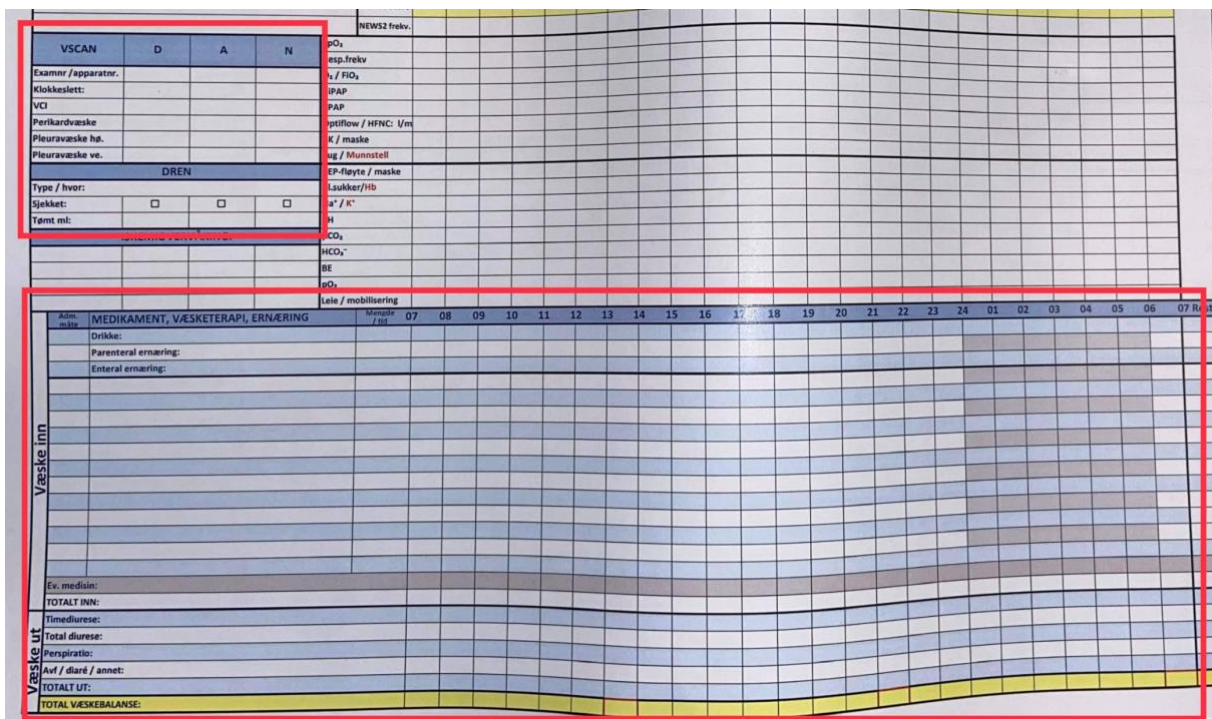
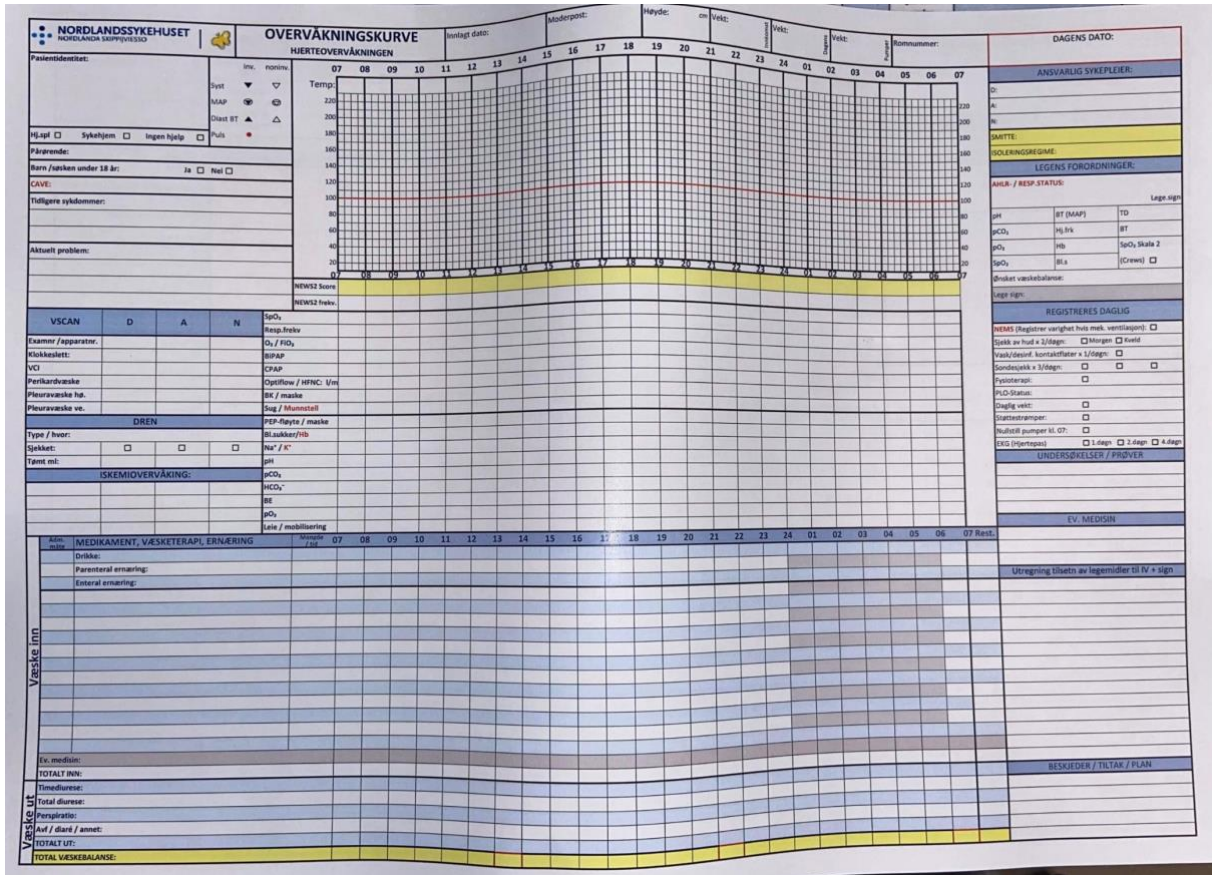
Dobbelkontroll v/ overføring: :

Faste legemidler

Enteral tilførsel	Kost	ordinert	gitt	ordinert	gitt	ordinert	gitt	ordinert	gitt	ordinert	gitt
	Drikke										
	Sondemat										
Parenteral tilførsel	Medikamentvæske										
	Ringer Ac										
	NaCl 0,9%										
	Glukose 5%										
Parenteral	Parenteral ernæring										
	NaCl mmol										
	KCl mmol										
SAG-enheter											
Sum væsketilførsel											
Vasketap	Blødning										
	Dren										
	Sonde/brekning										
	Thoraksdren										
	Pigtailkat.										
	Vasketrekk v/dialyse										
	Perspiratio										
Diurese											
Sum vasketap											
Væskebalanse											
Akkumulert væskebalanse											
Vekt											
Avføring/flatus											

Kurven følger pasienten

Bilde 2 og 3: Overvåkningskurve fra medisinsk overvåkningsavdeling, samt utsnitt av denne. Innrammede deler viser (fra toppen, bilde 2) område for føring av funn ved ekko dopplerundersøkelse av kardial funksjon, tap av væske via dren, samt detaljer for væskebalanse gjennom et døgn (fra kl. 07:00 til kl.07:00). Væskebalanse regnes minimum én gang per vakt hos pasienter med indikasjon, som for eksempel sepsispatienter.

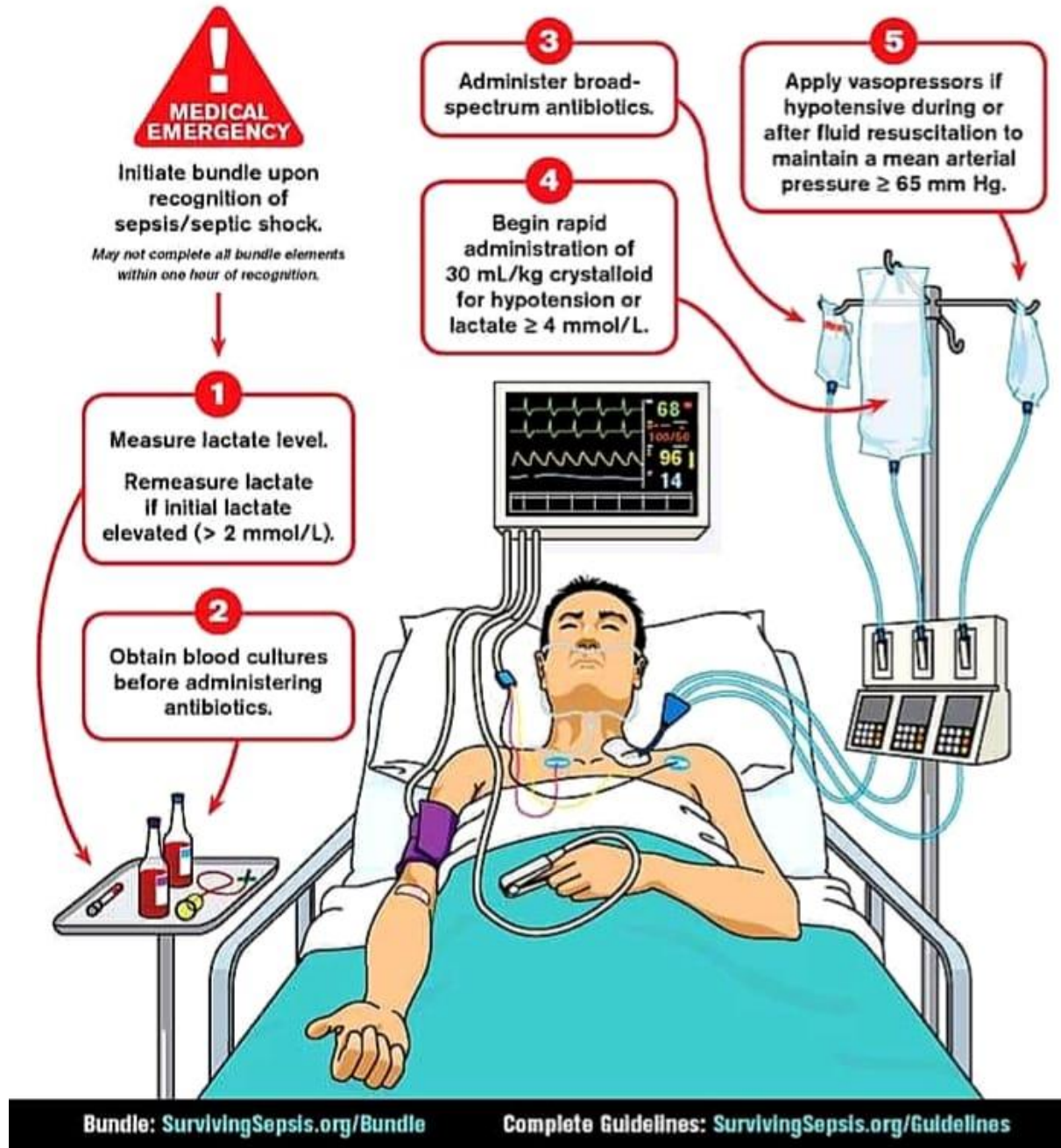


Vedlegg 6: Surviving sepsis campaign – «1-hour-bundle»

Hour-1 Bundle

Initial Resuscitation for Sepsis and Septic Shock

Surviving Sepsis Campaign



© 2019 the Society of Critical Care Medicine and the European Society of Intensive Care Medicine. All Rights Reserved.

Society of Critical Care Medicine

ESICM

