

# Sygdomsbyrde og definitioner af sepsis hos voksne

Anders Perner<sup>1</sup>, Anmarie Touborg Lassen<sup>2</sup>, Jens Schierbeck<sup>3</sup>, Merete Storgaard<sup>4</sup>, Nanna Reiter<sup>5</sup> & Thomas Benfield<sup>6</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Intensiv Terapiklinik, Rigshospitalet

2) Akutmodtagelsen, Odense

Universitetshospital

3) Intensiv Afdeling, Odense

Universitetshospital

4) Infektionsmedicinsk Afdeling, Aarhus

Universitetshospital

5) Intensiv Terapiafsnit, Anæstesiologisk

Afdeling, Bispebjerg

Hospital

6) Infektionsmedicinsk Afdeling, Hvidovre

Hospital

Ugeskr Læger

20187;180:V09170685

Sepsis forekommer hyppigt og er med en dødelighed på op til 50% blandt patienter med septisk shock en af de hyppigste dødsårsager globalt [1]. Mange af overleverne har reduceret fysisk og mental livskvalitet i år efter diagnosen, og de samlede omkostninger pga. sepsis for patienter, pårørende og samfund er enorme. Sepsis er derfor et stort sundhedsproblem, som nok er stigende, hvilket har fået WHO til at reagere med en handlingsplan for at afdække og nedbringe den samlede sepsisbyrde [2].

## SEPSIS, SVÆR SEPSIS OG SEPTISK SHOCK – 1992-SEPSISDEFINITIONEN

Siden 1992 har sepsis været defineret som systemisk inflammatorisk respons-syndrom (SIRS) pga. mistanke om eller bekræftet infektion (Tabel 1). I diagnosen er der inkluderet en gradering, således at sepsisassocieret organsvigt defineres som svær sepsis, og vedvarende hypotension trods væskeindgift defineres som septisk shock. 1992-definitionen og de kliniske kriterier

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Sepsis er det terminale syndrom for hovedparten af infektionsrelaterede dødsfald og er iht. 2016-definitionen en tilstand med livstruende organ dysfunktion pga. et dysreguleret værtsrespons på infektion.
- ▶ Sepsis forekommer hyppigt, er dødelig og associeret med meget høje omkostninger for patienter, pårørende og samfund.
- ▶ Sepsis er underreporteret i udskrivningsdiagnosekoderne, og derfor er det svært at dokumentere den samlede byrde i Danmark, men sepsis bidrager potentielt til 15% af alle dødsfald.

blev udarbejdet under en nordamerikansk konsensuskonference og har stort set været uændret siden [3]. Processen, der resulterede i kriterierne, var primært ekspertbaseret og ikke datadrevet. I 2001 mødtes en ny konsensusgruppe, som erkendte begrænsningerne,



TABEL 1

Sepsisdefinitioner og kliniske kriterier fra 1992 [3] og 2016 [4]. Den tredelte kliniske gradering fra 1992 er reduceret til kun to graderinger, således at »svær sepsis« er blevet til »sepsis« i 2016-kriterierne, som så kun inkluderer de sygeste patienter og ikke dem uden organsvigt.

	1992	2016
Sepsisdefinition	Systemisk inflammatorisk respons pga. infektion	Livstruende organ dysfunktion pga. et dysreguleret værtsrespons på infektion
<i>Kliniske kriterier</i>		
Sepsis	Infektion mistænkt eller bekræftet + 2 positive af flg. 4 SIRS-kriterier: Temperatur > 38 °C eller < 36 °C Leukocytal > 12 mia./l eller < 4 mia./l Respirationsfrekvens > 20/min Puls > 90/min	Infektion mistænkt eller bekræftet + ≥ 1 af flg. 6 akutte organsvigt iht. SOFA-score: GCS-score Respirationsscore på basis af iltning og respirationsstøtte Kredsløbsscore på basis af BT og vasoaktiv støtte Leversvigtsscore på basis af bilirubinkoncentration Koagulationsscore på basis af trombocytal Nyresvigtsscore på basis af diurese og P-kreatininkoncentration
Svær sepsis	Sepsis + akut organsvigt	-
Septisk shock	Sepsis + hypotension efter væskeindgift	Sepsis + vasopressorbehov efter væskeindgift + laktatkoncentration > 2 mmol/l
Screeningskriterier for mulig sepsis	-	Mistænkt infektion + ≥ 2 af flg. 3 qSOFA-kriterier: Ændret mental status Systolisk BT < 100 mmHg Respirationsfrekvens > 22/min

BT = blodtryk; GCS = Glasgow Coma Scale; qSOFA = *quick*-SOFA; SIRS = systemisk inflammatorisk respons-syndrom; SOFA = *sequential organ failure assessment*.

men de fremkom ikke med nye definitioner pga. manglende data til understøttelse af en revision [5].

Nu er validiteten af SIRS-kriterierne blev udfordret, da analyser fra intensivafdelinger i Australien viste, at en ud af otte patienter med infektion, akut organsvigt og høj mortalitet ikke blev diagnosticeret med sepsis if. 1992-kriterierne [6]. Derudover var der en lineær øgning i dødelighed med antallet af positive SIRS-kriterier og således intet knæk i mortalitetskurven fra et til positive kriterier, hvilket definerede sepsis.

### DEN ESTIMEREDE SEPSISBYRDE I DANMARK

WHO's estimat er, at der årligt dør 6 mio. mennesker af sepsis, og at mange af disse dødsfald er forebyggelige [2]. Erkendelsen er nu, at sepsis er det terminale syndrom for hovedparten af de infektionsrelaterede dødsfald, og at sepsis forårsager 10% af alle dødsfald globalt og kun overgås af kardiovaskulær sygdom og cancer (Tabel 2) [1]. Generelt er de publicerede sepsisincidensrater meget varierende, afhængigt af hvor og hvordan data er blevet indsamlet [7]. Geografi, lokalisering i sundhedsvæsenet og på hospitalerne samt anvendelsen af diagnosekoder eller journaldata influerer på estimaterne.

I Danmark er incidensen af sepsis ikke kendt, men data fra et populationsstudie fra Odense Universitets-hospital indikerede meget høje incidensrater af samfundserhvervet sepsis (731/100.000 personår i risiko) baseret på symptomer og kliniske fund ved hospitalsindlæggelse [8]. Hvis der i stedet var blevet anvendt udskrivningsdiagnosekoder, ville incidensraten være syv gange lavere. Samlet havde patienter med sepsis en høj dødelighed på både kort og lang sigt [9], og derfor er det sandsynligt, at sepsis også bidrager betydeligt til dødelighed i Danmark. Dette understøttes af amerikanske data, der indikerer en meget stor samlet sepsisbyrde i USA. Således bidrog sepsis til hver andet eller tredje dødsfald i to store, uafhængige hospitalskohorter [10]. Mere end hver femte amerikanske patient, der har sepsis og udskrives i live, dør af tilstanden inden for to år [11]. Data fra den amerikanske genindlæggelsesdatabase indikerer, at 43% af de patienter, der havde

**TABEL 2**

Dødsårsager globalt estimeret fra Global Burden of Disease 2015 [1] og WHO's resolution om sepsis [2].

Dødsårsag	Estimerede årlige dødsfald, n <sup>a</sup>
Kardiovaskulær sygdom	18.000.000
Cancer	9.000.000
Sepsis	6.000.000 <sup>b</sup>
Skader	5.000.000

a) Afrundet til nærmeste mio. b) Estimeret af WHO.

sepsis og blev udskrevet i live, blev genindlagt inden for 90 dage [12]. Estimatet er tæt på de 30%, der blev observeret i et dansk væskeforsøg med patienter med svær sepsis på intensivafdelinger [13]. Et år efter inklusion i det danske forsøg var mere end 60% af patienterne blevet genindlagt, og samlet var 50% døde [13]. Overleverne havde desuden væsentligt dårligere fysisk og mental livskvalitet end matchede populationskontrollpersoner [14].

Samlet indikerer disse data, at sepsis også i Danmark har en høj incidens, dødelighed og genindlæggelsesrate, og at overleverne har reduceret livskvalitet. Af de patienter, der indlægges akut med sepsis, vil 14% dø inden for 30 dage [8]. Dette svarer til 9% af samtlige dødsfald i Danmark (Tabel 3). Dertil kommer et betydeligt antal patienter, der har nosokomial sepsis og er vanskeligere at estimere ud fra danske tal (Tabel 3), da sepsis antagelig er underreporteret i udskrivningsdiagnosekoderne. Det er sandsynligt, at sepsis bidrager til dødeligheden af flere andre sygdomme herunder cancer, diabetes og alkoholrelaterede lidelser [16] (Figur 1), som alle rangerer højt i Sundhedsstyrelsens sygdomsbyrderapport [17]. Baseret på vores estimater kan det konkluderes, at sepsis potentielt bidrager til 15% af alle dødsfald i Danmark (Tabel 3), hvorfor det er overraskende, at sepsis ikke er nævnt i sygdomsbyrderapporten, hvor man kun har medtaget tilgrundliggende dødsårsager, ligesom det er tilfældet i Dødsårsagsregisterets opgørelser. Måske derfor er der i

**TABEL 3**

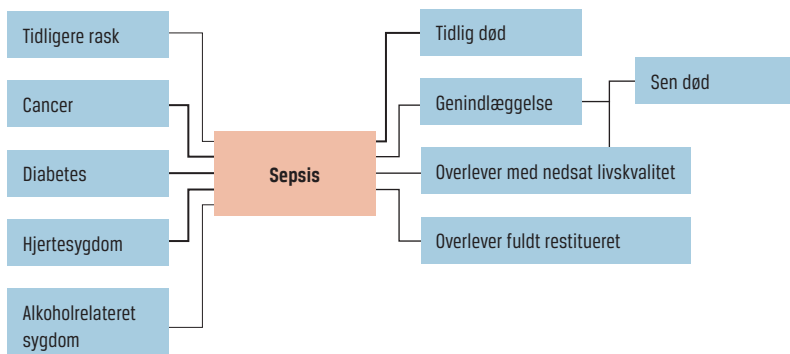
Skøn for antallet af indlagte voksne patienter med samfundserhvervet og nosokomial sepsis pr. år i Danmark og antal dødsfald relateret til sepsis.

	Incidens/100.000 personår, n [8]	Patienter/år i Danmark, n <sup>a</sup>	30-dages-mortalitet, % [9]	Døde relateret til sepsis/år i Danmark, n	Andel af sepsis-dødsfald, %	Andel af alle døde i Danmark, % <sup>a</sup>
Samfundserhvervet sepsis <sup>b</sup>	731	33.545	14	4.830	60	9
Nosokomial sepsis	493 <sup>c</sup>	22.600	14	3.254	40	6
Sepsis i alt	-	56.145	14	8.085	100	15

a) Personer > 17 år i 2. kvartal 2017: 4.589.393, døde i alt i Danmark 2016: 52.824 (www.statistikbanken.dk). b) Sepsisidentifikation baseret på 1992-sepsiskriterierne og patienternes tilstand ved ankomst til hospitalet. c) Skøn baseret på forholdet for incidens af hospitalserhvervet og samfundserhvervet bakteriemæmi: 66,7/100.000 personår hhv. 99/100.000 personår [15], set i forhold til incidensen for samfundserhvervet sepsis: 731/100.000 personår [8], og observeret 30-dagesmortalitet [9].


**FIGUR 1**

Mulige trajektorier for patienter med sepsis. Tykkelsen af stregerne viser vores skøn for andelen af patienter, som oplever det specifikke forløb. Skønnet er baseret på danske data for komorbiditet, dødelighed og livskvalitet [13, 14, 16].



Danmark begrænset fokus på sepsis, selvom det nok er en af de hyppigste umiddelbare dødsårsager.

### DE NYE DEFINITIONER, KLINISKE KRITERIER OG SCREENINGSREDSKABER – SEPSIS-3

De europæiske og amerikanske selskaber for intensivmedicin nedsatte i 2014 en arbejdsgruppe af intensiv-, infektions- og lungemedicinere samt kirurger for at revidere sepsisdefinitionen og etablere kliniske kriterier baseret på patofysiologisk forståelse og elektroniske data fra store, primært amerikanske kohorter af hospitalpatienter [4]. Målet var at opnå en klar definition og klare kliniske kriterier, der var brugbare og valide, på trods af at der ikke er en diagnostisk guldstandard for sepsis. Arbejdsgruppen erkendte udfordringerne ved at definere infektion, men fandt, at det ikke var deres opgave.

Både definitionen og de kliniske kriterier for sepsis er ændret i 2016- i forhold til 1992-versionen (Tabel 1). Kriterierne er forenklet således, at der nu er fokus på akut organsvigt og kun to graderinger, sepsis og septisk shock, som begge er associeret med betydelig dødelighed [4, 18]. Akut organsvigt identificeres ved en akut stigning i *sequential organ failure assessment* (SOFA)-score inden for et af de seks organsystemer, der vurderes (Tabel 1). SOFA-scoring er ikke udbredt uden for intensivafdelingerne og kræver blodprøvesvar, hvilket begrænser anvendelsen initialt. Derfor er *quick-SOFA* (qSOFA) udviklet som et screeningsredskab (Tabel 1), men det er vigtigt at pointere, at qSOFA ikke er en del af diagnosen, men et redskab til at identificere patienter, der er i øget risiko for at dø. Arbejdsgruppen foreslog, at en positiv qSOFA-test skulle resultere i yderligere organsvigtsdiagnostik, og at monitorering og behandling skulle intensiveres. Hvis en patient, hvor man ikke har mistanke om infektion, får

positiv qSOFA-testresultat, bør årsagen inklusive en mulig infektion afklares. Det er ikke hensigten, at SOFA- eller qSOFA-scoring skal stå alene. For patienter, hvor sepsiskriterierne ikke er opfyldt, skal diagnostik og behandling stadig baseres på kliniske beslutninger uafhængigt af kriterierne. Og SIRS-kriterierne kan stadig være en hjælp til identifikationen af infektion. Disse overvejelser indgår i de nyligt publicerede anbefalinger fra Dansk Selskab for Infektionsmedicin [19].

Et nyligt publiceret, prospektivt, fireegers kohortestudie fra 30 europæiske akutmodtageafdelinger viste, at qSOFA var mere præcist end SIRS til identificering af patienter, der var i høj risiko for at dø af sepsis [20]. Der er dog også studier, der ikke viser forbedret prognostisk værdi af qSOFA over SIRS-kriterierne hos patienter på akutafdelinger [21]. Blandt intensivpatienter viste et stort retrospektivt kohortestudie fra 182 intensivafdelinger i Australien og New Zealand, at SOFA-score var bedre end SIRS og qSOFA-score til identificering af patienter, der var i høj risiko for død af sepsis [22]. Sammenfattende synes qSOFA at have sin anvendelighed på de akutte modtageafdelinger, mens SOFA er et værdifuldt værktøj på intensivafdelinger. Men disse studier viser også, at den diagnostiske værdi på ingen måde er perfekt, og arealet under *receiver operating characteristics*-kurverne er i alle tilfælde 70-80%. Derfor vil en samlet klinisk bedømmelse altid være vigtig, som beskrevet nedenfor.

Data fra USA viser, at forekomsten af infektion og positive SIRS-kriterier er ca. 700 pr. 100.000 personår, forekomsten af infektion og positive SOFA-kriterier er ca. 600 pr. 100.000 personår, og forekomsten af infektion og positive qSOFA-kriterier er ca. 200 pr. 100.000 personår [23]. Også i denne kohorte var både qSOFA- og SOFA-scoringerne bedre end SIRS-kriterierne til identificering af de patienter, som var i størst risiko for at dø.

Ændringen af septisk shock-definitionen vil få betydning for epidemiologisk afgrænsning af de sygeste patienter med sepsis, da man med 2016-definitionen vil selekttere en endnu sygere population end med 1992-definitionen. Dette er sandsynliggjort i et nyligt publiceret amerikansk studie, der viste, at 57% af de patienter, der opfyldte definitioner for septisk shock if. 1992-definitionen, ikke gjorde det if. den nye sepsis-3-definition [24].

### IDENTIFIKATION OG BEHANDLING AF SEPSIS

Da sepsis er en umiddelbart livstruende tilstand, er det essentielt, at sundhedsvæsenet hurtigt identificerer patienterne og behandler dem adækvat. Dette har været omdrejningspunktet for Surviving Sepsis Campaign (SSC), hvor man siden 2002 har arbejdet mod det mål at reducere dødeligheden af sepsis gennem øget opmærksomhed og forbedret diagnose og behandling [25]. For at facilitere sidstnævnte udviklede SSC et sæt

kliniske retningslinjer, som nu er udkommet i sin fjerde version [26].

I SSC's kliniske retningslinjer beskrives kun den organisatoriske del af sepsisidentifikationen [26]. For den enkelte patient skal fokus være på at diagnosticere infektion og identificere organpåvirkning gennem en god anamnese og fuld klinisk undersøgelse understøttet af billeddiagnostik og paraklinik, inkl. måling af laktatniveau. Til dette kan både SIRS-, qSOFA- og SOFA-kriterierne anvendes, afhængigt af de tilgængelige ressourcer. Det er vigtigt, at der for de patienter, der ikke opfylder kriterierne, men er meget syge, iværksættes yderligere udredning, plan for snarlig revurdering og evt. behandling iht. sepsisprotokollen.

I den primære håndtering af patienten med sepsis indgår væskebehandling med krystalloider, mikroskopi og dyrkning af trakealsekret, urin, blod m.m., empirisk antibiotikabehandling med bredt dække vejledt af mistænkt fokus, løbende vurdering af kredsløbet og endelig fokuskontrol, dvs. at infektionsfokus saneres eller om muligt dræneres [26]. De fleste anbefalinger i retningslinjerne er desværre baseret på evidens med lav kvalitet, hvorfor balancen mellem gavn og skade af interventionerne må vurderes for den enkelte patient.

## SAMMENFATNING

Sepsis er et betydeligt sundhedsproblem også i Danmark, men manglende diagnosekoderegistrering gør, at den samlede byrde ikke direkte kan estimeres. De indirekte estimater, der er baseret på danske og internationale data, viser, at sepsis er en af de hyppigste dødsårsager i Danmark, måske dør 15% af sepsis, og at sepsis resulterer i betydelig reduktion i overlevernes livskvalitet samt i mange genindlæggelser. Dette understøttes af, at WHO estimerer, at sepsis er den tredjehyppigste dødsårsag globalt. 2016-sepsisdefinitionen (sepsis-3) og især de kliniske kriterier er datadrevne og mere enkle end dem fra 1992, og der er udviklet et simpelt screeningsredskab til brug hos patienter, hvor man har mistanke om infektion.

Det er dog mindre sandsynligt, at de nye kriterier i sig selv vil medføre forbedret registrering af patienter med sepsis, men de er måske lettere at formidle og anvende klinisk, hvilket kan resultere i forbedret identifikation og dermed behandling af de inficerede patienter, som er mest syge.

Betydningen af sepsis-3-kriterierne for vores forståelse af epidemiologien, patofysiologien og evidensen for de interventioner, vi bruger ved sepsis, er endnu dårligt beskrevet. Overordnet bør myndighederne, sygehusejerne, videnskabelige selskaber og patientgrupper i fællesskab sætte fokus på sepsis for at øge erkendelsen og herigennem forbedre diagnostikken, behandlingen og rehabiliteringen af disse patienter, som er en af de sygeste grupper af patienter på de danske

hospitaller. WHO's fokus på sepsis vil formodentlig bidrage hertil.

## SUMMARY

Anders Perner, Annmarie Touborg Lassen, Jens Schierbeck, Merete Storgaard, Nanna Reiter & Thomas Benfield:

Disease burden and definition of sepsis in adults

Ugeskr Læger 2018;180:V09170685

Sepsis is the terminal event for most infectious diseases and is now defined as life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection. Sepsis is frequent, deathly and associated with high burden for patients, relatives and societies. Sepsis is underreported in diagnostic coding, making estimation difficult of the true burden of the disease in Denmark. It is likely, however, that sepsis contributes to 15% of all deaths in Denmark.

**KORRESPONDANCE:** Anders Perner. E-mail: Anders.Perner@regionh.dk

**ANTAGET:** 23. november 2017

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTE.DK:** 9. april 2018

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriften.dk

## LITTERATUR

1. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;385:117-71.
2. Seventieth World Health Assembly. Improving the prevention, diagnosis and clinical management of sepsis. [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA70/A70\\_R7-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA70/A70_R7-en.pdf) (6. dec 2017).
3. 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;20:864-74.
4. 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.
5. Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003;29:530-8.
6. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med* 2015;372:1629-38.
7. Mariansdatter SE, Eiset AH, Søgaard KK et al. Differences in reported sepsis incidence according to study design: a literature review. *BMC Med Res Methodol* 2016;16:137.
8. Henriksen DP, Laursen CB, Jensen TG et al. Incidence rate of community-acquired sepsis among hospitalized acute medical patients – a population-based survey. *Crit Care Med* 2015;43:13-21.
9. Henriksen DP, Pottegård A, Laursen CB et al. Intermediate-term and long-term mortality among acute medical patients hospitalized with community-acquired sepsis: a population-based study. *Eur J Emerg Med* 2017;24:404-10.
10. Liu V, Escobar GJ, Greene JD et al. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. *JAMA* 2014;312:90-2.
11. Prescott HC, Osterholzer JJ, Langa KM et al. Late mortality after sepsis: propensity matched cohort study. *BMJ* 2016;353:i2375.
12. Prescott HC, Langa KM, Iwashyna TJ. Readmission diagnoses after hospitalization for severe sepsis and other acute medical conditions. *JAMA* 2015;313:1055-7.
13. Perner A, Haase N, Winkel P et al. Long-term outcomes in patients with severe sepsis randomised to resuscitation with hydroxyethyl starch 130/0.42 or Ringer's acetate. *Intensive Care Med* 2014;40:927-34.
14. Wittbrodt P, Haase N, Butowska D et al. Quality of life and pruritus in patients with severe sepsis resuscitated with hydroxyethyl starch long-term follow-up of a randomised trial. *Crit Care* 2013;17:R58.
15. Nielsen SL, Pedersen C, Jensen TG et al. Decreasing incidence rates of bacteremia: a 9-year population-based study. *J Infect* 2014;69:51-9.
16. Beck MK, Jensen AB, Nielsen AB et al. Diagnosis trajectories of prior multi-morbidity predict sepsis mortality. *Sci Rep* 2016;6:36624.
17. Flach EM, Eriksen L, Koch MB et al. Sygdomsbyrden i Danmark – sygdomme. Sundhedsstyrelsen, 2015. [www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/~/media/00C6825B11BD46F9B064536C6E7DFBA0.ashx](http://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/~/media/00C6825B11BD46F9B064536C6E7DFBA0.ashx) (6. dec 2017).

18. 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.
19. Dansk Selskab for Infektionsmedicin. Guidelines og retningslinjer. [www.infmed.dk/guidelines](http://www.infmed.dk/guidelines) (6. dec 2017).
20. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E et al. Prognostic accuracy of sepsis-3 criteria for in-hospital mortality among patients with suspected infection presenting to the Emergency Department. *JAMA* 2017;317:301-8.
21. Williams JM, Greenslade JH, McKenzie JV et al. Systemic inflammatory response syndrome, quick sequential organ function assessment, and organ dysfunction: insights from a prospective database of ED patients with infection. *Chest* 2017;151:586-96.
22. Raith EP, Udy AA, Bailey M et al. Prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit. *JAMA* 2017;317:290-300.
23. Donnelly JP, Safford MM, Shapiro NI et al. Application of the Third International Consensus Definitions for Sepsis (Sepsis-3) Classification: a retrospective population-based cohort study. *Lancet Infect Dis* 2017;17:661-70.
24. Sterling SA, Puskarich MA, Glass AF et al. The impact of the sepsis-3 septic shock definition on previously defined septic shock patients. *Crit Care Med* 2017;45:1436-42.
25. Surviving Sepsis Campaign. [www.survivingsepsis.org](http://www.survivingsepsis.org) (6. dec 2017).
26. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W et al. Surviving sepsis campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;43:304-77.