

ABC OM

Sepsis hos vuxna – tidig upptäckt och initial behandling

Sepsis är ett tillstånd med hög morbiditet och mortalitet som kan förekomma överallt i vården. Tidig upptäckt och behandling är avgörande för prognosen, men försvåras många gånger av att sjukdomsbilden initialt kan vara diffus. Följsamhet till behandlingsriktlinjer kan förbättra prognosen. Åtskilliga liv beräknas kunna räddas globalt om fler patienter behandlas enligt riktlinjerna i Surviving Sepsis Campaign [1,2].

Också i Sverige finns utrymme för förbättring [3]. God kunskap om tidig upptäckt och initial behandling är därför viktig.

DEFINITION

Sepsis har tidigare definierats som överdriven inflammation (systemiskt inflammatoriskt svarssyndrom, SIRS) orsakad av infektion med undergrupperna svår sepsis (infektionsorsakad akut organdysfunktion) och septisk chock (infektionsorsakad vätskereflektär cirkulationssvikt) [4].

I februari 2016 presenterades nya definitioner för sepsis hos vuxna [5]. De nya definitionerna betonar

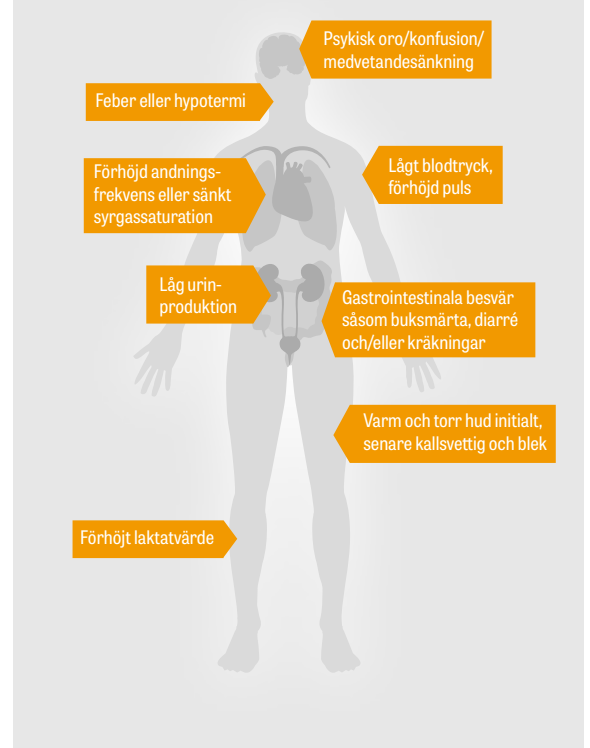
Adam Oscarson, underläkare, kirurgikliniken, Hallands sjukhus, Halmstad; tidigare infektionskliniken, Södra Älvsborgs sjukhus, Borås

Christian Bjurman, med dr, ST-läkare, medicinkliniken, Hallands sjukhus, Varberg
 ● christian.bjurman@regionhalland.se

Jon Edman Wallér, ST-läkare

Maria Werner, med dr, vårdenhetsöverläkare, tidigare processledare sepsis, VO vårdhygien; båda sistnämnda infektionskliniken, Södra Älvsborgs sjukhus, Borås

Symtom och tecken vid sepsis



QUICK SOFA

Quick SOFA (qSOFA) är positiv om ≥2 av följande uppfylls:

- Andningsfrekvens ≥22/min
- Mental påverkan
- Systoliskt blodtryck ≤100 mm Hg

POÄNGSYSTEMET SOFA (SEQUENTIAL [SEPSIS-RELATED] ORGAN FAILURE ASSESSMENT). Systemet är anpassat till svenska förhållanden enligt Svenska intensivvårdsregistret (SIR). FiO₂ = inandad syrgasfraktion; PaO₂ = partialtryck av syrgas i arteriellt blod; GCS = Glasgow coma scale; RLS = Reaction level scale. Efter Vincent JL et al [44].

Variabel	SOFA-poäng				
	0	1	2	3	4
● Andning: PaO ₂ /FiO ₂ , kPa	>53	≤53	≤40	≤27	≤13
● Koagulation: trombocyter, ×10 ⁹ /l	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
● Lever: bilirubin, μmol/l	<20	20–32	33–101	102–204	>204
● Hjärta-kärl: hypotension	Medelartärtryck ≥70 mm Hg	Medelartärtryck <70 mm Hg	Dopamin ≤5 ¹ Dobutamin ²	Dopamin >5 ¹ Adrenalin ≤0,1 ¹ Noradrenalin ≤0,1 ¹	Dopamin >15 ¹ Adrenalin >0,1 ¹ Noradrenalin >0,1 ¹ Levosimendan ² Vasopressin ²
● Centrala nervsystemet: GCS-poäng eller RLS-poäng	15 1	13–14 2	10–12 3	6–9 4–5	3–5 6–8
● Njure: kreatinin, μmol/l eller diures, ml/dygn	<110 ≥500	110–170 ≥500	171–299 ≥500	300–440 <500	>440 <200

¹ Dosering angiven i μg/kg kroppsvikt/minut.

² Oavsett dos.

att sepsis är livshotande jämfört med infektion utan sepsis. Sepsis definieras numera som infektion med livshotande organdysfunktion orsakad av felreglerat systemiskt immunsvär [5]. Eftersom organdysfunktion ingår i definitionen stryks begreppet svår sepsis. Organdysfunktionen graderas utifrån poängsystemet SOFA (Sequential [sepsis-related] organ failure assessment). Kliniskt definieras sepsis som en ökning med ≥ 2 SOFA-poäng på basis av misstänkt infektion. Det är värt att betona att bakteriemi liksom tidigare inte ingår i definitionen av sepsis.

För att underlätta klinisk bedömning av patienter inom öppenvård och ambulansverksamhet samt på akutmottagning eller vårdavdelning lanserades den förenklade qSOFA (Quick SOFA) för att identifiera patienter med sämre prognos, men ytterligare validering behövs [5, 6]. Mätning av laktat förbättrade inte det prediktiva värdet av qSOFA men rekommenderas för att identifiera patienter med intermediär risk, för att vägleda terapi och som indikator på sjukdomens allvarlighetsgrad [5-7].

Septisk chock definieras nu som en undergrupp av sepsis, där cirkulatoriska och metabola förändringar är så pass uttalade att de innebär en påtagligt förhöjd mortalitetsrisk jämfört med sepsis utan chock [8]. Kliniskt definieras septisk chock som att det trots adekvat vätskebehandling föreligger ett laktatvärde >2 mmol/l samt ett behov av vasopressorbehandling för att upprätthålla medelartärtryck >65 mm Hg [8].

EPIDEMIOLOGI

Svåra infektioner kan drabba alla människor, men hög ålder [9] och förekomst av samsjuklighet är kopplade till ökad förekomst av sepsis [10].

En ökning med ≥ 2 SOFA-poäng är kopplad till en sjukhusmortalitet på >10 procent [5]. Vid septisk chock är sjukhusmortaliteten >40 procent [5]. Mortaliteten vid sepsis har sjunkit över tid [11], troligtvis på grund av snabbare upptäckt och behandling. Positiva blododlingar förekommer endast i cirka en tredjedel av fallen [12].

Förekomsten av sepsis och septisk chock enligt de nya definitionerna är ännu inte tillräckligt utredd. Enligt de gamla definitionerna drabbades ca 3 av 1 000 personer i USA årligen av sepsis [13], och i en holländsk studie konstaterades 29,5 procent av intensivvårdade patienter ha svår sepsis vid en specifik tidpunkt [9].

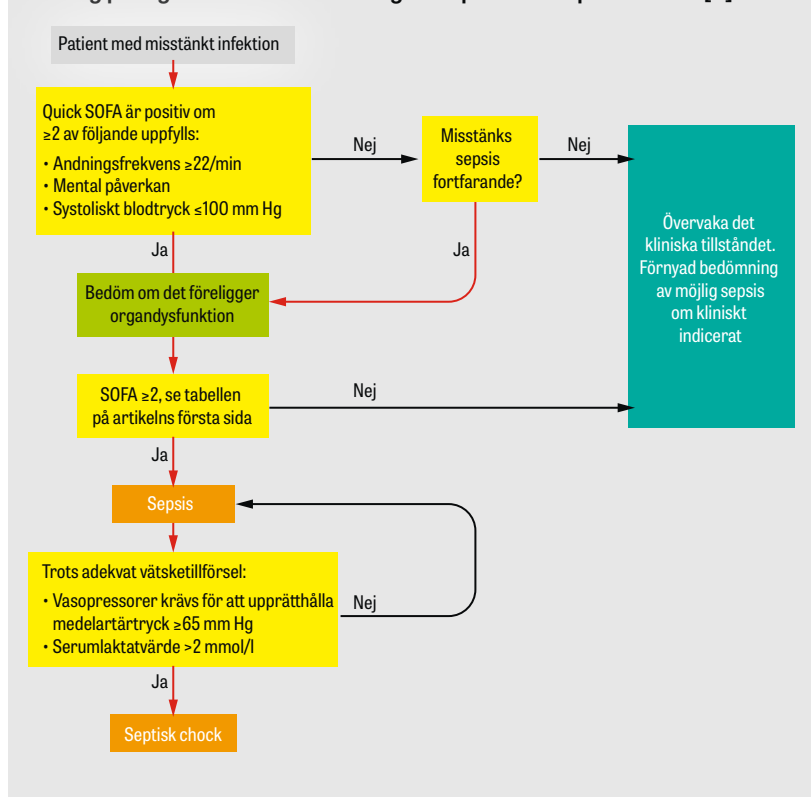
Incidensen i Sverige är ofullständigt känd, delvis eftersom diagnoskodningen för sepsis inte används fullt ut och slutsatser därför blir svåra att dra utifrån registerdata [3, 14].

ORSAKER

Vid samhällsförvärd sepsis är *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, pneumokocker, grupp A-streptokocker, meningokocker och *Haemophilus influenzae* de viktigaste patogenerna [14]. Vårdrelaterad sepsis kan orsakas av betydligt fler patogener, t ex olika Enterobacteriaceae, enterokocker och *Pseudomonas aeruginosa*, och orsakas oftare av mer resistenta patogener [14, 15].

Vanligaste infektionsfokus för patienter som inkommer via medicinsk akutmottagning är i fallande ordning lunga, urinvägar och buk samt hud och mjuk-

Förslag på algoritm för identifiering av sepsis och septisk chock [5]



INITIAL HANDLÄGGNING [45]

- Svårt allmänpåverkad patient bör initialt handläggas enligt ABCDE-konceptet.
- Vitalparametrar (inklusive andningsfrekvens och medvetandegrad) registreras.
- Anamnesen bör omfatta omständigheterna kring insjuknandet, feber eller frossa, underliggande sjukdomar och medicinering, vårdkontakter, tidigare antibiotikabehandling och eventuell utlandsresa.
- Undersökning av status bör inkludera cerebral påverkan, perifer genomblödning och hudförändringar. Infektionsfokus eftersöks.
- Nålsätts och vätska och syrgas ges. Odlingar tas.
- Antibiotika ges. Prov för blodgasanalys med laktat och övriga laboratorieprov tas.
- Vid svår allmänpåverkan eller cirkulationspåverkan sätts KAD och (tim)diures mäts.
- Täta kontroller av vitalparametrar och urinproduktion görs initialt. Blodgasanalys med laktat följs och övriga prov tas om vid behov. Insatt behandling utvärderas. Tröskeln för tidig kontakt med intensivvårds- och infektionsläkare ska vara låg.

»Sepsis definieras numera som infektion med livshotande organdysfunktion orsakad av felreglerat systemiskt immunsvär ...«

delar [16]. Okänt fokus är också vanligt förekommande [3, 14].

INITIAL DIAGNOSTIK

Ansvarig läkare ska bedöma 1) om en infektion föreligger och 2) graden av systempåverkan genom att utgå från anamnes och symtom i kombination med vitalparametrar och laboratorieprov. Om läkaren endast konstaterar att en infektion föreligger utan att ta tillräcklig hänsyn till systempåverkan riskerar patienten att få felaktig och/eller fördröjd antibiotikabehandling. Om läkaren å andra sidan noterar en allvarlig systempåverkan utan att uppfatta att det rör sig om en infektion, t ex hos en äldre afebril patient [17], kanske läkaren inkorrekt avstår från antibiotika.

Måttlig systempåverkan visar sig ofta som matthet och sjukdomskänsla, feber och takykardi. Tecken som bör tas som varningssignaler för svår systempåverkan är hypotermi, medvetandesänkning, konfusion, förhöjd andningsfrekvens, minskad syresättning av blodet, blodtrycksfall och förhöjt laktatvärde. Dessa tecken är inte specifika för infektioner, och det är en utmaning att diagnostisera fall där fokala infektionstecken är subtila eller saknas. CRP-stegring och LPK-stegring med neutrofilövertikt (eller LPK-sänkning) talar för bakteriell infektion, men i synnerhet CRP-värdet är ofta lågt eller måttligt förhöjt om patienten söker tidigt i förloppet.

INITIAL BEHANDLING

Eftersom specifik behandling för sepsis saknas, består framgångsrik initial behandling av två viktiga principer: organstödande respektive antimikrobiell behandling. I organstödande behandling ingår rätt volym intravenös vätska given tidigt i förloppet och tidig effektiv syrgasbehandling. Den antimikrobiella behandlingen utgörs av tidigt insatt behandling med adekvata antibiotika i tillräcklig dos.

Organstödande behandling

Tidigt insatt intensiv vätskebehandling har visats rädda liv vid sepsis och septisk chock [1, 18]. Alla patienter med misstänkt sepsis ska skyndsamt ges intravenös vätska. Kristalloida lösningar rekommenderas [1, 15, 19], i första hand Ringer-acetat [14, 20]. Isoton natriumkloridlösning bör undvikas eftersom den kan orsaka hyperkloremisk acidosis [21, 22], öka risken för njursvikt [23] och har associerats med ökad mortalitet [24].

Kolloida lösningar har bättre volymexpanderande effekt än kristalloida lösningar, vilket innebär lägre infusionsbehov och mindre vävnadsödem [25], men har inte visats ha några fördelar avseende överlevnad [1, 19, 26]. Preparaten har också flera nackdelar (beroende på typ av preparat), t ex ökade kostnader, risk för allergiska reaktioner, koagulopati och/eller påverkan på inflammatoriska processer [14, 19, 26, 27]. Kolloiden hydroxietylstärkelse (HES) har visats öka risken för njursvikt och död och ska därför inte alls användas [1, 14, 28-30]. Sammanfattningsvis rekommenderas inte kolloida lösningar för initial behandling av patienter med sepsis eller septisk chock [1, 14].

Ofta måste stora volymer vätska ges omedelbart och infunderas snabbt. Denna intensiva behandlingsstrategi har ifrågasatts på senare tid, och ett mer kon-

VANLIGA FALLGROPAR VID BEDÖMNINGEN [14]

- Otillräcklig anamnes kan leda till felaktig behandling.
- Andningsfrekvens ska alltid kontrolleras vid misstänkt sepsis även om saturationen är normal.
- Feber förekommer inte alltid, och örötermometrar är opålitliga.
- Diarré och kräkningar är vanliga symtom vid sepsis och misstolkas lätt som gastroenterit.
- Diffusa eller lokala smärttillstånd, t ex buksmärter, är vanliga och kan vara det patienten söker för.
- Fallskador eller »funnen på golvet« är många gånger sekundärt till sepsis, särskilt hos äldre.
- Nyttillkommen konfusion/mental påverkan misstolkas ofta som stroke.

MIKROBIOLOGISK DIAGNOSTIK

- Blododling (aerob och anaerob) × 2 tas innan antibiotika ges [1, 18]. Vid central infarkt (t ex CVK) tas en av blododlingarna genom denna.
- Odlingar tas från urin och misstänkta infektionsfokus, t ex luftvägar, ledvätska, abscess och sår. Odlingar bör tas före antibiotikatillförsel men får inte fördröja insättande av antibiotika.
- Vid misstanke om meningit görs lumbalpunktion och odling tas från cerebrospinalvätska.
- Vid luftvägssymtom: Odlar från nasofarynx, testa för influensa och ta urinprov för Legionellaantigen.
- Vid infekterade sår: Snabbtesta för grupp A-streptokocker.

FÖRSLAG PÅ ANTIBIOTIKAREGIMER

Förslag på antibiotikaregimer vid samhällsförvärd sepsis och septisk chock med oklart fokus och utan riskfaktorer för antibiotikaresistens

- Cefotaxim 2 g × 3 (ge en extra dos efter halva ordinarie dosintervallet mellan första och andra dosen) +/- aminoglykosid – endast vid frånvaro av chock och ingen misstanke om bukfokus
- Piperacillin/tazobaktam 4 g × 4 (ge en extra dos efter halva ordinarie dosintervallet mellan första och andra dosen) +/- aminoglykosid
- Meropenem 1 g × 3-4 (ge en extra dos efter halva ordinarie dosintervallet mellan första och andra dosen) +/- aminoglykosid

Aminoglykosid ges alltid vid septisk chock

PENICILLINALLERGI TYP 1:

- Ciprofloxacin 400 mg × 3 intravenöst + klindamycin 600 mg × 3 intravenöst + aminoglykosid

Rådgör gärna med infektionsläkare om lämpligt preparatval i det individuella fallet

Vid säkerställt infektionsfokus från luftvägar, buk eller hud/mjukdelar se »Exempel på regionala riktlinjer« under sls.se/RAF/Lankar/ eller infektion.net/vardprogram-infektionssjukdomar

Stöd för dosering vid nedsatt njurfunktion kan fås på sls.se/RAF/Kunskapsunderlag/Dosering-vid-dialys och sls.se/Global/RAF/Dokument/Kunskap/raf-dosering-vid-nedsatt-njurfunktion-2009.pdf

servativt tillvägagångssätt med fokus på hemodynamiskt vätskesvar och tidigare behandling med noradrenalin har föreslagits [20].

Syrgas bör ges generöst tidigt eftersom hypoxi bidrar till organsvikt. Vid måttlig hypoxi (SpO_2 91-95 procent) ges 2-3 l O_2 via näsgrimpa, medan ansiktsmask med 5-15 l O_2 bör användas vid mer uttalad hypoxi ($SpO_2 \leq 90$ procent). Målvärde för SpO_2 är >93 procent eller patientens habituella värde [14].

Antimikrobiell behandling

Efter påbörjad vätskebehandling ska antibiotika ges skyndsamt. Odlingar och vidare utredning av fokus för infektionen (inklusive röntgen) får inte fördröja insättandet av antibiotika [1]. En ofta citerad studie från 2006 fann att fördröjd adekvat antibiotikabehandling vid septisk chock ledde till minskad överlevnad med 8 procent per timme de första 6 timmarna och var den faktor som i högst grad påverkade prognosen [31]. Målet är att antibiotika ska ges inom 1 timme från ankomst till akuten eller identifiering på vårdavdelning [1, 14].

Dessa mål har ifrågasatts i en senare metaanalys där tidigt given antibiotikabehandling inte medförde signifikant bättre överlevnad [32]. Eftersom patienterna i de studier som ingick inte var randomiserade till att få antibiotika vid en viss tidpunkt, kan det dock misstänkas att de som fick antibiotika tidigt i genomsnitt var sjukare än de som fick antibiotika sent.

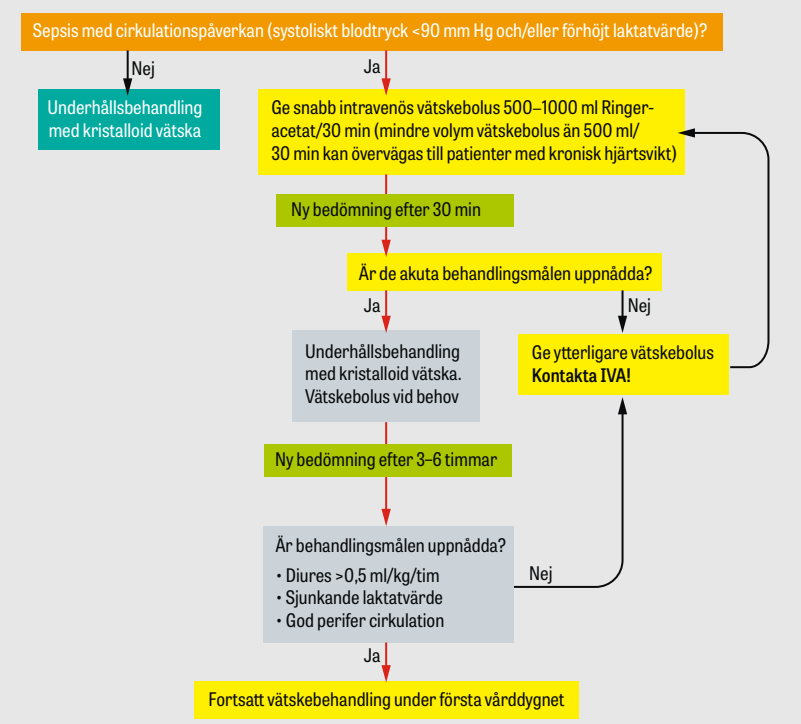
Ju svårare sjuk en patient är, desto viktigare är det att det initiala antibiotikavalet blir rätt. Felaktigt initialt antibiotikaval leder till högre mortalitet [33]. En svårt sjuk patient ska initialt ha bred empirisk antibiotikabehandling, oavsett misstänkt fokus eller agens. Tidig kontakt med infektionsläkare bör tas (utan att fördröja antibiotikabehandlingen).

Antibiotikavalet [14, 34] bör baseras på faktorer som misstänkt infektionsfokus, infektionens svårighetsgrad, underliggande sjukdomar, pågående eller nyligen avslutad antibiotikabehandling, vårdhistoria, epidemiologiska data och eventuell kännedom om koloniserings med svårbehandlade patogener.

Kombinationsbehandling med betalaktamantibiotika och aminoglykosid är omdiskuterad [14, 35]. Kombinationsbehandling har visats reducera mortaliteten vid septisk chock [36, 37] men öka mortaliteten hos patienter utan allvarlig infektion [37]. Utifrån detta rekommenderas kombinationsbehandling med betalaktamantibiotika med brett spektrum och aminoglykosid vid manifest septisk chock, vid sepsis där det finns risk att septisk chock utvecklas och vid misstanke om sepsis orsakad av multiresistent gramnegativ bakterie [14, 35]. Vid misstanke om multiresistent gramnegativ bakterie är amikacin den rekommenderade aminoglykosiden [35].

På grund av ökad distributionsvolym och vävnadshypoperfusion vid septisk chock och dess förstadier krävs höga laddningsdoser av antibiotika för att uppnå tillräckliga vävnadskoncentrationer [38-40]. För betalaktamantibiotika ska MIC (minsta antibiotikoncentration som förhindrar bakterietillväxt) överstiga en tillräckligt stor del av dosintervallet, varför upprepade administrationstillfällen under dygnet krävs [41]. Utifrån detta rekommenderas en extra dos betalaktamantibiotika efter halva dosintervallet mel-

Förslag på algoritm för vätskebehandling [14]



BEHANDLING MED AMINOGLYKOSIDER

NORMAL NJURFUNKTION, INITIAL DOSERING

- Vid manifest septisk chock ges 7 mg/kg gentamicin/tobramycin eller 25-30 mg/kg amikacin.
- Till övriga patienter (hotande septisk chock, misstanke om multiresistent gramnegativ bakterie) ges 5 mg/kg gentamicin/tobramycin alternativt 15 (-20) mg/kg amikacin.
- Oftast räcker en enstaka dos, annars bör 8-timmarsvärde följt av dalvärde analyseras innan nästa planerade dos ordineras efter 24 timmar.

NEDSATT NJURFUNKTION

- Aminoglykosidbehandling vid nedsatt njurfunktion är komplicerad med brister i kunskapsläget. Kontakta njur- eller infektionsläkare för diskussion angående dosanpassning vid nedsatt njurfunktion (akut eller kronisk), andra nefrotoxiska läkemedel och hörselnedsättning. Anpassa dosen efter justerad kroppsvikt vid obesitas.

KONTAKT MED INTENSIVVÅRDSLÄKARE

INDIKATIONER FÖR KONTAKT MED INTENSIVVÅRDSLÄKARE

- Om det efter initial vätsketillförsel finns tecken till hypotension, hypoperfusion, oliguri (<0,5 ml/kg/timme), oförändrat eller förhöjt laktatvärde, nedsatt kapillär återfyllnad eller uttalad perifer kyla.
- Respiratorisk insufficiens med andningsfrekvens över 30 andetag/minut eller $SpO_2 < 90$ procent trots syrgastillförsel >15 l/minut.
- Medvetandesänkning eller motorisk oro hos yngre tidigare frisk person.
- Koagulopati.

KONSENSUS

De flesta är ense om att

- tidig upptäckt och behandling är avgörande för utgången av sepsis
- vätsketerapi vid sepsis bör ges i form av kristalloider, företrädesvis Ringer-acetat
- antibiotika bör ges i högre doser än vid infektion utan sepsis.

Åsikterna går isär om

- vilken mängd vätska som bör ges i initialskedet
- huruvida monoterapi eller kombinationsbehandling med antibiotika är att föredra vid sepsis utan chock
- doseringen av aminoglykosider vid nedsatt njurfunktion.

lan första och andra ordinarie dosen [14]. Aminoglykosiders bakterieavdödande effekt korrelerar däremot bäst med högsta serumkoncentration (C_{max}), och de ska därför ges som en hög bolusdos 1 gång/dag [14, 35, 42].

Initialt ska dosering av antibiotika inte styras av njurfunktion utan av förmodad distributionsvolym och infektionsfokus [1, 14], medan fortsatt antibiotikadosering ska ske med hänsyn till njurfunktion och idealt med koncentrationsbestämningar på grund av de uttalade skillnader i farmakokinetik som kan ses vid svår sjukdom [38, 43]. Aminoglykosider ges oftast som engångsdos, och en första dos tolereras som regel av alla [14, 35]. Vid upprepad dosering finns ökad risk för skador på njurar och hörsel, och det är därför viktigt med koncentrationsbestämningar [35]. Vid känd hörselskada eller svår njursvikt bör aminoglykosider undvikas [35].

Övrig behandling

Steroider rekommenderas initialt endast till patienter med känd binjurebarksvikt eller pågående steroidbehandling. Ofta ges 50–100 mg hydrokortison som initial dos [1, 14].

FORTSATT HANDLÄGGNING

Efter initial behandling och stabilisering är det viktigt att snabbt - inom 12 timmar [1] - åtgärda eventuellt underliggande infektionsfokus, t ex avlägsna infekterade katetrar, dränera abscesser, åtgärda läckande tarmanastomoser osv.

Risken för att utveckla organdysfunktion och cirkulationssvikt är störst inom 1 dygn efter ankomst till sjukhus [14] och nödvändiggör tät övervakning av vitalparametrar och fortsatt intravenös vätskebe-

handling under det första dygnet även om målvärdena nås och patienten stabiliserats. Hos patienter som primärt inte bedömts som intensivvårdskrävande men som uppfattas vara instabila bör kontroll av vitalparametrar ske var 15–30:e minut, och dessa patienter bör vårdas där sådana resurser finns. Om ingen förbättring sker bör intensivvårdsläkare kontaktas. Övriga patienter kan i regel övervakas på vårdavdelning med kontroll av vitalparametrar initialt 1 gång/timme. Trender i mätvärden är väl så viktiga som ett enstaka avvikande värde, och omvårdnadspersonalen bör ha tydliga riktlinjer för åtgärder vid försämring.

Ny läkarbedömning med utvärdering av behandlingsresultat bör ske inom 3–6 timmar efter behandlingsstart [14]. Kontrollera att patienten behandlas med adekvata antibiotika i tillräcklig dos, kontrollera laktatvärdet och ta ställning till behov av att åtgärda infektionsfokus. Vid tydlig förbättring kan kontroller därefter glesas ut. ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2017;114:ED3Z

MEDICINENS ABC

• Medicinens ABC är en artikelserie där läkare under utbildning tillsammans med handledare beskriver vanliga sjukdomstillstånd, procedurer eller

behandlingsområden som en nybliven specialist ska kunna handlägga självständigt. Artiklarna ska ge praktisk handledning inom ett avgränsat område.

- Ta kontakt med Jan

Östergren (jan.ostergren@lakartidningen.se) för diskussion av valt ämne och upplägg innan skrivandet börjar.

REFERENSER

- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41:580-637.
- Surviving Sepsis Campaign. About the Surviving Sepsis Campaign [citerat 5 jan 2016]. <http://www.survivingsepsis.org/About-SSC/Pages/default.aspx>
- Svefors J. Årsrapport från kvalitetsregistret för svår sepsis/septisk chock i Sverige 2015. Nationella Kvalitetsregistret för infektions-sjukdomar - Årsrapport för 2015. Svenska infektionsläkarföreningen 2016.
- American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992;20(6):864-74.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315:801-10.
- Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315:762-74.
- Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med.* 2014;371:2309-19.
- Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. 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.
- van Gestel A, Bakker J, Veraart CP, et al. Prevalence and incidence of severe sepsis in Dutch intensive care units. *Crit Care.* 2004;8(4):R153-62.
- Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence.* 2014;5:4-11.
- Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, et al. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA.* 2014;311:1308-16.
- Opal SM, Garber GE, LaRosa SP, et al. Systemic host responses in severe sepsis analyzed by causative microorganism and treatment effects of drotrecogin alfa (activated). *Clin Infect Dis.* 2003;37(1):50-8.
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001;29:1303-10.
- Vårdprogram. Svår sepsis och septisk chock - tidig identifiering och initial handläggning. Reviderat oktober 2015. Stockholm: Svenska infektionsläkarföreningen, Programgrupp Sepsis; 2015 [citerat 7 jun 2016]. http://infektion.net/sites/default/files/pdf/final_svar%20sepsis%20och%20septisk%20chock%20151103.pdf
- Struelens MJ. The epidemiology of antimicrobial resistance in hospital acquired infections: problems and possible solutions. *BMJ.* 1998;317(7159):652-4.
- Henriksen DP, Pottgard A, Laursen CB, et al. Risk factors for hospitalization due to community-acquired sepsis - a population-based case-control study. *PLoS One.* 2015;10:e0124838.
- Lee CC, Chen SY, Chang LJ, et al. Comparison of clinical manifestations and outcome of community-acquired bloodstream infections among the oldest old, elderly, and adult patients. *Medicine (Baltimore).* 2007;86(3):138-44.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368-77.
- Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(2):CD000567.
- Marik P, Bellomo R. A rational approach to fluid therapy in sepsis. *Br J Anaesth.* 2016;116(3):339-49.
- Reid F, Lobo DN, Williams RN, et al. (Ab)normal saline and physiological Hartmann's solution: a randomized double-blind crossover study. *Clin Sci (Lond).* 2003;104(1):17-24.
- Scheinhaber S, Rehm M, Sehmisch C, et al. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology.* 1999;90(5):1265-70.
- Mohd Yunus N, Bello-mo R, Hegarty C, et al. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA.* 2012;308(15):1566-72.
- Raghunathan K, Shaw A, Nathanson B, et al. Association between the choice of IV crystalloid and in-hospital mortality among critically ill adults with sepsis. *Crit Care Med.* 2014;42(7):1585-91.
- American Thoracic Society. Evidence-based colloids use in the critically ill: American Thoracic Society Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(11):1247-59.
- Annane D, Siami S, Jaber S, et al; CRISTAL Investigators. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA.* 2013;310(17):1809-17.
- Herwaldt LA, Swartzendruber SK, Edmond MB, et al. The epidemiology of hemorrhage related to cardiothoracic operations. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1998;19(1):9-16.
- Mutter TC, Ruth CA, Dart AB. Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(7):CD007594.
- Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2013;309(7):678-88.
- Reinhart K, Ferner A, Sprung CL, et al; European Society of Intensive Care Medicine. Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2012;38(3):368-83.
- Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34(6):1589-96.
- Sterling SA, Miller WR, Pryor J, et al. The impact of timing of antibiotics on outcomes in severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2015;43(9):1907-15.
- Paul M, Shani V, Muchtar E, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(11):4851-63.
- Leekha S, Terrell CL, Edson RS. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(2):156-67.
- Hanberger H, Edlund C, Furebring M, et al; Swedish Reference Group for Antibiotics. Rational use of aminoglycosides - review and recommendations by the Swedish Reference Group for Antibiotics (SRGA). *Scand J Infect Dis.* 2013;45(3):161-75.
- Kumar A, Zarychanski R, Light B, et al. Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group: Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med.* 2010;38:1773-85.
- Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, et al; Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: a meta-analytic/meta-regression study. *Crit Care Med.* 2010;38(9):1651-64.
- McKenzie C. Antibiotic dosing in critical illness. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(Suppl 2):ii25-31.
- Taccone FS, Laterre PF, Spapen H, et al. Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care.* 2010;14(2):R53.
- Taccone FS, Laterre PF, Dugernier T, et al. Insufficient β -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care.* 2010;14(4):R126.
- Craig WA. Does the dose matter? *Clin Infect Dis.* 2001;33(Suppl 3):S233-7.
- Gonzalez LS 3rd, Spencer JP. Aminoglycosides: a practical review. *Am Fam Physician.* 1998;58(8):1811-20.
- Gonçalves-Pereira J, Martins A, Póvoa P. Pharmacokinetics of gentamicin in critically ill patients: pilot study evaluating the first dose. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(8):1258-63.
- Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on «sepsis-related problems» of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med.* 1998;26(11):1793-800.
- Thim T, Krarup NH, Grove EL, et al. Initial assessment and treatment with the Airway, Breathing, Circulation, Disability, Exposure (ABCDE) approach. *Int J Gen Med.* 2012;5:117-21.