

Biomarkörer för sepsis

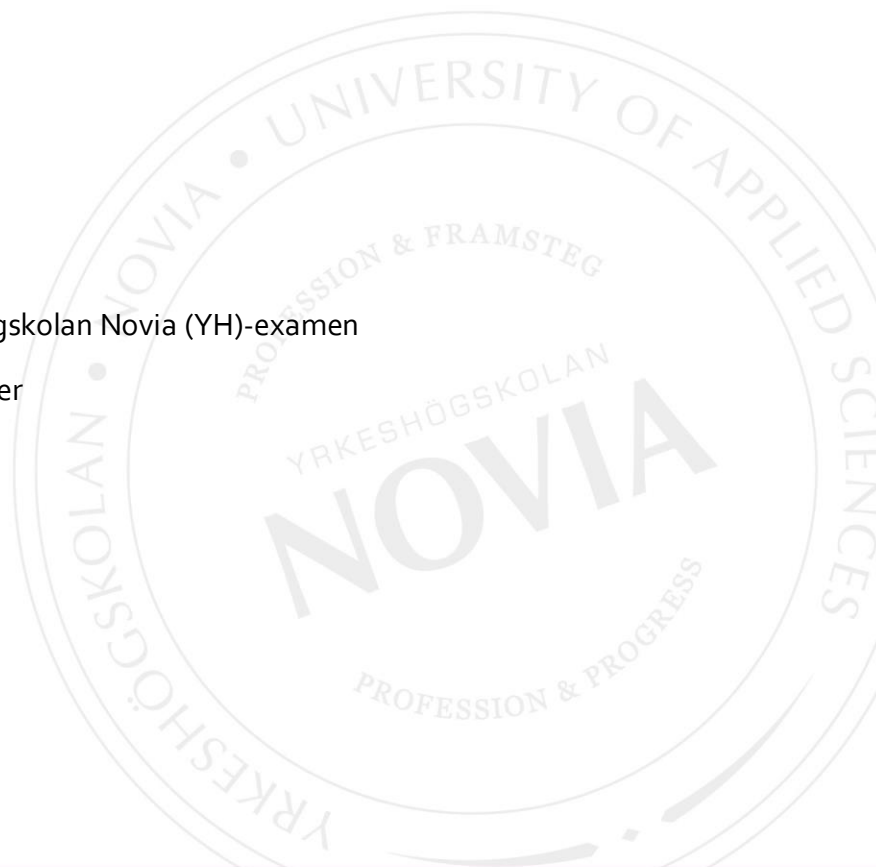
En litteraturöversikt

Cecilia Pham

Examensarbete för Yrkehögskolan Novia (YH)-examen

Utbildningen för bioanalytiker

Vasa 2019



EXAMENSARBETE

Författare: Cecilia Pham

Utbildning och ort: Bioanalytiker, Vasa

Handledare: Ulla Penttinen

Titel: Biomarkörer för sepsis

Datum: 11.11.2019

Sidantal: 33

Bilagor: 1

Abstrakt

Sepsis är ett allvarligt tillstånd där en infektion leder till att viktiga organ så som hjärtat, lungorna, hjärnan och njurarna slutar fungera normalt och kan leda till septisk chock och multipel organsvikt. Att minimera tiden och risken att sepsis bryter ut är av stor betydelse för hälso- och sjukvården. Studier av nya biomarkörer har de senaste åren föreslagits som potentiella markörer för sepsis.

Examensarbetets syfte är att forska om nya biomarkörers användning vid sepsis. Metoden baseras på en metasyntes, en organiserad litteratursökning, granskning, analys och presentation av kvalitativa data från de vetenskapliga databaserna PubMed, SpringerLink och EBSCO Cinahl.

I resultatet beskrivs sex olika biomarkörer för sepsis. Presepsin, Soluble triggering receptor expressed on myeloid cell 1 (sTREM-1), Soluble Urokinas-typ plasminogen aktiverande receptor (sUPAR), Mid-regional – ProAdrenomedullin (MR-ProADM), Pentraxin 3 (PTX3) och Decoy receptor 3 (DcR3).

Språk: Svenska

Nyckelord: sepsisbiomarkörer, sepsisdiagnostik, presepsin, sTREM-1, sUPAR, MR-ProADM, PTX3, DcR3

BACHELOR'S THESIS

Author: Cecilia Pham

Degree Programme: Bachelor of Health Care, Biomedical Laboratory Scientist, Vaasa

Supervisor: Ulla Penttinen

Title: Biomarkers for sepsis

Date: 11.11.2019

Number of pages: 33

Appendices: 1

Abstract

Sepsis is a serious condition where an infection causes important organs such as the heart, lungs, brain and kidneys to stop functioning normally and can lead to septic shock and multiple organ failure. Minimizing the time and risk of the onset of sepsis is of major importance in health care. Studies of new biomarkers have been proposed in recent years as potential markers for sepsis.

The aim of the thesis is to research the use of new biomarkers. The method is based on a meta-synthesis, an organized literature search, review, analysis and presentation of qualitative data from the scientific databases PubMed, SpringerLink and EBSCO Cinahl.

The result describes six different biomarkers for sepsis. Presespin, Soluble triggering receptor expressed on myeloid cell 1 (sTREM-1), Soluble Urokinas-type plasminogen activating receptor (sUPAR), Mid-regional - ProAdrenomedullin (MR-ProADM), Pentraxin 3 (PTX3) and Decoy receptor 3 (DcR3).

Language: Swedish Key words: sepsis biomarkers, sepsis diagnosis, presepsin, sTREM-1, sUPAR, MR-ProADM

Innehållsförteckning

1	Sepsis är ett globalt hälsoproblem.....	1
2	Syfte och frågeställningar.....	2
3	Teoretisk bakgrund.....	2
3.1	Sepsisdefinitioner.....	3
3.2	Sepsis i världen.....	3
3.3	Symtom.....	4
3.4	Patogener som orsakar sepsis.....	5
3.5	Diagnostiken för sepsis "Time is survival" och behandling.....	6
3.6	Biomarkörer för sepsis.....	9
3.6.1	C-reaktivt protein.....	11
3.6.2	Procalcitonin.....	12
3.7	Preanalytik.....	13
3.8	Preanalytiska faktorer vid sepsis.....	14
4	Metod.....	16
4.1	Söktermer.....	16
4.1.1	Inklusionskriterier.....	16
4.1.2	Exklusionskriterier.....	17
4.1.3	Sekundärsökning och artikelval.....	17
4.1.4	Etiska överväganden.....	17
5	Resultat.....	18
5.1.1	Presepsin.....	18
5.1.2	Soluble triggering receptor expressed on myeloid cell 1.....	21
5.1.3	Soluble Urokinas-typ plasminogen aktiverande receptor.....	22
5.1.4	Mid-regional - ProAdrenomedullin.....	23
5.1.5	Pentraxin 3.....	24
5.1.6	Decoy receptor 3.....	25
5.1.7	Framtidens biomarkörer.....	25
6	Diskussion.....	26
7	Litteraturförteckning.....	30

Bilaga

1 Sepsis är ett globalt hälsoproblem

Ordet sepsis härstammar från grekiska som betyder ”sönderfall” eller ”förfall” och nämndes för ca 2700 år sedan i Homeros dikter. Sepsis är ett allvarligt tillstånd där en infektion leder till att viktiga organ så som hjärtat, lungorna, hjärnan och njurarna slutar fungera normalt och kan leda till septisk chock och multipel organsvikt (MOF). Sepsis är inte en specifik sjukdom (Lippi, 2019). Förr kallades sepsis för ”blodförgiftning” som numera inte längre betyder samma sak. Termen ”blodförgiftning” var missvisande och antyder på att det var bakterierna i blodet som var orsaken medan sepsis numera antyder om att det är kroppens reaktion på en allvarlig infektion.

Den senaste statistiken visar att det i Finland uppskattades vara upptill 17 000 patienter som insjuknar i sepsis (Luomio, 2018) och över 30 miljoner årligen globalt. Vem som helst kan drabbas av sepsis men vissa grupper har större risk bl.a. äldre, nyfödda, barn, patienter med kroniska och allvarliga sjukdomar med sänkt immunförsvar såsom diabetes och cancer. Den största riskfaktorn är en infektion. En infektion kan uppstå från ett litet insektsbett eller till allvarligare sår och blödningar kan leda till sepsis. Infektionskällan kan vara olika bakterier, virus, svampar och parasiter. (Sepsis Alliance, 2019)

Symtomen på sepsis kan till en början vara måttliga och diffusa och inte nödvändigtvis specifika för sepsis. De vanligaste symtomen är feber eller frossa, symtom från det infekterade området t.ex. urinbesvär, hosta, bröstsmärta, rodnad, sår, brännskador som kan leda vidare till trötthet och smärtor. (Sepsis Alliance, 2019) Vid livsfarligt tillstånd s.k. septisk chock kan patienten även t.ex. andas ovanligt snabbt, förvirrad eller vara/visa medvetlös(blodtrycksfall), få hypotoni, hypotermi och hög laktathalt (Ericson & Ericson , 2018).

Diagnosen sker genom en kartläggning av symtom, anamnes d.v.s. sjukdomshistoria och undersökningar som kan tyda på sepsis. Bland annat blodprov ger information om hur kroppen mår och om risk för infektion är sannolik. Den klassiska metoden för analys av sepsis görs genom blododling för att påvisa mikroorganismen som lett till sepsis. Blododlingar har dock sina för- och nackdelar, bland annat att den har lång turnaround tid (TAT) och därefter resistensbestämning av antibiotika (24-48h), stor blodvolym krävs, låg sensitivitet, risk för falskt resultat, och upprepningar. Förutom bakterier kan infektionen som lett till sepsis också vara av andra mikroorganismer så som virus, svampar och parasiter som

då detekteringen inte är möjligt genom blododling utan av andra analysmetoder och undersökningar.

Nya studier och förslag om markörer för sepsisdiagnos från serum eller plasma har de senaste åren påvisat positiva framtidsutsikter i.o.m. att analysmetoderna är snabba och kan förutspå risken för insjuknandet av sepsis. (Lippi, 2019) Att minimera tiden och risken att sepsis bryter ut är av viktig betydelse och effekt inom hälso- och sjukvården. Studier av nya markörer bl.a. presepsin, suPAR, sTREM-1 och MR-prodadenomedullin har den senaste åren föreslagits som potentiella markörer. Målet med denna litteraturöversikt är att presentera en översikt av ett antal valda biomarkörers egenskaper och klinisk användning som markör i diagnosen och prognosen för sepsis.

2 Syfte och frågeställningar

Examensarbetet syfte är att söka i litteraturen om biomarkörers användning vid sepsis. Frågeställningarna utgår från biomarkörer vid sepsis såsom:

- Vilken/Vilka biomarkörer är aktuella?
- Vilka biomarkörer lämpar sig bäst för sepsis?
- Vilka är mest specifika för sepsis?

Utifrån första frågeställningen studeras hur nya biomarkörer lämpar sig för sepsis och hur de presterar mot varandra. Den andra frågeställningen syftar till att söka information om aktuella biomarkörer som är mycket specifika för sepsis och i vilka kliniska sammanhang de förekommer.

3 Teoretisk bakgrund

Sepsis har haft olika definitioner under de senaste decennierna (Sepsis Alliance, 2019). Symtomen på sepsis kan vara diffusa i början men de vanligaste symtom är infektioner, feber eller frossa, konfusion, hyperventilation, snabb puls, mindre urinering än normalt och sjukdomskänsla (Sepsis Alliance, 2019). Bakterier är några av de vanligaste patogenerna bakom sepsis (Efron, 2016). CRP och PCT är exempel på etablerade biomarkörer som används i klinisk rutin.

3.1 Sepsisdefinitioner

Den första definitionen sepsis-1, fick sin grund år 1991 där Roger Bone och hans kollegor lade grunden för sepsisdefinitionen. Under årens lopp har forskning lett till bättre förståelse av patobiologin av sepsis. Forskning och nya upptäckter har lett till en bättre förståelse av cellbiologi, biokemi, immunologi och morfologi såsom förändringar i cirkulation och organfunktionen som därmed lett till förändringar i sepsisdefinitionen. Sepsisdefinitionen har därmed lett till en bättre sepsisbehandling som leder till en förändring i sepsisepidemiologin (Gyawali, et al., 2019).

År 2001 kom Sepsis 2 som definierades som ett systemiskt inflammatoriskt svarssyndrom (SIRS) orsakat av infektion med undergrupperna svår sepsis (akut organdysfunktion utan cirkulationssvikt) och septisk chock (akut organdysfunktion med cirkulationssvikt, trots adekvat vätsketillförsel). (Ericson & Ericson , 2018)

Från och med 2016 används Sepsis-3 som definieras som: ”ett tillstånd med livshotande organsvikt orsakat av att immunförsvaret överreagerar på infektion”. Termen ”svår sepsis” används numera sällan men termen septisk chock kvarstår som innebär en ökad dödlighetsrisk hos patienten. Septisk chock definieras som allvarligaste graden av sepsis där patienten har lågt blodtryck trots vätskebehandling. Orsakerna till organsvikten som kännetecknar sepsis är mycket komplexa. De cirkulatoriska och cellulära störningar som ses vid sepsis leder till en stark immunologisk respons på patogener. Vävnadsskadorna blir större ju starkare respons immunförsvaret har mot infektionen. (Ericson & Ericson, 2018)

3.2 Sepsis i världen

Enligt World Health Organisation (WHO) uppskattas det att sepsis årligen berör över 30 miljoner globalt, varav 6 miljoner potentiellt kan leda till död. Bland nyfödda uppskattas att upp till 3 miljoner och bland barn upptill 1,2 miljoner insjuknar i sepsis varje år. Tre av tio dödsfall vid sepsis hos nyfödda antas ha orsakats av resistent sjukdomsalstrare. Sepsis incidenter uppskattas vara högst bland länder med låg- och medelinkomst. (WHO, 2018) Majoriteten av patienter som insjuknar i sepsis är över 65 år gamla, men prematura barn löper störst för sepsis. (Ericson & Ericson, 2018, s. 428)

3.3 Symtom

Symptomen för sepsis kan variera och vara diffusa i början och behöver inte vara specifika för sepsis. Synliga tecken för sepsis är; höjning eller sänkning av kroppstemperaturen t.ex. vid feber eller frossa, kan bero på att kroppen håller på att kämpa mot en infektion (feber) eller att en infektion är på kommande (frossa). Infektioner i olika vävnader och organ kan ge olika symtom. Urinvägsinfektion ger symtom som ökad urinering eller sveda vid urinering. Pneumoni (infektion i lungornas luftvägar) kan ge symtom som hosta och bröstsmärtor och ett infekterat sår kan ge symtom som rodnad eller böld. Ibland kan en infektion vara symptomfri t.ex. efter en operation eller invasiv medicinsk procedur t.ex. genom huden eller smitta från en annan individ. Sänkt medvetenhet eller medvetslöshet speciellt hos äldre människor som vanligen inte visar symtom kan vara tecken på sepsis. Symptomen kan även ta sig uttryck i förändringar i mentalt tillstånd, som att personen är förvirrad, förvärrad demens och sömnlöshet. En känsla av akut illamående kan även uttryckas som stark smärta i t.ex. halsen, magen osv. (Sepsis Alliance, 2019)

Kliniska tecken kan indelas i inflammatoriska, hemodynamiska, organdysfunktion och perfusion i vävnader. Inflammatoriska tecken är t.ex. högt antal leukocyter och omogna leukocyter i blodomloppet och hög halt av C-reaktivt protein (CRP) och prokalcitonin (PCT). Hemodynamiska tecken inkluderar lågt blodtryck, låg syremättnad, hög halt av ämnen som kan antyda på hjärtsjukdom. Kliniska tecken på organdysfunktion är bl.a. låg syrehalt och minskad urinmängd, högt kreatininvärde i blodet, störning i koagulationen, lågt antal trombocyter och hög bilirubinhalt. Tecken på perfusion i vävnader är en hög halt av laktat och en försämrad fyllning i kapillärer. (Sepsis Alliance, 2019)

Hyperventilation med respiratorisk alkalos vid sepsis leder till acidosis. Patienten försöker kompensera genom att andas hyperaktivt. Hyperventilering med respiratoriskt alkalos kan vara de tidigaste tecknen på sepsis. (Ericson & Ericson, 2018) ARDS (acute respiratory distress syndrome) är en s.k. en akut inflammation i lungans blodkärl och lungvävnad som kraftigt försämrar lungans gasutbyte. Den kraftiga inflammationen aktiverar neutrofila granulocyter och aggregerar vilket leder till att lungornas blodkärl blir mer permeabla för vätska. Tillståndet påminner om lungödem men beror inte på hjärtsvikt eller övervätskning. Då tillstånden försämras får patienten dyspné, rassel och stigande PaCO₂. Tillståndet är livshotande och kräver vanligen hög syrgastillförsel. (Ericson & Ericson, 2018, 429) Ökad hjärtfrekvens och minskat utflödesmotstånd leder till ett fallande blodtryck (<100 mm Hg systoliskt) och perifer kyla (hypotermi) som är ett tecken på cirkulationssvikt. Förhöjd

laktathalt orsakas av hypoperfusion eller av andra metabola förändringar. (Ericson & Ericson, 2018, 429) Vätskebrist (hypovolemi) förekommer vanligt vid sepsis p.g.a. att det sker en generell förlust av vätska från blodbanan när artärer och vener dilateras. Hypovolemin och njurskada som orsakas av sepsis leder till minskad urinproduktion hos patienten. (Ericson & Ericson, 2018, 429)

Hos barn är risken för sepsis hög 3 månader efter födseln och vid kroniska sjukdomstillstånd. Lokala infektioner såsom pneumonier och lokala hudinfektioner genom blodet ses ofta hos friska barn med sepsis. Andra symtom som kan förekomma hos barn med sepsis är hudblödningar, oförklarlig smärta, hypotermi och hypovolemi. Barn under 1 månad, barn med trauma, djupa sår, brännskador, allvarliga kroniska tillstånd med förtryckt immunsystem och centrala intravenösa katetrar har en ökad risk för septisk chock. Septisk chock hos barn behandlas med hjälp av syrgas- och intravenös vätskebehandling. Särskilt hypotermi antyder att prognosen är dålig. (Ericson & Ericson, 2018)

3.4 Patogener som orsakar sepsis

Människan täcks av olika fysiologiska barriärer som fungerar som skyddande mekanismer mot inträngning av sjukdomsframkallande mikroorganismer (patogener). Patogener kan t.ex. vara bakterier, virus, svampar, protozoer och parasiter som kan orsaka sepsis. Vad som skiljer sepsis från en infektion är immunförsvarets starka reaktion mot patogenerna, som ofta leder till organsvikt. Områden i organ där infektionen kan börja är bl.a. i blodomloppet, benmärgen, tarmarna, njurarna, hjärnan, levern eller gallblåsan, lungorna och huden. (Efron, 2016)

Tabell 1 De vanligaste patogener vid sepsis

Grampositiva bakterier (50–60 %)	<i>Staphylococcus aureus</i>
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
	Pneumokocker
	Beta (β) - hemolytiska streptokocker
	Enterokocker
Gramnegativa bakterier (40–45%)	<i>Escherichia coli</i>
	Enterobakterier
Svampar	<i>Candida albicans</i>

Sepsis kan indelas i samhällsförvärvad sepsis och vårdrelaterad sepsis. Samhällsförvärvad sepsis orsakas främst av *E.coli*, *S.aureus* och pneumokocker. I vårdrelaterad sepsis förekommer även *enterobacteriaceae* (Klebsiella, Enterobacter m.fl.), enterockocker och *Pseudomonas aeruginosa*. *S.aureus* kan orsaka lunginflammation, hjärninflammation, empyem, endokardit och vid lokala hudinfektioner t.ex. akné. (Riedel, et al., 2019, 206) I tabell 1 redovisas de vanligaste patogener som påträffas vid sepsis (Rintala & Karlsson, 2018)

De allvarligaste sepsisfallen uppstår i form av infektioner i luftvägarna (pneumoni), urinvägar (pyelonefrit), buken, djupa hudinfektioner och via inlagda kärlkatetrar. Dessa infektioner lokaliseras och övervakas vanligen av immunsystemet men kan ibland spridas och orsaka sepsis. (Janols, 2014, 17)

Fynder av *Candida* svamparter har blivit vanligare, upptill 5 – 20% av alla positiva blododlingar orsakas av dessa svampar, speciellt *Candida albicans* kan lätt spridas bl.a. via centrala venkatetern (CVK). Bland 30 – 50 % av fallen kan man inte påvisa några patogener. Det kan bero på att en stor del av de patienter som ligger på vårdanstalter redan startat antibiotikabehandlingen. En kraftig inflammatorisk reaktion kan också orsakas av svåra lokala infektioner, t.ex. pneumonier, utan att det finns varbildning som associeras med infektioner i blodbanan vid odlingstillfället. (Ericson & Ericson, 2018, 428)

3.5 Diagnostiken för sepsis ”Time is survival” och behandling

Att fastställa en sepsisdiagnos är utmanande eftersom det kräver snabb identifiering och behandling av infektion, hemodynamiska komplikationer och andra organdysfunktioner förvärrar patientens kroppstillstånd snabbt. Diagnosen för sepsis utreds utifrån patientens anamnes (sjukdomshistoria), symtom och kontroll av vitalparametrar och laboratorieanalyser. Vid misstanke av sepsis tas blodkultur innan antibiotikabehandling, intravenös vätskebehandling och blodtryckshöjande behandling med kärlutvidgande(vasoaktiva) läkemedel. Vid septisk chock tas laktatprov. En snabb och pålitlig biomarkör för identifiering av sepsis kan stöda och förbättra sepsisdiagnosen. Blodprover varken utesluter eller bekräftar sepsis eftersom vissa infektioner som orsakar sepsis inte enbart kan diagnosticeras genom blodprov. (Ericson, et al., 2018)

Laboratorieundersökningar vid misstanke om sepsis (Rintala & Karlsson, 2018)

- Blodgasundersökningar tas från artär (aB-HE-Tase), ven (vB-HE-Tase) eller kapillär (cB-HE-Tase). Blodgasundersökningen ger data om kroppens syremättnad i blodet och pH-status som därmed kan vägleda behovet av syrgasbehandling för sepsispatienten.
- Laktatundersökning ger data om vävnaders tillstånd. Laktathalten stiger när vävnader och organ sviktar p.g.a. syrebrist och indikerar att patientens tillstånd är allvarligt. Ju högre laktathalt desto större mortalitetsrisk. Mätning av laktat är betydande vid septisk chock.
- Infektionsvärden undersöks genom analys av C-reaktivt protein (CRP) eller prokalcitonin (PCT). Infektionsvärden ger information om infektion eller inflammation (vävnadsskada) i kroppen.
- Blodbild (B-PVK + Trombocyter) visar en helhetsbild om blodceller i patientens blod.
- Njur- och leverstatus (Na, K, ALAT, ASAT) ger information om njursvikt eller leversvikt hos sepsispatienter.
- Blododling ger information om bakteriell blodinfektion lett till sepsis hos patienten. Positiva blododlingar indikerar om att bakterier detekterats i blodet.
- Urinprov (U-Baktvi) tas vid misstanke om urosepsis och urinvägsinfektioner.
- Elektrokardiogram (EKG) tas för att undersöka hjärtsvikt och hjärtskador.
- Andra prover tas vid behov där symtomen uppkommer t.ex. svalgprov, sårprov.

SIRS-variabler används som ett verktyg för att gradera organsvikt av sepsis. SIRS står för Systemic Inflammatory Response Syndrome. SIRS variabler är:

- Feber över 38 °C eller hypotermi under 36 °C
- Leukocytos (WBC > 12 x 10⁹/l) eller leukopeni (WBC < 4 x 10⁹/l)
- Takypné (andningsfrekvens över 20/min)
- Takykardi (över 90 hjärtslag/min)

SOFA (sequential-sepsisrelated organ failure assessment) är ett poängssystem som används vid organsvikt för att kartlägga organskadornas betydelse för överlevnad och relevanta vårdinsatser.

SOFA-variabler:

- Hög andningsfrekvens
- Låg antal trombocyter (koagulation)
- Förhöjd bilirubinhalt (leverfunktion)
- Lågt medelartärtryck (hjärt-och kärlfunktion)
- Låg medvetandegrad (centrala nervsystemet)
- Hög/låg kreatinin (njurfunktion)

NEWS (National Early Warning Score), MEWS (Modified Early Warning Score) och RETTS (Rapid Emergency Triage and Treatment Score) används för att snabbt upptäcka fatal organsvikt för patienter som behöver vårdas på intensivvårdsavdelning (IVA). I alla tre ingår kontroll av andningsfrekvens, systoliskt blodtryck, puls, medvetandegrad och temperatur. I NEWS och RETTS ingår även kontroll av saturation och syrgasbehov (Ericson, et al., 2018).

Om sepsis inte behandlas kommer patienten sannolikt att dö inom loppet av en dag eller t.o.m. några timmar. Ju tidigare i förloppet behandlingen sätts igång desto större chans har patienten att överleva. Därför är behovet av att snabbt kunna identifiera sepsis av stor betydelse för överlevnaden (Ericson, et al., 2018).

Grundbehandlingen för sepsis består av en väsketillförsel (IV), syrgasbehandling och antibiotikabehandling. Vätskebehandling ges av en kristalloid lösning t.ex. Ringer-acetat därav resultatet utvärderas med hjälp av blodtrycks-, urin-, och laktatmätning. Målet för vätskebehandling är diures över 0,5ml/urin/kg/timme, sänkt laktatvärde och en god perifer cirkulation (normal hudfärg, hudtemperatur och kapillärpåfyllnad). Andra behandlingar som kan påträffas vid sepsis är bl.a. blodtryckshöjande behandling med vasoaktiva (kärlvidgande) läkemedel t.ex. noradrenalin. Steroidbehandling kan ges för att ge en snabb återhämtning vid septisk chock dvs. åt svårt sjuka utan lyckad framgång med vätske- eller blodtryckshöjande behandling. Blodtransfusioner ges vid allvarlig anemi, speciellt hos hjärtsjuka patienter eller vid kirurgisk behandling gällande infektion. (Ericson, et al., 2018)

Valet av antibiotikabehandling avgör överlevnaden för patienten. Antibiotika ges så fort som möjligt efter att blododlingen tagits d.v.s. efter 30-60 min. Antibiotikabehandlingen påbörjas mot de tre vanligaste bakterierna dvs. *S.aureus*, *E.coli* och pneumokocker. Vid septisk chock kombineras antibiotikabehandlingen med aminoglysid, en grupp av läkemedel som har kemiska, antimikrobiella, farmakologiska och toxiska egenskaper. Efter att patienten fått en grundbehandling bedöms patienten igen inom 3-6h för fortsatt behandling (Ericson, et al., 2018).

Traditionellt diagnosticeras sepsis på basen av blododlingar men studier har visat att de har en låg och avgränsande sensitivitet och specificitet. Däremot kan biomarkörer som t.ex. procalcitonin (PCT) hjälpa i behandlingen i bl.a. intensivavdelningar där det kan detektera kroppens tillstånd och därmed förkorta antal åtgärder och behandlingstiden. (Rogić, et al., 2017, 116)

3.6 Biomarkörer för sepsis

Biomarkörer är biologiska parametrar som är mätbara och kvantifierbara. Biomarkörer är t.ex. närvaro av biologiska ämnen eller halt av något specifikt enzym eller hormon. De fungerar som indikator för hälsorelaterade bedömningar t.ex. sjukdomsrisk eller psykiska störningar. (Svensk MeSH, 2019) I tabell 2 nedan redovisas vad biomarkörer kan användas till.

Tabell 2 Användningsändamål av biomarkörer

Screening	Att identifiera patienter som har risk för en negativ händelse, att utföra profylaktiska ingripanden eller främja diagnostiken
Diagnostik	Ställa en diagnos för att möjliggöra val av behandling, för att utföra den mer pålitligt och snabbare eller förmånligare än med tillgängliga metoder
Risk strategi	Att identifiera undergrupper av patienter inom en särskild grupp för diagnos som kan dra nytta från skada och terapeutiska åtgärder.
Övervakning	Att mäta responsen till ingripanden för att tillåta titreringen av dos eller hållbarheten av behandlingen

Ersättande ändamål	Att medföra en mer sensitiv mätning av konsekvenser av behandlingen som kan ersätta för en direkt mätning av patientcentrerat resultat.
---------------------------	---

Den ideala sepsisbiomarkören borde inkludera dessa egenskaper (Lippi, 2019):

- ✓ Vara närvarande vid symtomen eller t.o.m. före för att kunna ge en tidig diagnos
- ✓ Är mycket sensitiv och specifik för infektioner, kan ge noggrann diagnos och särskilja mellan en infektion och icke-infektion.
- ✓ Har förmåga att identifiera mikroorganismen som förorsakar infektion
- ✓ Kan ge information om sjukdomens förlopp
- ✓ Kan ge värdefull information om prognosen
- ✓ Ge vägledning för behandling (t.ex. antibiotikabehandling)

Över 180 biomarkörer som associerats med sepsis har omfattats i medicinsk publicerad litteratur. Biomarkörerna reflekterar patofysiologin av sepsis bl.a. koagulation, inflammation och apoptos. De mest använda och studerade biomarkörerna inom sepsisdiagnostiken är bl.a. C-reaktivt protein (CRP) och procalcitonin (PCT). Sepsis biomarkörer används bl.a. för att utesluta sepsis, vägleda antibiotikabehandling, förebygga tidig ingripande, fastställa svar, urskilja mellan grampositiv och gramnegativ bakterieinfektion, urskilja bakterie-, virus- eller svampinfektion, förutspå resultatet och multiorgansvikt (MOF) och att urskilja lokal infektion från en allvarligare infektion. (Nickson , 2015)

Sepsis biomarkörer kan indelas i olika typer t.ex. akutfasprotein, ytmarkörer på celler, receptorer, cytokiner, koagulationsfaktorer och många övriga biomarkörer vid sepsis. (Nickson , 2015) De biomarkörer som redan nu används i klinisk rutin är C-reaktivt protein (CRP) och procalcitonin (PCT). Möjliga nya potentiella biomarkörer för sepsis har spekulerats kring bl.a. Presepsin (sCD14-st), Pro-adrenomedullin (MR-ProADM), Soluble triggering receptor expressed on myeloid cell 1 (sTREM-1) och soluble urokinase-type plasminogen receptor (suPAR/CD87). Laktat har även spelat stor betydelse vid septisk chock. (Reinhart, et al., 2012)

3.6.1 C-reaktivt protein

C – reaktivt protein (CRP) är ett akutfasprotein som produceras i levern. CRP cirkulerar i höga plasmakoncentrationer vid hjärtinfarkter, stress, trauma, infektioner, inflammationer, operationer och vid onormal tillväxt av nya celler (Dietzen, 2019, 302). CRP upptäcktes redan år 1930 som ett akutfasprotein och används nuvarande i rutinundersökningar som en indikation på infektion och autoimmuna sjukdomar (Devaraj & Remaley, 2019, 416).

Vid en vävnadsskada stiger CRP halten inom 4-6h. Halten fördubblas för varje 8:e timme. CRP halten är högst mellan 36–50 h efter infektionen. Syntesen av CRP är proportionell med hur stark inflammationens respons är. Halten av CRP minskar när den inflammatoriska responsen avtar. CRP har en halveringstid på ca 19 h (Nora, et al., 2017, 2).

CRP har en massa på 120 kDa och består av fem identiska subenheter. CRP:s fysiologiska funktioner är inte helt kända i alla delar men har en viktig egenskap att binda sig till kalcium och olika substanser från skadade celler och mikroorganismer. CRP kan analyseras från helserum- eller plasmablod. Analysmetoden för CRP är en immunokemisk metod med referensintervall <3 mg/L. (Theodorsson & Söderlund, 2018, 99). En CRP analys är relativt billig i Europa (4€), den är även lätt tillgänglig, tillförlitlig och snabb. CRP analysering kan enkelt upprepas med en godtagbar detektionsgräns mellan (0,3-5mg/L). (Nora, et al., 2017, 2)

CRP har en sensitivitet på 68–92 % och en specificitet på 40–67 % vid bakteriella infektioner. Hos barn kan mätning av CRP användas för att bestämma om antibiotikabehandling skall avslutas och har visat sig vara kost-effektiv vid behandling av infektioner i nedre luftvägar. (Nora, et al., 2017, 2, 3) CRP är en sensitiv markör men inte specifik för sepsis eftersom den förekommer i många andra inflammatoriska tillstånd som inte beror på en infektion (sepsis) (Dolin, et al., 2018).

3.6.2 Prokalcitonin

Prokalcitonin (PCT) är ett prekursorprotein för kalcitonin. Prokalcitonin bildas vanligtvis av C-celler i sköldkörteln (Nickson , 2015). Bakteriers endotoxin och inflammatoriska cytokiner startar bildningen av prokalcitonin. Syntesen av prokalcitonin förhöjs vid bakteriell infektion och nedregleras vid virusinfektion. Prokalcitonin frisätts av sköldskörteln in i blodet. (Davies, 2015). Mängden PCT frisätts 3-4h efter en inflammation där halten i plasma är högst efter 6-24h. PCT har en halveringstid på 22-35h. PCT har en molekylmassa på 13kDa med 116 aminosyror. (Theodorsson & Söderlund, 2018, 100) Analysmetoden för PCT är immunokemisk och provet kan tas serum eller Li-heparinplasma (Theodorsson & Söderlund, 2018, 100). En PCT undersökning kan vara användbar vid point-of care analyser (POC) men är dyrare (25–30€) än CRP (4€) i Europa (Nora, et al., 2017, 2).

Prokalcitonin är en av de mest studerade biomarkörerna som en indikator för sepsis och vid administreringen av antibiotika (bakteriedödande läkemedel) (Nora, et al., 2017, 3). PCT kan differentiera mellan en infektion och en sjukdom med andra orsaker. PCT är mycket specifik för bakteriella infektioner. PCT hjälper att skilja mellan en bakterie och virusinfektion som därmed kan hjälpa i beslutet om antibiotikabehandling skall påbörjas för en patient med vaga symtom. PCT ger även möjlighet att bedöma tiden för antibiotikabehandling (Mueller, et al., 2019, 4). I många studier har PCT även varit till fördel i att fungera som en markör för prognosen, speciellt i korrelation med sjukdomens allvarlighetsgrad. PCT kan inte som en ensam markör vara tillräcklig bra för att förutsäga sepsis. PCT är ofta kombinerat med CRP för att ge en sannolik sepsisdiagnos (Dolin, et al., 2018, 366-367). Nuvarande studier med PCT har försökt påvisa att PCT möjligtvis skulle kunna användas som effektiv hjälpmedel med att vägleda antibiotikabehandlingen och kan vara till större nytta för att säkrare minska på överanvändning av antibiotikaläkemedel och att undvika förekomsten av multiresistenta bakterier (Cunha, et al., 2019, 5)

3.7 Preanalytik

Den preanalytiska fasen är en viktig del i laboratediagnostiken. Den preanalytiska fasen är den första delen av undersökningsprocessen som delas in i olika steg från patientförberedelse, provtagning, provtransportering till laboratoriet och hanteringen av provet innan analysering. (Simundic, 2019, 39)

Preanalytiska faktorer är faktorer som kan inverka på resultatet av en undersökning och dess sannolikhet till att patienten får rätt diagnos och behandling. Preanalytiska faktorer kan indelas i tekniska och biologiska variabler. Tekniska variabler som påverkar kvaliteten på ett prov är bland annat typ av prov (serum/plasma), hur provet hanteras och förvaras t.ex. temperatur och ljus, provtagningsteknik och hur provet transporteras. Biologiska variabler kan indelas i okontrollerbara och kontrollerbara faktorer. Okontrollerbara faktorer som inverkar på laboratediagnostiken är bl.a. ålder, kön, frakturer (under det senaste året), graviditet, mediciner, sjukdomar och orörlighet. Kontrollerbara biologiska faktorer är bl.a. dygnsrytm diet, menstruationscykeln, motion, årstid och urinering. (Tournis & Makris, 2018)

Preanalytiska fel är de vanligaste problemen i en klinisk laboratorieundersökning eftersom dessa faktorer kan ändra på testresultatet och förorsaka felaktig diagnos eller behandling för patienten. Brister i identifieringen av patient, fel provtagning och förekomsten av hög bilirubinhalt, hemolys (förstörda erythrocyter), och lipemi (fett) kan påverka testresultaten. Preanalytiska fel kan ingå i två typer av variabler. Patientrelaterade variabler såsom motion, stress, ålder, kön och menstruation. Provrelaterade variabler är hemolys, provtagningsteknik, transport och förvaring. (Kulkarni, et al., 2017)

Vid provtagning är det viktigt att identifiera patienten t.ex. genom att ha flera personer som identifierar med namn och socialskyddssignum och att etikett med rätt information t.ex. namn, födelsedatum, kön, datum och tid är fäst på provtagningsburken eller röret. En korrekt provtagningsteknik grundar sig på ett aseptiskt arbetssätt dvs. desinficera området och låta det torka innan venpunktion, undvika långvarig applikation av stas, undvika att patienten knyter näven och överansträngd blandning av provrör kan minska felen och därmed undvika möjliga faktorer som kan påverka resultatet. (Sareen, et al., 2017, 1,3) Venpunktion för blodprov tas generellt från venen (*median cubital*). En bra venpunktion bör orsaka minimalt trauma hos patienten, minska risk för att provtagningen måste tas om och minimera risken för hemolys. Patientens arm ska helst positioneras nedåt för att undvika att tillsatämnen flödar tillbaka p.g.a. vakuum i röret. Provtagningsområde med pågående IV-behandling bör

undvikas. Rengöringen av området för venpunktion bör göras med 70% etanol och att det låter torkas innan venpunktion eftersom alkohol kan orsaka membranskador i erythrocyter (röda blodkroppar) och hemolys. Stasen får inte vara spänd längre än 1 min och bör helst öppnas direkt när blodet flödar in i röret. En stasvaraktighet längre än 1 min kan resultera i felaktiga hemokoncentrationer. En nål med en stor eller liten hål kan ge cellskador. Centrifugering av en liten blodvolym är en annan orsak till hemolys. Korrekt ordningsföljd av provrören för att undvika kontaminering av andra tillsatssämnen i andra rör från nålen. (Çuhadar, 2013)

Blod är en viktig biologisk komponent som reglerar kroppens funktioner. Det finns tre provtyper av blod: helblod, plasma och serum. Helblod kan tas enkelt i ett provrör med en antikoagulant. Helblod ska blandas väl och vara i rumstemperatur innan analysering. Plasma föredras ofta på akutavdelningar p.g.a. låg turnaround tid (TAT) dvs. tid från analys till resultat. Plasma föredras ofta vid små provmängder. Serum är delen av blodet som kvarstår efter koagulation. Skillnaden mellan plasma och serum är att plasma innehåller fibrin och att serum kan separeras genom centrifugering från ett provtagningsrör utan antikoagulant. (Çuhadar, 2013)

3.8 Preanalytiska faktorer vid sepsis

En sepsispatient befinner sig ofta i ett kritiskt tillstånd som är livsfarligt. Vid diagnos av sepsis är det betydelsefullt för patienten att få rätt diagnos och behandling så fort som möjligt. Provtagningen vid sepsis är kanske den mest utmanande faktorn eftersom patienten kan ha många symtom. Symtomen kan leda till komplikationer i provtagningen, som kan påverka resultatets tillförlitlighet.

Traditionella blododlingar kräver mycket blodvolym, tid och noggrannhet som är preanalytiskt utmanande för vårdpersonal. Preanalytiska faktorer vid sepsis som är viktiga att beakta:

- In vivo-preanalytiska faktorer t.ex. ålder, kroppens dygnsrytm, sjukdom m.m.
- In vitro-preanalytiska faktorer t.ex. provtagning, utrustning, transport, lagring

Patienter som insjuknar i sepsis är generellt äldre, nyfödda och personer med försämrat immunförsvar p.g.a. kronisk sjukdom Hos äldre är till exempel vener känsliga/sega, därför är valet av provtagningsteknik och val av utrustning viktigt. Det viktigaste med provtagningen

av en sepsispatient i allmänhet är en noggrann desinfektion, aseptisk provtagning och ordningsföljd, tillräcklig provmängd och tiden viktigast.

Vid svåra sepsisfall kan patienten även vara medvetslös. En medvetslös patient kan höra, känna smärta och beröring av omgivningen även om hen inte reagerar. Vård- och laboratoriepersonal bör kommunicera med patienten som om hen vore alert vid provtagningen. Det kan vara nödvändigt att be någon stödja/hålla armen eller handen av den medvetslösa vid provtagningen eftersom patienten kan reagera och orsaka skada för sig själv eller provtagaren (Strasinger & Lorenzo, 2019, 224)

Vid provtagning av en patient med sepsis är det viktigt att blododling tas först innan antibiotikabehandling sätts igång. Ett vanligt problem för provtagning av blododling är kontaminering, vilket ofta kan leda till falskt positivt resultat och onödig antibiotikabehandling för patienten, vilket kostar mycket. För att minska risken för kontaminering av blododlingar kan ett inledande instrument användas. Med hjälp av ett inledande instrument isoleras det kontaminerade blodet i en kammare. En annan kammare öppnas för blod utan kontaminering att flöda in i blododlingsflaskan. (Rupp, et al., 2017, 201-202)

Hos barn kan provtagning för blododlingen vara extra utmanande. Provtagningstiden, antalet av blododlingsflaskor och blodvolymen är faktorer som inverkar på blododlingsresultatet. Blodvolymen som krävs är mindre för barn än hos en vuxen. För att säkra diagnosen för barn med infektioner i blodet bör blodvolymen som krävs anpassas sig till barnets totala blodvolym och vikt. För barn under 1 år rekommenderas endast en blododlingsflaska. Två blododlingsflaskor kan tas för barn över 1 år. Den optimala provtagningen för blododling för barn stärks genom användningen av specialiserade blododlingsflaskor för barn som kräver mindre blodvolym och kortare tid för detektion. För barn krävs bara en aerob blododlingsflaska. Anaeroba blododlingsflaskor behöver inte nödvändigtvis tas, endast vid misstanke om anaeroba patogener. För barn vore det optimalt att detektera patogenen direkt från helblod med hjälp av snabbare analysmetoder och analysatorer som matrix-assisted laser desorption/ionization–time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS), peptide nucleic acid fluorescent in situ hybridization (PNA FISH) och PCR coupled with electrospray ionization mass spectrometry (PCR/ESI-MS). (Bard & TeKippe, 2016, 1418)

4 Metod

Examensarbetet är utformat som en kvalitativ litteraturöversikt. Målet med litteraturöversikten är att samla aktuell kunskap inom det studerade området. Metoden baseras på en metasyntes, en organiserad litteratursökning, granskning, analys och presentation av kvalitativa data utifrån specifika frågeställningar. (Willman & Stoltz, 2017, 399)

4.1 Söktermer

Termerna ”sepsis biomarkers”, ”effect” och ”treatment” användes för att söka fram studier. Efter en analys av aktuella översiktsartiklar om sepsis biomarkörer valdes enstaka biomarkörer som forskare har nämnt som möjligtvis kan ha stor betydelse för sepsis diagnosen för patienten. Dessa sepsis biomarkörer valdes ut på förhand och söktes enskilt i varje databas. De sökord som användes i databasen var bl.a. sepsis, biomarker, presepsin, sTREM-1, suPAR, proADM, nCD64, clinical use, patients.

Totalt söktes termerna i tre olika databaser: PubMed, EBSCO CINAHL och SpringerLink. För att kombinera dessa begrepp användes den booleska termen ”AND”. Efter första sökningen så framkom ett flertal artiklar som var av kvalitativ design som inte belyste litteraturöversiktens syfte. Begreppen ändrades då till ”sepsis biomarker och den valda ”biomarkören” istället för ”sepsis biomarkers” och det lades även till begreppet ”clinical use”. I Pubmed användes sökorden ”sepsis biomarkers” AND ”presepsin” AND ”clinical use”. Vid denna sökning framkom ett begränsat antal kvalitativa artiklar som svarade mot litteraturöversiktens syfte. Samma sökmetod användes för orden ”sTREM”, ”suPAR”, ”proADM” istället för ”presepsin”.

Bland resultaten från databaserna valdes ett tjugotal artiklar och av dem presenteras 18 artiklar. De enskilda termerna för biomarkörerna specificerades i sökningen för att enklare bläddra igenom resultaten och välja relevanta artiklar som motsvarar syftet.

4.1.1 Inklusionskriterier

- Artiklarna som skall vara inkluderade i litteraturöversikten skall vara publicerade mellan 2014 – 2019
- Artiklarna skall vara patientcentrerad
- Artiklarna skall vara kvalitativt utformade

4.1.2 Exklusionskriterier

- Artiklar som inte inkluderas i litteraturöversikten är de som inte är skrivna på engelska
- Artiklar som är kvantitativt utformade
- Meta-analyser och systematiska översikter

4.1.3 Sekundärsökning och utvalda artiklar

Vissa meta-analyser och systematiska översikter gav en bra översikt och refererade till andra artiklar av kvalitativ design. Några artiklar valdes från källförteckningen av intresse och relevans.

I de valda vetenskapliga artiklarna studerades innehållet i syftet, datainsamling, patienten, biomarkörens analysmetod, resultat, slutsats och artikelns relevans till litteraturöversikten. Vetenskapliga artiklar där mål, metod, resultat och slutsats tydligt framkom valdes och analyserades. Artiklarna organiserades enligt markör och därefter lästes abstraktet för att välja artiklar som berörde ämnet. Artiklarna sammanställdes i en tabell som bilaga.

4.1.4 Etiska överväganden

Artiklar som har etisk godkännande var inte en inklusionskriterie i denna litteraturöversikt men det är viktigt att påpeka denna brist då etiskt godkännande är ett krav för publicering i vetenskapliga tidskrifter av vårdvetenskaplig och/eller medicinsk forskning. Under processen med litteraturöversikten har etiska överväganden gjorts följdriktigt och kontinuerligt. Text kopieras inte och referenser till källorna är tydligt angivna för att ge läsaren möjlighet att hitta huvudkällan.

5 Resultat

Här presenteras de fynd och resultat som hittats i de valda analyserade artiklarna om biomarkörerna för sepsis. Resultatet presenterar om varje markör i enskild rubrik. I slutet av resultatdelen sammanfattas kort för- och nackdelar med biomarkörerna presepsin, suPAR, sTREM-1, MR-ProADM, PTX3 och DcR3. Se tabell 4.

Tabell 3 Antal vetenskapliga studier som publicerats om markören med sepsis på PubMed

Biomarkör	Antal artiklar (2014–2019)
Presepsin	205
PCT	1885
suPAR	227
sTREM-1	37
MR-proADM	18

Resultatet i examensarbetet baseras på 28 vetenskapliga studier som genomförts i olika länder runtom i världen, varav resultatet av de valda markörerna delades in med egna rubriker. Nya markörer för diagnosen eller prognosen eller i kombination kan vara till nytta för sepsisdiagnostiken och behandlingen för patienten.

5.1.1 Presepsin

Presepsin (sCD14-st) är en ny biomarkör som kan användas i diagnostiken för sepsis. Presepsin är en CD14 receptor på lipopolysackaridbindande proteinkomplexet som finns i cellmembran. (Zou, et al., 2014). Presepsin är ett 13 kDA N-terminalt fragment av CD14 (en del av lipopolysackariden) receptorn från myeloida celler. Presepsin kan binda till peptidoglykanlager och andra ytstrukturer som finns närvarande i både grampositiva och gramnegativa bakterier. När presepsin är bunden aktiveras den intracellulära inflammatoriska försvarsmekanismen av TLR4-receptorkomplexet. Det sätter igång en inflammationskaskad mot infektiösa patogener. Under en inflammation genererar plasmaproteasaktiviteten CD14-fragmenten och presepsinhalten stiger efter 2 h med en

halveringstid på 4–5 h. (Nickson , 2015) Presepsin (sCD14) är en specifik receptor med hög affinitet för lipopolysackarid-komplexet. Lipopolysackarid-komplexet deltar i identifieringen av en stor variation av bakterieprodukter såsom peptidoglykan, som är en stor del av cellväggs-komponenter av grampositiva bakterier. Vid stimulering av patogener frigörs en löslig CD14 subkomponent som kallas presepsin (sCD14) genom att släppas från membranytor av olika immunceller såsom makrofager, monocyter och neutrofiler. (Asmaa, et al., 2019)

Presepsin kan analyseras från helblod, plasma eller serum genom enzymkopplad immunabsorberande analys (ELISA) och kemiluminescens enzymimmunosorberande analys (CLEIA). Tiden för analyseringen varierar beroende på vilken metod som används. ELISA-analysen tar 4h att analysera och CLEIA analysen 17 min. Faktorer som bilirubin-, hemoglobin-, lipid-, triglyceridmängd och reumatiska faktorer påverkar inte analysresultatet. Minimalprov mängd för presepsinanalys är 100 µl. I en studie av Sato et.al., (2015) testades ett nytt testkit för analysering av presepsin. Analysmetoden baserades på immunkromatografisk princip (ICT) som snabbt detekterar presepsin i blodprov. ICT-metoden jämfördes med CLEIA-metoden. I studien kom Sato m.fl. fram till att ICT-metoden är tillförlitlig och att ICT testkit för presepsin kan användas i diagnos för sepsis.

Presepsin kan vara av stor betydelse i akuta fall vid diagnos för sepsis hos nyfödda och i intensivavdelningar. I en studie av Asmaa, et al., (2019) med 60 nyfödda i Egypten jämfördes användningen av presepsin med två andra markörer, sTREM-1 och nCD64. Studien baserades på en fallstudie i Kairo, Egypten. Studien omfattade totalt 60 nyfödda varav 30 var sepsisfall och resterande 30 friska utan kliniska tecken valdes som en kontrollgrupp. Analyseringsmetoden ELISA utfördes i studien för presepsin i serum och sTREM-1 med en detektionsgräns mellan 8–300 pg/mL. Studien visade att presepsin kunde användas som screening för tidig identifiering av sepsis hos nyfödda. Resultaten presenterades i form av tabeller och ROC - kurvor. I jämförelse med sTREM-1 och nCD64 presterade presepsin bäst som markör i diagnosen. Dock betonar författarna att möjligheten att utföra dagliga tester, kostnader och turnaround tiden (TAT) bland kliniska laboratorier varierar och är starkt beroende på institutionens resurser i området.

Presepsin fungerar som en markör i sepsis prognosen. I en studie av Wen, et al. (2019) evaluerades presepsin som markör i takt med att förutspå prognosen av patienter enligt sepsis-3 kriterierna. Studien utfördes som en prospektiv observationsstudie bland patienter som fick sepsisdiagnos i Guangdong, Kina. Totalt deltog 138 patienter i studien. I vilken en

märkningsvärd förhöjd nivå av presepsin observerades hos sepsispatienter som inte överlevde. Presepsin analyserades med hjälp av en automatisk analysator med detektionsgräns mellan 20–20 000 pg/mL. Laboratorieresultaten av provmaterialet presenterades i en tabell och jämfördes med SOFA- och APACHE II poängsystemen. Enligt deras studie kunde presepsin förutspå mortaliteten. I sammanfattningen stöder forskarna i denna studie att presepsin fungerar som en bra markör i sepsisprognosen.

En grupp forskare i Frankrike (Klouche, et al., 2016) undersökte presepsins betydelse i prognosen och diagnosen hos 144 patienter på intensivvården. Denna prospektiva observationsstudie utfördes på två sjukhus i Montpellier. Analysmetoden för presepsin gjordes med CLEIA på en automatiserad immunanalysator. Resultatet av deras studie visar det diagnostiska och prognostiska värdet för presepsin. Deras slutsats var att användningen av presepsin var tillförlitligt och kan förutsäga risken för dödlighet bland intensivvårdspatienter.

En studie av Masson, et al., 2014 i Italien evaluerade värdet av prognosen för presepsin som jämfördes med PCT. Studien omfattade 100 patienter på en intensivvårdsavdelning där EDTA-plasma från patienter samlades på dag ett, två och sju. Analyseringsmetoden CLEIA utfördes med analysatorn PATHFAST med en detektionsgräns på 20 pg/mL. Deras resultat visade att presepsinhalten var högre bland personer som inte överlevde och att presepsin hade bättre noggrannhet i prognosen i jämförelse med PCT. Studien visar att presepsinhalten ger nyttig information om prognosen för patienter med septisk chock.

Presepsin har även presterat högt i jämförelse med andra sepsis markörer. I en studie av Venugopalan, et al., 2019 jämfördes presepsin med PCT i diagnostiken bland 48 patienter. Deras studie visar att presepsin presterade bättre än PCT i diagnostiskt syfte. Jämfört med CRP, sTREM och nCD64 hos nyfödda av Asmaa, et al., (2019) framkommer det i resultatet att presepsin har högre sensitivitet och specificitet. I en studie där presepsin jämfördes med hsCRP (high sensitivity C-reactive protein) bland 90 vuxna patienter i Egypten av Hassan, et al., 2019 konstaterades att presepsinhalten hade bättre noggrannhet i prognosen än med hsCRP inom första veckan, speciellt när det gäller i syfte att förutse vårdrelaterad sepsis. Enligt studien skulle presepsin kunna fungera som en markör för vårdrelaterad sepsis hos kritiskt sjuka patienter. Presepsin har dock även haft kontroversiella försök i jämförelse med PCT och CRP. En studie av Romualdo, et al., 2017 med 223 patienter varav 70 diagnosticerades med sepsis på akuten konstaterade de att PCT presterade bättre än presepsin. De ansåg att presepsin inte är mer effektiv än PCT.

5.1.2 Soluble triggering receptor expressed on myeloid cell 1

Soluble triggering receptor expressed on myeloid cell 1 (sTREM-1) är ett glykoprotein med molekylmassan 30 kDa. sTREM-1 tillhör i en stor familj av immunoglobuliner. sTREM-1 uttrycks vanligen i ett senare stadium av cellmognaden från myeloida celler, på neutrofiler, monocyter och makrofager. Vid en infektion detekterar toll-like receptor 2 (TLR2) patogener och deras komponenter som leder till att sTREM-1 uttrycks och bl.a. en ökad mängd av inflammatoriska cytokiner frisätts. sTREM-1 uttrycks vid bakterie- och svampinfektioner och en förhöjd halt av sTREM-1 föreslås indikera om sepsis, speciellt vid lunginflammation och hjärninflammation (Jedynak, et al., 2019, 714)

sTREM-1 kan analyseras från serum- eller plasmablod eller urin via ELISA-metoden (Jedynak, et al., 2019).

En studie av Aksaray, et al., 2017 föreslår att sTREM-1 i plasma kan vara en värdefull biomarkör i diagnostiskt syfte för att skilja på sepsis och SIRS hos vuxna patienter för dagligt bruk. Samma studie hänvisar att sTREM-1 fungerar som en biomarkör för att indikera positiva blododlingar. Samma resultat framkom i en studie av Ozdemir, et al. (2018, 1611) där sTREM-1-halten från urin var förhöjd i positiva blododlingar bland nyfödda.

En grupp i Bulgarien (Jedynak, et al., 2019, 1) studerade hur bra sTREM-1 fungerade i diagnostiken för sepsis, svår sepsis och septisk chock. Slutsatsen i deras studie var att serumhalten av sTREM-1 visar skillnad på svår sepsis och septisk chock men i resultatet visades att sTREM-1 har lägst sensitivitet och specificitet vid diagnosen av septisk chock. I en äldre studie av Jedynak, et al., 2018 framkommer det att sTREM-1 i serum tidigt kan förutsäga mortaliteten hos sepsispatienter och att en förhöjd halt av sTREM-1 har ett samband med allvarlighetsgraden av sepsis. Däremot fungerar sTREM-1 inte lika effektivt i att förutsäga svår sepsis och septisk chock på tredje dagen enligt deras studie.

Däremot i en observationsstudie, som omfattade 190 sepsispatienter på två intensivavdelningar i Frankrike, fann Charles, et al. (2016, 1) att sTREM-1 var mer specifik hos patienter som inte tidigare exponerats för antibiotika och hos de som redan har en känd bakterieinfektion. Deras slutsats i studien var att sTREM-1 presterade bäst som prognosmarkör bland de som testades.

Studien av Asmaa, et al., 2019, som tidigare nämndes i samband med presepsin, betonade att sTREM-1 var en tydlig markör för sepsis hos nyfödda. En studie av Ozdemir, et al., 2018 visade positiva resultat om hur bra sTREM-1 fungerade som markör i sepsisdiagnosen hos

nyfödda och prematurer. I jämförelse med CRP kunde sTREM-1 fungera bättre som markör för sepsisdiagnosen hos nyfödda. Enligt en studie av Sherif, et al., 2015 kan sTREM-1 från urinprov förutspå prognosen och utvecklingen av akut njursvikt hos patienter med sepsis.

En studie gjord av Ríos-Toro, et al., 2017 jämfördes sTREM-1 med IL-6, PCT och CRP. Deras studie visade att sTREM-1 korrelerar bra med APACHE poängsystemet, vilket de andra markörerna inte gjorde. I en annan prospektiv observationsstudie gjord av Charles, et al., (2016, 3, 6) hade patienter med en dålig prognos högre sTREM-1- och PCT-halt än hos patienter med en bättre prognos. sTREM-1s förmåga att förutsäga risken för mortaliteten var högre än PCT, speciellt när det handlar om tidigt avlidna patienter. sTREM-1 fungerar som en självständig markör i att förutsäga mortaliteten. Deras studie visade att sTREM-1 hade en annorlunda kinetik dvs proteinets omsättningshastighet mellan överlevda och de som inte överlevde.

5.1.3 Soluble Urokinas-typ plasminogen aktiverande receptor

Urokinas-typ plasminogen aktiverande receptor (uPAR) uttrycks på olika celler och deltar i ett flertal immunologiska funktioner som i migrationen, adhesionen, angiogenesen, fibrinolysen och cellproliferationen. uPAR/uPA systemet deltar i migrationen av inflammatoriska celler från blodomloppet till vävnader med infektion. Under stimulering av inflammation, blir uPAR klyvt från cellytan av proteaser för att bilda löslig form av receptorn, suPAR, som kan detekteras i blod, urin och cerebrospinalvätskan. Analyseringen av suPAR kan ske genom ELISA-kits eller med många analysatorer tillsammans med cytokiner. (Khater, et al., 2016, 179)

En prospektiv observationsstudie av Rabensteiner , et al., 2016 visade att suPAR-halten håller sig stabil i den preoperativa fasen och att suPAR inte verkar bli påverkad av den lokala vävnadsskadan hos patienter som genomgått små eller stora operationer.

suPAR kan analyseras från cellkulturer, blod, vätskor, plasma och urin med hjälp av ELISA metoden. Analyseringen av suPAR med ELISA metoden tar 4,5h. (Khater, et al., 2016) suPAR är en kostnadseffektiv metod enligt Liu, et al., 2016. Deras prospektiva observationsstudie i Kina inkluderade sammanlagt 137 patienter med sepsis. Resultatet visade att plasmakoncentrationen hölls relativt stadigt hos överlevda och de som inte överlevde under första veckan av sjukdomsförloppet. Enligt studien kan suPAR fungera som en stark prognosmarkör för att förutsäga mortaliteten av sepsis. En annan prospektiv observationsstudie av Khater, et al., 2016 omfattade 80 patienter över 60 år med misstänkt

eller dold infektion under sepsis-2 kriterierna konstaterades att serumhalten av suPAR och laktathalten gav mycket viktig hos patienter med sepsis. Studien visade högre serumhalt av suPAR hos äldre patienter med sepsis. Dessa resultat motsvarade de som Liu, et al., 2016 presenterade.

I studien gjord av Khater, et al., (2016, 181) jämfördes suPAR med laktat. suPAR hade en sensitivitet på 97,5% och specificitet på 90,0% medan sensitiviteten och specificiteten för laktat var 67,5 % respektive 87,5% i diagnos. Dock framkom det i studien att suPAR hade lägre sensitivitet och specificitet som prognosmarkör i jämförelse med laktat men högre än CRP.

5.1.4 Mid-regional - ProAdrenomedullin

Mid-regional ProAdrenomedullin (MR-ProADM) är ett fragment som består av 45–92 aminosyror av det aktiva peptidhormonet adrenomedullin (ADM). Peptidhormonet ADM produceras av flera vävnader så som hjärna, lungor, hjärta, njurar och endotelceller under fysiologisk eller infektiös påfrestning såsom vid vasodilation (kärlutvidgning), anti-inflammatoriska och anti-mikrobiell aktivitet. ADM försvinner snabbt från cirkulationen och döljs av ett bindande protein, komplementfaktor H, vilket gör mätningen av koncentrationen svår med en standard immunologisk metod. MR-ProADM är mer stabil komponent som motsvarar ADMs koncentration. En hög halt av MR-ProADM i plasma förekommer hos patienter som har samhällsförvärvad pneumoni (CAP) och används vanligen för att bedöma risken och svårighetsgraden av CAP. (Andaluz-Ojeda, et al., 2017, 2) MR-ProADM halten är även hög vid tidiga stadier av sepsis från brännskador, neurologiska störningar, svampinfektioner, vid septisk chock och infektioner i nedre luftvägarna. MR-ProADM stabiliserar blodcirkulationen i kapillärerna och skyddar endotelcellers permeabilitet som spelar en viktig roll i den patofysiologiska responsen vid sepsis (Elke, et al., 2018, 2).

MR-ProADM analyseras från plasma med sandwich immunmetoden TRACE (Time Resolved Amplified Cryptate Emission) (Andaluz-Ojeda, et al., 2017, 2)

En slumpmässig kontrollstudie (Elke, et al., 2018) med 1080 patienter med svår sepsis eller septisk chock i Tyskland hade MR-ProADM en stark länk med mortaliteten bland alla undergrupper med Sepsis-1 och Sepsis-3 kriterierna. Enligt studien identifierar MR-proADM noggrannare allvarlighetsgraden och responsen av behandlingen än hos andra etablerade biomarkörer, vilket möjliggör tilläggsinformation som kan underlätta snabba kliniska bedömningar och förbättra individuell sepsisbehandling.

En prospektiv observationsstudie gjord av Charles, et al., 2017 visade att MR-proADM bäst kunde förutsäga det kliniska resultatet i jämförelse med andra markörer så som PCT. Deras studie omfattade totalt 173 patienter på intensivvården.

En studie av Enguix-Armada, et al., 2015 analyserade olika biomarkörer för att bestämma om kombinationen av CRP, PCT, presepsin och MR-proADM förbättrade diagnostiken och prognosen hos patienter med svår sepsis och septisk chock inom 24h. Sammanlagt 388 patienter inkluderades. Resultatet visade att MR-proADM hade betydande värde i prognosen. En annan studie med 326 patienter som hade svår sepsis eller septisk chock gjord av Andaluz-Ojeda, et al., 2017 fann att endast proADM och laktat associerades med mortalitet och multipel organsvikt. MR-proADM påverkas inte mycket av graden av organsvikt och Andaluz-Ojeda, et al. konstaterade att MR-proADM kan fungera som en markör för att i ett tidigt skede identifiera sepsis hos patienter med lindrig grad av sjukdom men med risk för mortalitet.

I en studie om sepsis med 42 patienter med brännskador fann Gille, et al., 2017 att höga halter av MR-proADM är associerat med brännskador och att MR-proADM kunde detekteras en dag före PCT. Enligt studien kan MR-proADM vara lämplig för tidig identifiering av sepsis.

5.1.5 Pentraxin 3

Pentraxin 3 (PTX3) är en nyckelkomponent i det medfödda immunsystemet. De primära pro-inflammatoriska signalerna är så som bakteriekomponenter, patogen-associerade molekyllära mönster och molekyllära mönster för skador. IL-1 och TNF-alfa inducerar syntesen och frisättningen av PTX3 hos varierande celltyper som endotelceller, flerkärniga leukocyter och monocyter/makrofager. Under en specifik aktivering av immunsystemet och den inflammatoriska processen kan PTX3 mätas i blodet. PTX3 har studerats som biomarkör vid bedömningen av sjukdomens allvarlighetsgrad vid olika kardiovaskulära sjukdomar, elakartade sjukdomstillstånd och specifika infektioner (Caironi, et al., 2017, 2).

En forskargrupp i Italien bestående av Caironi, et al., 2017 undersökte PTX3 hos 958 patienter med svår sepsis eller septisk chock. PTX3 analyserades utifrån plasma med hjälp av ELISA-sandwichmetoden. I resultatet av deras undersökning framkom det att patienter med septisk chock hade en högre PTX3-halt än de utan septisk chock. Studien visade även att patienter med sänkt funktion av immunsystemet hade högre PTX3-halt dag 1 och att PTX3 halten motsvarar allvarlighetsgraden i organdysfunktion enligt SOFA-poängsystemet.

Studiens konstaterade att halten PTX3 är förhöjd i svår sepsis och t.o.m. högre hos patienter med septisk chock.

5.1.6 Decoy receptor 3

Decoy receptor 3 (DcR3) är en löslig pseudoreceptor 3 av TNFR – familjen. DcR3 har en bindande domän utan en signaltransduktionsdomän. DcR3 är uppreglerad för att blockera funktionen av pro - apoptoslika molekyler som Fas L, LIGHT, och TL1A och fungerar som modulatorer eller skyddande faktorer. DcR3 analyseras genom ELISA-metoden. Enligt en studie korrelerar DcR3 bra med graden av sepsis hos patienten. DcR3 i jämförelse med PCT och CRP har en bättre sensitivitet och specificitet. Dock kan inte DcR3 som biomarkör påvisa om det är en bakterie eller en svamp som orsakat infektionen. DcR3 skulle fungera som en bra biomarkör för diagnos i början av sjukdomsförloppet av sepsis, uppföljning och prognos. (Gao, et al., 2017)

5.1.7 Framtidens biomarkörer

MikroRNA (miRNA) är enkelsträngad, okodad RNA som består av 21–25 nukleotider i längd och fungerar som post-transkriptionell gen. Varje miRNA riktar sig till hundratals mRNA och varje mRNA kontrolleras av flertal miRNA. Den senaste forskningen om biomarkörer för sepsis har uppmärksammat dessa som potentiella biomarkörer i framtiden. Hittills har studier påvisat att miRNAs egenskaper kan fungera som biomarkörer för sepsisdiagnostik. Metoden för analys av olika miRNA skulle ske genom microarray, qRT-PCR och HiSeq-sekvensering. Provmaterial för dessa mikroRNA skulle vara serum/plasma. Det finns dock preanalytiska utmaningar för analysering av miRNA och metoden har inte ännu studerats och beprövats tillräckligt för klinisk användning (Szilágyi, et al., 2019)

Tabell 4 Fördelar och nackdelar med biomarkören

Biomarkör

Fördelar

Nackdelar

Presepsin	Stiger snabbt inom två timmar. Kan tidigt upptäcka sepsis som kan leda till snabbare åtgärd och analyseras ur helblod, plasma eller serum kort TAT (17 min) Kan förutsäga allvarlighetsgraden av en bakteriell infektion.	Ej optimal för patienter med njur- och brännskador. Detekterar inte virusinfektion och särskiljer inte mellan gramnegativ och grampositiv bakterieinfektion
sTREM-1	Kan indikera om positiva blododlingar och sära mellan sepsis och SIRS.	-
suPAR	analyseras från blod, plasma och urin fungerar som prognosmarkör och påverkas inte av vävnadsskador från operationer	Är inte en markör specifikt för sepsisdiagnos
MR-proADM	Kan indikera om allvarlighetsgrad Ökad halt vid infektioner av svamp eller virus	-

Förkortningar: sTREM; Soluble triggering receptor expressed on myeloid cell 1, suPAR; soluble Urokinas-typ plasminogen aktiverande receptor, TAT; Turnaroundtid, proADM; MidRegional-proAdrenomedullin SIRS: system inflammatory response system

6 Diskussion

Syftet med examensarbetet var att fördjupa och söka kunskap om biomarkörer för sepsis från litteraturen. Att söka och hitta litteratur för syftet var inte svårt och det fanns mycket information och fria vetenskapliga artiklar från databaser. Frågeställningarna var tre i antal, vilken eller vilka biomarkörer är aktuella, bäst lämplig och mest specifik för sepsis.

Examensarbetet handlar i huvudsak om några valda nya biomarkörer för sepsis så som presepsin, sTREM-1, sUPAR, PTX3 och DcR3. I teoretiska bakgrunden presenterades två etablerade biomarkörer, CRP och PCT, som redan används i kliniska rutinundersökningar.

Att välja litteratur som var lämpligt för frågeställningarna krävde mer tid än beräknat. Frågeställningarna om vilken markör som lämpar sig bäst och mest specifik för sepsis gav inga tydliga svar i litteratursökningen. Det var utmanande att läsa och förstå språket som användes i artiklarna. En ytterligare förbättring av syftet och tydligare frågeställningar så som vid vilken typ av sepsis och markörer kring det, kunde möjligtvis förenklat examensarbetet.

Detta examensarbete grundar sig på ny litteratur och nya vetenskapliga artiklar inom de fem senaste åren. Litteratursökningen gjordes i databaserna Pubmed, SpringerLink och EBSCO

Cinahl. Under sökningsprocessen var det svårt att välja bland artiklar som motsvarade examensarbetets syfte och frågeställningar. Där kunde avgränsningen och experimenteringen med olika nyckelord och termer vara mycket mer specifik. Ett annat förslag på förbättring som kunde ha underlättat examensarbetet var att man ändrar på syftet och frågeställningarna och fokuserat på endast en ny biomarkör för sepsis t.ex. presepsin. Då skulle sökningen vara mer tydligt avgränsat för litteraturöversikten över en biomarkör för sepsis. Söktermerna som användes i examensarbetet var bl.a. ”sepsis biomarkers”, ”presepsin”, ”sTREM-1”, ”sUPAR” och ”MR-proADM”. En nackdel kan vara att litteraturöversiktsförfattaren blev för fokuserad på de olika kategorierna de sökta artiklarna hade. Därav kan viktig och givande information missats i överförbarheten till resultatet.

Artikelsökningen hade inte några geografiska avgränsningar. Detta ses som en styrka, att sammanslå resultaten om biomarkörens användning från stora delar av världen som beskriver likartade problem. Artiklarna som inkluderades i studien skulle vara högst 5 år gamla (2014–2019). Med detta krav garanterades det att resultatet av litteraturöversikten är aktuell. En nackdel med att artiklar som publicerades tidigare än 2014 valdes bort var att en viktig informationskälla kan vara förlorad.

Sepsis är komplicerat och inte en specifik sjukdom. Sepsis beror på en överdriven/sviktande kroppsrespons på eller organ dysfunktion på grund av infektion. Vem som helst kan insjukna i sepsis men patienter med vissa sjukdomar med försämrat/svagt immunförsvar löper större risk. Speciellt äldre, barn och personer som har sjukdomar med sänkt immunförsvar har större risk. Patogener som orsakat infektion kan vara bakterier, svampar, virus och parasiter. Sedan 2016 fastställdes en ny definition på sepsis kallat Sepsis-3.

De viktigaste symtomen för sepsis som är synliga är feber/frossa, sänkt medvetande (konfusion), hyperventilering, symptom på infektion (sår, hosta, smärta, besvär) och illamående/sjukdomskänsla. Viktiga kliniska varningstecken för sjukvårdspersonal är likadan som ovan nämnda faktorer, bland annat hög/låg kroppstemperatur som kan antyda om en infektion, höga/låga analysvärden som antyder om organsvikt och detektion av patogenen som lett till sepsis.

Tiden för diagnostiken är viktigt för patienten. Viktiga laboratorieundersökningar för patienten är blododling, blodgaser, blodhalter och för övriga symptom. Behandlingen startas så fort som möjligt genom att återställa vitala kroppsfunktioner med t.ex. syrgas-, vätske- och antibiotikabehandling.

I kapitlet om biomarkörer förklarades vad en biomarkör är och två av de vanligaste biomarkörerna, CRP och PCT. CRP (ett akutfasprotein) är en sensitiv biomarkör som kan analyseras enkelt och billigt men inte specifik för sepsis. PCT ett prohormon till kalcitonin som är en specifik biomarkör vid bakteriell infektion.

Artiklarnas information och resultat bearbetades med hjälp av en innehållsanalys. I resultatet presenterades sex olika biomarkörer för sepsis under respektive rubrik. Biomarkörerna var presepsin, sTREM-1, sUPAR, MR-proADM och kortfattat om PTX3 och DcR3 med ett litet kapitel om framtida markörer som avslutning.

Presepsin är en CD14 receptor på lipopolysackaridbindande proteinkomplexet som finns i cellmembran. Presepsinhalten ökas inom 2 h och har en kort analystid på ca. 17 min. Från de vetenskapliga studierna i detta examensarbete verkar presepsin ha goda förutsikter i diagnosen. sTREM-1 är ett glykoprotein som uttrycks vid bakterie- och svampinfektioner. Sammanlagt sex olika studier om sTREM-1 som markör för sepsis presenterades. sTREM-1 verkar vara en lämplig markör för prognosen utifrån de studier som presenterats i detta examensarbete. sUPAR är en receptor som uttrycks på olika celler och deltar i ett flertal immunologiska funktioner. sUPAR tycks även vara en lämplig markör för sepsis prognosen. MR-proADM, ett fragment av det aktiva peptidhormonet adrenomedullin (ADM). Peptidhormonet ADM produceras av flera vävnader. Som en biomarkör för sepsis verkar MR-proADM vara lämplig som prognosmarkör. Övriga biomarkörer som beskrevs kortfattat i resultatet var PTX3 och DcR3. Pentaxtrin 3 (PTX3) frisätts av varierande celltyper vid en inflammatorisk process eller när immunsystemet deltar. PTX3 ger information om hur allvarlig organdysfunktionen är vid sepsis. Decoy receptor 3 (DcR3), en pseudoreceptor, verkar korrelera väl med graden av sepsis hos patienten. I framtiden kommer flera nya specifika markörer möjligen användas. I detta examensarbete nämndes kort mikroRNA (miRNA), enkelsträngat, okodat RNA.

I nuläget verkar presepsin och sTREM-1 vara de mest intressanta nya biomarkörerna för sepsis. Presepsin har redan hittills etablerats i point-of-care analyser och kan analyseras direkt från helblod. Presepsin har även en kort analystid vilket är viktigt för att snabbt kunna vårda patienten. sTREM-1 verkar vara bra eftersom sTREM-1 kan analyseras från olika biologiska vätskor.

Förslag på vidare studier skulle vara om dessa markörer i kombination kan förbättra sepsis diagnosen och behandlingen. Eftersom det sannolikt knappast finns en biomarkör som är perfekt för sepsis skulle en studie om vilka kombinationer med dessa markörer ge en bättre

sepsisdiagnos. Nya biomarkörer med ny teknologi i framtiden t.ex. mikroRNA kan ge möjlighet till skräddarsydda diagnoser. En vidare forskning om mikroRNA som biomarkörer skulle vara intressant. I litteratursökningen hittades inte mycket information om markören Decoy receptor 3(DcR3). En vidare studie om denna markör skulle även möjligen väcka intresse.

7 Litteraturförteckning

Aksaray, S. o.a., 2017. Diagnostic value of sTREM-1 and procalcitonin levels in the early diagnosis of sepsis. *Northern Clinics of Istanbul*, Volym 3, s. 175–182.

Andaluz-Ojeda, D. o.a., 2017. Superior accuracy of mid-regional proadrenomedullin for mortality prediction in sepsis with varying levels of illness severity. *Annals of Intensive Care*, 7(15), s. 1-8.

Asmaa, E.-M.A. o.a., 2019. Utility of presepsin, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, and neutrophil CD64 for early detection of neonatal sepsis. *Infection and Drug Resistance*, Issue 12, s. 311-319.

Bard, J. D. & TeKippe, E. M., 2016. Diagnosis of Bloodstream Infections in Children. *Journal Of Clinical Microbiology*, 54(6), s. 1418-1424.

Caironi, P. o.a., 2017. Pentraxin-3 in patients with severe sepsis or shock: the ALBIOS trial. *Eur J Clin Invest*, 47(1), s. 73-83.

Charles, P. o.a., 2016. Significance of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 elevation in patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *BMC Infectious Diseases*, 16(559), s. 1-12.

Charles, P.-E.o.a., 2017. Mr-Proadm Elevation Upon Icu Admission Predicts the Outcome of Septic Patients and is Correlated with Upcoming Fluid Overload. *Shock*, Issue 48, s. 418-426.

Çuhadar, S., 2013. Preanalytical variables and factors that interfere with the biochemical parameters: a review. *OA Biotechnology*, 2(2), s. 1-7.

Cunha, D. M. d. G., Silva, G. G. d. & Hamasaki, M. Y., 2019. New Biomarkers of Sepsis with Clinical Relevance. i: *Clinical Management of Shock - The Science and Art of Physiological Restoration*. São Paulo: ntechOpen, s. 1-15.

Davies, J., 2015. Procalcitonin. *Journal of Clinical Pathology*, pp. 675-679.

Devaraj, S. & Remaley, A. T., 2019. Lipids, Lipoproteins, Apolipoproteins, and Other Cardiac Risk Factors. i: *Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. St. Louis: Elsevier, s. 391-418.

Dietzen, D. J., 2019. Amino Acids, Peptides, and Proteins. i: *Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. St. Louis: Elsevier, s. 288-312.

Dolin, H. H. o.a., 2018. A NOVEL COMBINATION OF BIOMARKERS TO HERALD THE ONSET OF SEPSIS PRIOR TO THE MANIFESTATION OF SYMPTOMS. *SHOCK*, Volym 4, s. 364-370.

Efron, P. A., 2016. *UFHealth*. [Online]
<https://ufhealth.org/sepsis> [Hämtat: 16.10.2019]

Elke, G. o.a., 2018. The use of mid-regional proadrenomedullin to identify disease severity and treatment response to sepsis - a secondary analysis of a large randomised controlled trial. *Critical Care*, 22(19), s. 1-12.

- Enguix-Armada, A., Escobar-Conesa, R., Torre, A. G.-D. L. & Torre-Prados, M. V. D. L., 2015. Usefulness of several biomarkers in the management of septic patients: C-reactive protein, procalcitonin, presepsin and mid-regional pro-adrenomedullin. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 54(1), s. 163–168.
- Ericson, E. & Ericson, T., 2018. *Klinisk mikrobiologi*. 5:e red. Malmö: Liber.
- Gao, L. o.a., 2017. DcR3, a new biomarker for sepsis, correlates with infection severity and procalcitonin. *Oncotarget*, 9(13), s. 10934-10944.
- Gille, J., Ostermann, H., Dragu, A. & Sablotzki, A., 2017. MR-proADM: A New Biomarker for Early Diagnosis of Sepsis in Burned Patients. *Journal of Burn Care & Research*, 38(5), s. 290–298.
- Gyawali, B., Ramakrishna, K. & Dhamoon, A. S., 2019. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Medicine*, Volym 7, s. 1-13.
- Hassan, E. A. o.a., 2019. Clinical Value of Presepsin in Comparison to hsCRP as a Monitoring and Early Prognostic Marker for Sepsis in Critically Ill Patients. *Medicina*, 55(36), s. 1-11.
- Jedynak, M., Siemiatkowski, A. & Mile, R., 2019. Diagnostic effectiveness of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in sepsis, severe sepsis and septic shock. *Arch Med Sci*, Issue 3, s. 713-721.
- Jedynak, M. o.a., 2018. Soluble TREM-1 Serum Level can Early Predict Mortality of Patients with Sepsis, Severe Sepsis and Septic Shock. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, Issue 66, s. 299-306.
- Khater, W. S., Salah-Eldeen, N. N., Khater, M. S. & Saleh, A. N., 2016. ROLE OF suPAR AND LACTIC ACID IN DIAGNOSING SEPSIS. *European Journal of Microbiology and Immunology*, 6(3), s. 178–185.
- Klouche, K. o.a., 2016. Diagnostic and prognostic value of soluble CD14 subtype (Presepsin) for sepsis and community-acquired pneumonia in ICU patients. *Annals of Intensive care*, s. 1-11.
- Kulkarni, S., Ramesh, R., Srinivasan, A. R. & Silvia, C. R. W. D., 2017. Evaluation of Preanalytical Quality Indicators by Six Sigma and Pareto's Principle. *Ind J Clin Biochem*, 33(1), s. 102-107.
- Lippi, G., 2019. Sepsis biomarkers. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 2 februari.
- Liu, X. o.a., 2016. Prognostic significance of APACHE II score and plasma suPAR in Chinese patients with sepsis: a prospective observational study. *BMC Anesthesiology*, Issue 16, s. 1-9.
- Luomio, J., 2018. *Verenmyrkytys eli sepsis*. [Online]
https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00604
- Masson, S. o.a., 2014. Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial. *Critical Care*, Issue 18, s. 1-9.

- Mueller, M., Huembelin, M. & Schuetz, P., 2019. Procalcitonin: Laboratory Support for more effective management of patient with sepsis. *The EFLM Newsletter*, Volym 2, s. 1-12.
- Nickson, C., 2015. *Life in the fastlane*. [Online] <https://litfl.com/sepsis-biomarkers/> [Hämtat: 4.9.2019]
- Nora, D., Salluh, J., Martin-Loeches, I. & Póvoa, P., 2017. Biomarker-guided antibiotic therapy—strengths and limitations. *Annals of Translational Medicine*, 5(10), s. 1-10.
- Ozdemir, S. A. o.a., 2018. Diagnostic value of urine soluble triggering receptor expressed on myeloid cells (sTREM-1) for late-onset neonatal sepsis in infected preterm neonates. *Journal of International Medical Research*, 46(4), s. 1606–1616.
- Rabensteiner, J. o.a., 2016. suPAR remains uninfluenced by surgery in septic patients with bloodstream infection. *GMS Infectious Diseases*, Volym IV, s. 1-6.
- Reinhart, K., Bauer, M., Riedemann, N. C. & Hartog, C. S., 2012. New Approaches to Sepsis: Molecular Diagnostics and Biomarkers. *Clinical Microbiology Reviews*, 25(4), s. 509-634.
- Riedel, S., Morse, S. A., Mietzner, T. & Miller, S., 2019. *Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology*. 28:e red. Boston: McGraw-Hill Education.
- Rintala, E. & Karlsson, S., 2018. *Terveysportti*. [Online] https://www.terveysportti.fi/dtk/aho/koti?p_artikkeli=aho00610&p_haku=sepsis [Hämtat: 2.10.2019]
- Ríos-Toro, J.-J.o.a., 2017. Soluble membrane receptors, interleukin 6, procalcitonin and C reactive protein as prognostic markers in patients with severe sepsis and septic shock. *PLOS*, s. 1-18.
- Rogić, D., Juroš, . G. F., Petrik, J. & Vrančić, A. L., 2017. Advances and pitfalls in using laboratory biomarkers for the diagnosis and management of sepsis. *The Journal of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 28(2), s. 114-121.
- Romualdo, L. G. G. o.a., 2017. Diagnostic accuracy of presepsin (sCD14-ST) as a biomarker of infection and sepsis in the emergency department. *Clinica Chimica Acta*, Volym 464, s. 6-11.
- Rupp, M. E., Cavalieri, R. J., Marolf, C. & Lyden, E., 2017. Reduction in Blood Culture Contamination Through Use of Initial Specimen Diversion Device. *Clinical Infectious Diseases*, 65(2), s. 201-205.
- Sareen, R., Kapil, M. & Gupta, G. N., 2017. Preanalytical variables: Influence on laboratory results and patient care. *International Journal of Clinicopathological Correlation*, 1(1), s. 31-34.
- Sato, M. o.a., 2015. Clinical Performance of a New Soluble CD14-Subtype Immunochromatographic Test for Whole Blood Compared with Chemiluminescent Enzyme Immunoassay: Use of Quantitative Soluble CD14-Subtype Immunochromatographic Tests for the Diagnosis of Sepsis. *PLoS ONE*, Issue 10, s. 1-10.

Sepsis Alliance, 2019. *Definition of Sepsis*. [Online]

<https://www.sepsis.org/sepsis/definition/>

Sepsis Alliance, 2019. *Sepsis Alliance - Risk factors*. [Online]

<https://www.sepsis.org/sepsis-basics/risk-factors/> [Hämtat: 16.10.2019]

Sepsis Alliance, 2019. *Sepsis Alliance - Symptoms*. [Online]

<https://www.sepsis.org/sepsis-basics/symptoms/>

[Hämtat: 16.10. 2019]

Sherif, H., Farghal, . A., Al Sisi, A. & Maraghy, S. A., 2015. Urinary strep-1 is an early outcome predictor for sepsis and sepsis-induced acute kidney injury. *Intensive Care Medicine Experimental*, Issue 3.

Simundic, A.-M., 2019. Preanalytical Variation . i: *Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. St. Louis: Elsevier, s. 38-50.

Strasinger, S. K. & Lorenzo, M. S. D., 2019. *The Phlebotomy Textbook*. 3:e red. Florida: F. A. Davis Company.

Svensk MeSH, 2019. *C-Reactive Protein*. [Online]

Available at: <https://mesh.kib.ki.se/term/D002097/c-reactive-protein>

Szilágyi, B. o.a., 2019. Role of sepsis modulated circulating microRNAs. *The Journal of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, s. 128-145.

Theodorsson , E. & Söderlund, M. B., 2018. *Klinisk kemi*. 10:e red. Lund: Studentlitteratur.

Tournis, S. & Makris, K., 2018. Clinical Use of Bone Turnover Markers in Osteoporosis. *Reference Module in Biomedical Sciences*.

Wen, M.-Y.o.a., 2019. Presepsin level in predicting patients' in-hospital mortality from sepsis under sepsis-3 criteria. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, Issue 15, s. 733-739.

Venugopalan, D. P., Pillai, G. & Krishnan, S. K., 2019. Diagnostic Value and Prognostic Use of Presepsin Versus Procalcitonin in Sepsis. *Cureus*, Issue 11, s. 1-13.

WHO, 2018. *World Health Organisation*. [Online]

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sepsis> [Hämtat:13.9.2019]

Willman , A. & Stoltz, P., 2017. Metasyntes. i: M. Henricson, red. *Vetenskaplig teori och metod*. Lund: Studentlitteratur, pp. 399-410.

Yartsev , A., 2015. *Deranged physiology*. [Online]

<https://derangedphysiology.com/main/required-reading/infectious-diseases-antibiotics-and-sepsis/Chapter%201.4.2/biomarkers-sepsis> [Hämtat: 5.9.2019]

Zou, Q., Wen , W. & Zhang , X.-c., 2014. Presepsin as a novel sepsis biomarker. *World Journal Of Emergency Medicine*, s. 16-19.

Förkortningar:

I: intensivavdelning, A: akutavdelning, SS: svår sepsis, s. chock: septisk chock, AKI: acute kidney injury
 S.pneumoni: samhällsförvärd pneumoni, SIRS: system inflammatorisk response syndrome,
 S: serum P: plasma H: helblod PCT: procalcitonin CRP: C-reaktivt protein
 CLEIA: chemiluminescence enzyme immuno assay, ELISA: enzyme linked immuno assay

Presepsin Studie & år	Land	Typ av studie	Avd.	Pat.	Pat. med	Prov	Metod	Jämf.	Resultat och slutsats
Wen m.fl. 2019	Kina	Prospektiv	I	138	sepsis	Ej spec. Blod	CLEIA	PCT Laktat SOFA AP II	Halten högre hos döda patienter Noggrann i att förutsäga risk för mortaliteten Prognosmarkör med hög noggrannhet i att förutsäga mortalitet i S3-kriterian
Klouché m.fl. 2016	Frankrike	Prospektiv	I	144	Sepsis S.pneumoni		CLEIA	PCT	
Masson m.fl. 2014	Italien	Retrospektiv	I	100	SS. S.chock	P	CLEIA	PCT	Kunde inte skilja mellan G+ och G- infektion Kan ge användbar info om prognos för SS & SC pat. Markör för mortalitet. Presterade bättre än PCT
Asmaa m.fl. 2019	Egypten	Prospektiv	I	60	Sepsis (nyfödda)	S	ELISA	STREM nCD64	P-SEP bäst i utförande, K. <i>Pneumonia</i> i pos. Blododl. Högre halt i sepsis hos nyfödda vs kontroll, överlägsen markör för tidig sepsisdiagnostik
Hassan m.fl. 2019	Egypten	Observatorisk	I	68	Sepsis	P	CLEIA	hsCRP	Halt motsv. mortalitet & bättre i prognos än hsCRP Ökad halt i G- vs G+ hos döda. Kan anv som en prognosmarkör i att förutsäga risk för mortalitet.
Pugni m.fl. 2015	Italien	Observatorisk	I	684	Sepsis (nyfödda)	H	CLEIA	PCT CRP	Variabler som vanligt påverkar CRP och PCT påverkar inte halten av presepsin. Presepsin kan vara en effektiv markör för nyfödda.
Sato m.fl. 2015	Japan	Kvalitativ	Okänt	52	Sepsis SIRS S.chock	H	ICT	CLEIA metod	ICT metod för presepsin (helblod) analysering kan vara användbar och billigare än CLEIA metoden
Venguopalan m.fl. 2019	Indien	Prospektiv	I + A	48	sepsis	S	ELISA	PCT	Prognostisk markör
Xiao m.fl. 2017	Kina	Retrospektiv	I	192	Sepsis (nyfödda)	H	CLEIA	CRP	Moder till barn och sjukhusmiljön är riskfaktorer. <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> och <i>strept. Agalactiae</i> vanligaste patogenerna. Presepsin mest specifik i diagnosen för sepsis
Bamba m.fl. 2018	Japan	Prospektiv	Okänt	11	svampinfektion	P	CLEIA	ingen	Halt ökar i svampinfektioner Halten presepsin reflekterar allvarlighetsgraden.
Romualdo m.fl. 2017	Spanien	Prospektiv	A	223	sepsis	Ej spec. blod	Okänt	PCT CRP	Betydande markör för diagnos av infektion. Diagnostiska noggrannheten inte märkvärdigt bättre än PCT

STREM-1										
Studie & år	Land	Typ av studie	Avd.	Pat.	Pat. med	Prov	Metod	Jämf.	Resultat och slutsats	
Jedynak m.fl. 2019	Polen	Prospektiv	I	85	(Svår) sepsis S. Chock	P	ELISA	PCT CRP IL-6	Kan vara passlig som markör inom 24h	
Ozdemir m.fl. 2018	Turkiet	Prospektiv	I	65	Late-onset	U	ELISA	CRP	Halten i urin hög i positiva blododlingar Kan förutsäga positiva blododlingar hos nyfödda(LOS)	
Aksaray m.fl. 2018	Turkiet	Prospektiv	I	90	SIRS sepsis	P	ELISA	PCT CRP WBC	Betydelsefull vid att sära mellan SIRS och sepsis Kan förutsäga positiv blododling	
Charles m.fl. 2016	Frankrike	Prospektiv	I	190	sepsis	P	ELISA	PCT nCD64	Självständig markör för att förutsäga mortalitet. Kinetiken skiljer sig mellan överlevda och de som inte överlevde.PCT har även en bra förmåga i prognosen	
Ríos-Toro m.fl. 2017	Spanien	Prospektiv	I	50	SS S.chock	S	ELISA	PCT hsCRP	Serumhalt av sTREM-1 korrelerar med sepsis allvarlighetsgraden	
Sherif m.fl. 2015	Tyskland	Okänt	I	30	Sepsis, AKI	U	Okänt	CRP	sTREM-1 kunde förutsäga det kliniska resultatet, AKI och mortalitetsrisken i intensivvården	

sUPAR										
Studie & år	Land	Typ av studie	Avd.	Pat.	Pat. med	Prov	Metod	Jämf.	Resultat och slutsats	
Liu m.fl. 2016	Kina	Prospektiv	I	137	sepsis	P	ELISA	PCT	Högre halt hos patienter som dog Enkelt att analysera och kostnadseffektiv	
Khater m.fl. 2016	Egypten	Prospektiv	Ej ang.	80	sepsis	S	ELISA	CRP Laktat	suPAR mer specifik och sensitiv vid diagnos men laktat bättre i prognostiskt värde hos äldre	
Rabensteiner m.fl. 2016	USA	Retrospektiv	Ej ang.	58	Post.op. sepsis	P	ELISA	PCT CRP IL-6	Halten av suPAR påverkas inte av lokala vävnadsskador hos patienter med små eller stora kirurgiska ingrepp i den postoperativa fasen	

MR-ProADM										
Studie & år	Land	Typ av studie	Avd.	Pat.	Pat. med	Prov	Metod	Jämf.	Resultat och slutsats	
Elke m.fl. 2018	Tyskland	Slumpmässig kontrollstudie	I	1089	SS S. chock	P	TRACE	PCT Laktat CRP	Halten indikerar mortalitet Identifierar allvarighetsgraden och behandlingsresponsen	
Andaluz m.fl. 2017	Frankrike Spanien	Prospektiv	I	326	Sepsis S. chock	P	ELISA	PCT CRP Laktat	Passlig för svamp och virusinfektioner Kan hjälpa för uppföljning av prognosen	
Charles m.fl. 2017	Frankrike	Prospektiv	I	173	sepsis	Ej spec. blod	Okänt	PCT CT-ProET 1	MR-ProADM kunde bäst förutsäga i det kliniska resultatet i jämförelse med andra markörerna	
Enguix-Armada m.fl. 2015	Okänt	Prospektiv	I	388	SS och S. chock	S/P	ELISA	PCT presepsin	PCT, MR-ProADM och presepsin är komplementära markörer som kan vara till hjälp för sepsispatienter inom de första 24 h vid ankomst	
Gille m.fl. 2017	Tyskland	Prospektiv	I	42	sepsis	Ej spec. blod	ELISA	PCT	MR-ProADM kan vara passlig som markör för tidlig upptäckt av sepsis	