



Anssi Pölkki

LL, erikoislääkäri
KYS, Anestesiologian ja tehohoidon osaamiskeskus
Itä-Suomen yliopisto
anssi.polkki@kuh.fi

Monielinvauriota määrittelemässä – SOFA-pisteytys

Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) on tehohoidon pisteytysjärjestelmä, jonka tarkoitus on kuvata monielinvaurion vaikeusastetta. SOFA on ajallisesti jatkuva muuttuja. Sekä absoluuttiset SOFA-pisteet että SOFA-pisteiden nousu ensimmäisten tehoitovuorokausien aikana ovat yhteydessä lisääntyneeseen kuolleisuuteen.

Sepsis on vakava ja potentiaalisesti henkeä uhkaava, yleensä bakteerin aiheuttaman infektion seuraus. Tautikirjon äärimmäisin muoto, joka viittaa verenkierron sekä muidenkin oleellisten elinjärjestelmien romahtamiseen, tunnetaan septisenä sokkina (1). Sepsikseen liittyy alkuvaiheessa immunologisen järjestelmän ylireagointi elimistöön tunkeutunut taudinaiheuttajaa kohtaan ja sitä seuraava immunologinen lamaanustila. Tämä saattaa potentiaalisesti johtaa kudosten mikroverenkierron häiriintymiseen ja kudostuhoon. Sepsiksen vaikeimmissa muodoissa kudostuho ja välittäjäainemyrsky saattavat johtaa monielinvaurioon (2). Vuosittain sepsikseen sairastuu arvioiden mukaan noin 50 miljoonaa ihmistä maailmanlaajuisesti, ja heistä noin 11 miljoonaa menehtyy tautiin (3).

Sepsiksen ja sen vakavuuden varhainen tunnistaminen on haastavaa. Monielinvaurion vakavuusasteen määrittelemiseen on luotu erilaisia pisteytyksiä edesauttamaan sen tunnistamista ja oikea-aikaisen hoidon aloittamista (4,5).

SOFAn alkuvaiheet

Lokakuussa 1994 joukko tehohoidon spesialisteja (Working group on sepsis-related problems) ko-

koontui hotelliin Pariisissa tavoitteenaan rakentaa pisteytysjärjestelmä kuvaamaan sepsispotilaiden elinhäiriöiden lukumäärää ja vaikeusastetta. Työryhmän tavoitteena oli luoda yksinkertainen pisteytysjärjestelmä, joka perustuu kliinisessä työssä rutiininomaisesti mitattuihin parametreihin. Työryhmän alkuperäinen tavoite ei ollut rakentaa työkalua ennusteen arviointiin, vaan nimenomaan mittari, joka kuvaa sepsiksen aiheuttamia monielinvaurioita yksinkertaisesti sekä täsmällisesti. SOFAn kuvaamien elinjärjestelmien määrä päätettiin rajata kuuteen. Myös ruoansulatusjärjestelmän elinhäiriön sisällyttäminen SOFAan katsottiin merkitykselliseksi. Sitä kuvaamaan ei kuitenkaan löytynyt yksiselitteistä muuttujaa, joten se päätettiin rajata pois lopullisesta pisteytyksestä. Keväällä 1996 työryhmä julkaisi SOFA-pisteytyksen, joka oli alun perin lyhenne sanoista Sepsis Organ Failure Assessment (4). SOFAn käytön myöhemmin laajennuttua sepsispotilaiden ulkopuolelle akronyymi on vaihdettu edustamaan lyhennettä sanoista Sequential Organ Failure Assessment (6).

SOFAn kokonaispistemäärä koostuu kuudesta eri elinjärjestelmää kuvaavasta komponentista: hengitys, veren hyytyminen, maksa, sydän- ja verenkierto, keskushermosto ja munuaiset (taulukko 1). Kukin komponentti saa arvon nollan

		Elinhäiriö		Elinvaurio	
SOFA		1	2	3	4
Hengitys	PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	< 400	< 300	< 200*	< 100*
Veren hyötyminen	Verihiutale määrä ×10 ³ /mm ³	< 150	< 100	< 50	< 20
Maksa	Bilirubiini, mg/dL	1,2–1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	> 12,0
	(μmol/l)	20–32	33–101	102–204	> 204
Sydän ja verenkierto	Hypotensio	MAP < 70	Dopamiini ≤ 5 tai dobutamiini**	Dopamiini > 5 tai noradrenaliini ≤ 0,1 tai adrenaliini ≤ 0,1 **	Dopamiini > 15 tai noradrenaliini > 0,1 tai adrenaliini > 0,1 **
Keskushermosto	Glasgow Coma Score	13–14	10–12	6–9	< 6
Munuaiset	Kreatiniini, mg/dL	1,2–1,9	2,0–3,4	3,5–4,9	> 5,0
	(mmol/l) tai vuorokausivirtsan määrä	(110–170)	(171–299)	(300–440) tai < 500 ml/vrk	(> 440) tai < 200 ml/vrk

Taulukko 1. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) -pisteytys Vincent et al. (1996) mukaan (4). Potilas saa SOFAn kokonaispistemääräksi arvon 0 ja 24 väliltä. Kun elinjärjestelmäkohtainen komponentti saa yhden tai kaksi pistettä, kyseessä on elinhäiriö. Kolme tai neljä pistettä tarkoittaa elinvauriota.

*Mekaanisen ventilaation yhteydessä

**Verenkiertoa tukevan lääkityksen infuusion kesto vähintään 1 tunti (μg/kg/h)

ja neljän väliltä. Nolla pistettä saadaan elinjärjestelmän toimiessa todennäköisesti melko normaalisti. Neljä pistettä taas viittaa kyseisen elinjärjestelmän jokseenkin täydelliseen pettämiseen. Potilas saa siis SOFAn kokonaispistemääräksi arvon 0 ja 24 väliltä. SOFAn esitellyt asiantuntijapaneeli on määritellyt elinjärjestelmää koskevan poikkeavuuden elinhäiriöksi (organ dysfunction), kun elinjärjestelmäkohtainen komponentti saa yhden tai kaksi pistettä ja elinvaurioksi (organ failure) kun komponentti saa pisteitä kolme tai neljä (4).

SEPSIS-3 ja SOFA

Kolmas kansainvälinen määritelmä sepsikselle ja septiselle sokille kuvailee voimassa olevat sepsiksen diagnosoikriteerit. Diagnosoikriteeristö julkaistiin vuonna 2016, ja se tunnetaan yleisesti nimellä SEPSIS-3 (1). SOFAlla on oleellinen rooli SEPSIS-3:ssa. Ennusteen kannalta on ensisijaisen tärkeää sepsiksen ja septisen sokin varhainen tunnistaminen ja hoidon aloitus. An-

tibioottihoidon aloittamisen viivästyminen liittyy selkeästi lisääntyneeseen kuolleisuuteen (7). Sepsiksen diagnosoikriteereiden onkin oltava kyllin yksinkertaisia ja viiveetä todettavissa.

Sepsiksen varhainen tunnistaminen on haastavaa.

Aikaisempi sepsiksen määritelmä perustui muuttujiin, jotka viittaavat elimistön yleistyneeseen tulehdusreaktioon (Systematic Inflammatory Response Syndrome, SIRS) (8). Nämä muuttujat ovat seerumin valkosolumäärä, ruumiinlämpö, sydämen lyöntitiheys, sekä hengitystaajuus. Aikaisemman määritelmän erottelukyky kuitenkin katsottiin riittämättömäksi.

Sepsiksen kehittyminen on monimutkainen tapahtumasarja. Infektion laukaisijana voi olla bakteeri, virus, sieni tai alkueläin. Immuunipuolustuksen hallitsematon reaktio taudinaiheuttajaa kohtaan on kuitenkin sepsiksen kehittymisen kannalta äärimmäisen oleellinen. Taudinkuvaan vaikuttavat useat tekijät kuten potilaan ikä, perussairaudet, traumat ja lääkitykset sekä infektion laukaiseen patogeenin ominaisuudet (2,9). Lisäksi useita tekijöitä, esimerkiksi genetiikkaan liittyviä seikkoja, ei vielä täysin tunneta. Klii-

>>

SEPSIS-3

- Epäilty tai todettu infektio
- ≥ 2 SOFA-pisteen nousu perustasosta

Taulukko 2. SEPSIS-3-kriteerit Singer et al. (2016) mukaan.

nistä työtä harjoittavat lääkärit ja tutkijat tarvitsevat kuitenkin yksinkertaisen ja johdonmukaisen diagnoosimääritelmän. Noin 148 000 potilaan hoitokertomuksiin perustuvassa yhdysvaltalaisessa rekisteritutkimuksessa elinvaurioita kuvaavista mittareista SOFA (AUROC 0,74; 95% CI 0,73–0,76) onnistui yhtä hyvin kuin Logistic Organ Dysfunction (LOD) (AUROC 0,75; 95% CI 0,72–0,76) ja paremmin kuin SIRS (AUROC 0,64; 95% CI 0,62–0,66) ennustamaan kuolleisuutta tehohoitopotilailla, joilla oli epäilty tai todettu infektio (4,5,8,10). Työryhmä suositteli SEPSIS-3:n diagnoosimääritelmässä käytettäväksi SOFAa sen yksinkertaisuuden ja yleisemmän tunnettavuuden vuoksi (1). SEPSIS-3:ssa sepsiksen diagnoosikriteerit täyttyvät, jos potilaalla on epäilty tai varmistettu infektio ja SOFA-pisteiden todetaan nousseen akuutisti perustasosta vähintään kahdella pisteellä (taulukko 2). Henkilöillä, joilla ei ole kroonisia elinhäiriöitä, voidaan olettaa SOFAn perustason olevan nolla. Vaatimattomalta vaikuttavalla muutoksella peruselintoiminnoissa on todettu olevan yhteys yli 10 % kuolleisuuteen infektipotilailla (1).

Septinen sokki on määritelty SEPSIS-3-kriteereissä sepsiksen vakavimpana muotona (taulukko 3). Septisen sokin diagnoosi voidaan asettaa, kun sepsiksen toteamisen lisäksi asianmukaisen nestetäytön jälkeen potilaan verenkiertoa täytyy tukea noradrenaliinilla yli 65 mmHg keskiverenpaineen saavuttamiseksi. Tämän lisäksi seerumin laktaattipitoisuuden tulee olla yli 2 mmol/l. Potilailla, joilla nämä kolme kriteeriä täyttyvät, on todettu sairaalakuolleisuuden olevan yli 40 %. (11)

Käytännön kannalta on kuitenkin huojentavaa, että jokaisen klinikon ei tarvitse opetella SOFA-pisteytystä ulkoa. Sen sijaan on olennaista hahmottaa, että sepsiksessä on kysymys infektion ja immuunipuolustuksen ylireagoinnin aiheuttamasta henkeä uhkaavasta elinhäiriöstä.

Quick SOFA

SEPSIS-3:n julkaisun yhteydessä esiteltiin myös quick SOFA (qSOFA) (taulukko 4) (1). qSOFA on yksinkertaistettu työkalu, jota voidaan käyttää seulontaan todennäköisesti sepsikseen sairastuneiden potilaiden tunnistamiseksi. qSOFA koostuu kolmesta muuttujasta, jotka ovat hengitystaajuus, tajunnan taso ja verenkierron tila.

Hengitystoiminnan on määritelty olevan poikkeava, jos hengitystaajuus ylittää 22 kertaa minuutissa. Hypotension määritelmäksi on sovittu systolisen verenpaineen alittaminen 100 mmHg. Tajunnan taso puolestaan on määritelty olevan laskenut, kun potilaan Glasgow Coma Scale (GCS) on 13 tai sitä matalampi (taulukko 5) (12). Sepsiksen mahdollisuutta tulee harkita aina, kun potilaalla epäillään infektiota ja qSOFAn kriteereistä täyttyy vähintään kaksi kolmesta (1).

Kuten edellä todettiin, sepsikseen liittyvään monielinvaurioon liittyy ajallinen jatkumo. Monielinvaurio saattaa olla vakavimmillaan vasta päivien kuluessa sairaalaan saapumisesta (13). Peruselintoimintoja on arvioitava toistuvasti, ja niiden poikkeavuuksiin on reagoitava viiveettä. qSOFA antaakin sepsispotilaiden seulontaan oivan työkalun, sillä se on nopeasti ja toistuvasti määritettävissä niin sanotusti bedside.

SOFA surrogaattina

Kuten aikaisemmat tehohoidon ennustemalleissa käytettävät pisteytykset, esimerkiksi APACHE I tai SAPS II -pisteytykset, SOFAa ei rakennettu tilastollisia menetelmiä hyödyntäen (14,15). Sen sijaan valitut elinjärjestelmät ja muuttujien arvot perustuivat asiantuntijapaneelin arvioon (4). Tämä tausta huomioiden SOFA-pisteytys onnistuu kuolleisuuden ennustajana hämmästyttävän hyvin. Useissa tutkimuksissa SOFAn kokonaispisteiden nousun on todettu varsin johdonmukaisesti liittyvän lisääntyneeseen kuolleisuuteen. SOFAn käyttö onkin laajentunut elinikäimittarista myös osaksi tehopotilaan ennustearviota.

APACHE- ja SAPS-pisteytykset perustuvat fysiologisten muuttujien arvoihin ensimmäisen tehohoitovuorokauden aikana. Eräs SOFAn eduista onkin, että se on ajan suhteen dynaaminen pisteytys, ja pistemäärä kehittyy tehohoidon kuluessa. Tätä muutosta sisäänkirjauksen ajankohdan ja maksimipistemäärän välillä voidaan kuvata Delta SOFA (Δ SOFA) -muuttujalla. Teho-osastolle kirjatun kriittisesti sairaan potilaan SOFA-pisteiden 30 %:n nousuun kahden ensimmäisen vuorokauden aikana on todettu liittyvän ainakin 50 %:n kuolleisuus (11). Δ SOFA on herättänyt enenevässä määrin tutkijoiden kiinnostusta päätetapahtuman surrogaattina eli korvikkeena kliinisissä tutkimuksissa. Esimerkiksi eteenpäin katsovassa lääkeainetutkimuksessa voidaan lääkeaineen hyöty (tai haitta)

Septisen sokin määritelmä (kaikki kohdat täytyttävä):

1. Sepsis

- Infektion aiheuttama henkeä uhkaava elinräiriö (SOFA ≥ 2)

2. Hypotensio ja verenpainetuen tarve

- Huolimatta asianmukaisesta nestetäytöstä tarvitaan noradrenaliini-infuusiota, jotta keskiverenpaineeksi saadaan yli 65 mmHg

3. Laktatemia

- Seerumin laktaattipitoisuus > 2 mmol/l

Taulukko 3. Septisen sokin määritelmä SEP-SIS-3:n mukaan. Septisen sokin määritelmä täyttyy, kun taulukon kaikki kolme kohtaa täyttyvät ja hypovolemia on korjattu.

Quick SOFA (qSOFA)

- Hengitystaajuus ≥ 22 / min
- Alentunut tajunnan taso
- Systolinen verenpaine ≤ 100 mmHg

Taulukko 4. qSOFA Singer et al. (2016) mukaan (1). Alentuneeksi tajunnan tasoksi on määritetty GCS ≤ 13 . Sepsiksen mahdollisuutta tulee harkita aina, kun potilaalla epäillään infektiota ja qSOFA:n kriteereistä täyttyy vähintään kaksi kolmesta.

väittää ilmentyvän SOFA-pisteiden laskuna (tai nousuna) tietyllä aikavälillä (Δ SOFA). Houkuttelevaksi SOFAn käytön tässä tarkoituksessa tekee se, että SOFA on niin sanotusti skalaarinen muuttuja eli se voi saada minkä tahansa arvon 0 ja 24 väliltä. Kuolleisuus sen sijaan dikotomisena muuttujana saa ainoastaan arvon "elossa" tai "kuollut". Ero interventio- ja verrokiryhmän välille, ja siten positiivinen tutkimustulos, saadaan todennäköisemmin ja pienemmällä otoskoolla skaalautuvaa päätetapahtumaa käytettäessä. Euroopan lääkevirasto EMA on tietyn rajoituksen hyväksynyt SOFAn kaltaisten kuolleisuuden surrogaattien käytön päätetapahtumana (16).

SOFAn heikkouksia

SOFAn luonut asiantuntijaneeli luonnehti ideaalista elinvauriomittaria jatkuvalla muuttujalla, joka on lisäksi objektiivinen, yksinkertainen, helposti saatavilla oleva, luotettava, arkipäiväisesti ja universaalisti käytössä oleva, spesifinen kyseessä olevalle elinjärjestelmälle sekä riippumaton potilaasta ja käytettävissä olevista hoidoista. Eittävä SOFA täyttää useat edellä mainituista kriteereistä. SOFA on yksin-

kertainen ja kansainvälisestäkin teho-osastoilla yleisesti käytössä. Teho-osastojen tietojärjestelmät poimivat SOFA-pisteet varsin luotettavasti laboratorioarvojen, syötettyjen infuusionopeuksien ja verenpainearvojen perusteella. GCS:ään perustuva neurologinen komponentti on kuitenkin inhimillisen arvion varassa. Onkin osoitettu, että neurologinen komponentti on epätarkin SOFAn elinjärjestelmäkomponenteista (17). SOFAn neurologisen komponentin arvioinnissa on hyvä noudattaa SAPS II:n sääntöä, jonka mukaan tajunnan taso on määriteltävä ilman sedatoivan lääkityksen vaikutusta. Mikäli tämä ei ole mahdollista, klinikon tulee arvioida tajunnan taso juuri ennen sedaation aloittamista. Kiireisessä teho-osaston arjessa arviointiharhat tässä kohdin ovat varsin inhimillisiä.

SOFAn käyttäminen kuolleisuuden surrogaattina kajoavissa tutkimuksissa ei ole suinkaan ongelmatonta. SOFAn muutos interventioaikana tuntuu toki mielekkäältä tehohoidossa, jossa painopiste on perustelintoimintoja ylläpitävien elinjärjestelmien tukemisessa. Vaikka SOFA-pisteiden nousu on todettu olevan selkeästi yhteydessä kuolleisuuden kasvuun, tästä ei voida vetää suoraa johtopäätöstä käytössä olevaan

Sepsis on infektion ja immuunipuolustuksen yliireagoinnin aiheuttama henkeä uhkaava elinräiriö.

>>

Taulukko 5. Glasgow Coma Scale Teasdale et al. (1974) mukaan (12).

Testi	Reaktio	Pisteet
Silmien avaaminen	Spontaanisti	4
	Puheelle	3
	Kivulle	2
	Ei vastetta	1
Puhe	Orientoitunut	5
	Sekava	4
	Yksittäisiä sanoja	3
	Ääntelyä	2
	Ei mitään	1
Liike	Noudattaa kehotuksia	6
	Paikallistaa kivun	5
	Väistää kipua	4
	Koukistus kivulle	3
	Ojennus kivulle	2
	Ei mitään	1
Yhteensä		3–15

interventioon. Hoitointerventioilla, joiden todetaan olevan yhteydessä SOFA-pisteiden laskuun ei välttämättä ole suotuisaa vaikutusta kuolleisuuteen ja päinvastoin. De Grooth et al. analysoivat 87 satunnaistettua tutkimusta, jotka käyttivät SOFAa päätetapahtumana. Δ SOFAn riippumaton selitysosuus kuolleisuudesta (regressiokerroin R^2) oli 32 %. Δ SOFA selitti kuolleisuudesta huomattavasti suuremman osan kuin esimerkiksi ennalta määritellyn päivän SOFA-pisteet, joiden kohdalla R^2 oli 3 % (18).

Jotta SOFA-pisteityksen voitaisiin olettaa toimivan luotettavana surrogaattina, elinjärjestelmäkomponenttien painoarvojen kuolleisuuden ennustajana tulisi olla yhteismitallisia. SOFAn saavuttaessa 25 vuoden iän monet käytännöt tehohoidossa ovat muuttuneet. Esimerkiksi verenpainetta tukevien lääkitysten käyttö (useimmiten noradrenaliini) on lisääntynyt hoitosuositusten muuttuessa nestehoidon suhteen restriktiivisempään suuntaan (19). Vaikuttaakin siltä, että SOFAn verenkiertokomponentti on kärsinyt inflaatiosta eikä ennusta kuolleisuutta yhtä tehokkaasti kuin muut SOFA-komponentit (20). ■

Kiitokset käsikirjoitusta asiantuntevasti kommentoineille professori Matti Reinikaiselle sekä LKT Pirkka Pekkariselle.

Viitteet:

- Singer M, Deutchman CS, Seymour CW, ym. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) JAMA 2016;315:801–10.
- Pool R, Gomez H, Kellum JA. Mechanisms of Organ Dysfunction in Sepsis. Crit Care Clin. 2018;34:63–80.
- Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, ym. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. Lancet 2020;395:200–11.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, ym. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Intensive Care Med. 1996;22:707–10.
- Le Gall JR, Klar J, Lemeshow S, ym. The Logistic Organ Dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICU Scoring Group. JAMA. 1996;276:802–10.
- Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, ym. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units. Crit Care Med. 1998;26:1793–800.
- Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, ym. Empiric Antibiotic Treatment Reduces Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock From the First Hour. Crit Care Med. 2014;42:1749–55.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, ym. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med. 2003;31:1250–6.
- Iskander KN, Osuchowski MF, Stearns-Kurosawa DJ, ym. Sepsis: multiple abnormalities, heterogeneous responses, and evolving understanding. Physiol Rev. 2013;93:1247–8.
- Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, ym. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315:762–74.
- Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, ym. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315:775–87.
- Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. Lancet. 1974;13: 81–4.
- Ferreira FL, Bota DP, Bross A, ym. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. JAMA. 2001;286:1754–8.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, ym. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit. Care Med. 1985;13:818–29.
- Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. JAMA. 1993;270:2957–63.
- Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of sepsis. Edited by European Medicine Agency. CHMP/EWP/4713/03 2006.
- Tällgren M, Bäcklund M, Hynninen M. Accuracy of sequential organ failure assessment (SOFA) scoring in clinical practice. Acta Anaesthesiol Scand. 2009;53:39–45.
- de Grooth H-J, Geenen IL, Girbes AR, ym. SOFA and mortality endpoints in randomized controlled trials: a systematic review and meta-regression analysis. Crit Care. 2017;21:38.
- Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Harrison AM, ym. Temporal trends in the utilization of vasopressors in intensive care units: an epidemiologic study. BMC Pharmacol. Toxicol. 2016;17:19.
- Pölkki A, Pekkarinen PT, Reinikainen M. Association of Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) components with outcome in contemporary critical care. Intensive Care Medicine Experimental 2020;8:000327.