



Retningslinjer for behandling av sepsis

ORIGINALARTIKKEL

ERIK REFSLAND KASPERSEN

E-post: e.r.kaspersen@studmed.uio.no

Det medisinske fakultet

Universitetet i Oslo

Han har bidratt med idé, analyse og tolkning av data, utforming og utarbeiding/revisjon av selve manuset og har godkjent innsendte manusversjon.

Erik Refsland Kaspersen (f. 1990) er medisinstudent.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

JOHAN RÆDER

Avdeling for anesthesiologi

Oslo universitetssykehus, Ullevål

og

Universitetet i Oslo

Han har bidratt med analyse og tolkning av data, utforming og utarbeiding/revisjon av selve manuset og har godkjent innsendte manusversjon.

Johan Ræder (f. 1954) er fagansvarlig overlege og professor II.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

VEGARD DAHL

Anestesiavdelingen

Akershus universitetssykehus

og

Universitetet i Oslo

Han har bidratt med idé, analyse og tolkning av data, utforming og utarbeiding/revisjon av selve manuset og har godkjent innsendte manusversjon.

Vegard Dahl (f. 1954) er avdelingssjef og professor II.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

BAKGRUNN

Det finnes internasjonale og nasjonale retningslinjer for behandling av sepsis. I tillegg har nesten alle norske sykehus utarbeidet egne retningslinjer for behandling av tilstanden.

Formålet med denne studien var å vurdere i hvilken grad de lokale retningslinjene stemmer overens med de nasjonale.

MATERIALE OG METODE

Alle offentlige norske sykehus med indremedisinsk akuttfunksjon ble kontaktet og forespurt om lokale retningslinjer for behandling av sepsis. De lokale retningslinjene ble sammenlignet med nasjonale retningslinjer.

RESULTATER

43 av 48 sykehus besvarte henvendelsen. 36 sykehus hadde lokale retningslinjer, ti av disse hadde retningslinjer utarbeidet ved et større sykehus. Syv sykehus oppga at de brukte nasjonale eller internasjonale retningslinjer direkte, fire av disse oppga at deres egne lokale retningslinjer var utdatert eller under revisjon. De lokale retningslinjene var i grove trekk samsvarende med de nasjonale, selv om flere hadde mindre ulikheter hva gjaldt antibiotikabehandling, væskebehandling, vasoaktive medikamenter og inotrope medikamenter.

FORTOLKNING

Majoriteten av norske sykehus hadde lokale retningslinjer for behandling av sepsis. De lokale retningslinjene samsvarte godt med de nasjonale, selv om det var forskjeller og uenigheter knyttet til enkelte aspekter ved behandlingen.

Sepsis er en systemisk reaksjon på en infeksjon, der pasienten blir allment påvirket og utvikler organdysfunksjon. Det er en relativt hyppig tilstand, med en insidens på ca. 0,5 per 1 000 per år (1). Sykehusdødeligheten ved sepsis er ca. 10 %, men ved septisk sjokk er den over 40 % (ramme 1) (2). Tidlig oppdagelse og behandling er viktig for å redusere mortaliteten, noe som understrekes i det offisielle norske pasientsikkerhetsprogrammet (3). Tidlig oppstart av antibiotikabehandling er av stor betydning for prognosen (4).

RAMME 1 SEPSIS. DET ER INTERNASJONAL KONSENSUS OM FØLGENDE DEFINISJONER (2). SOM VERKTØY FOR Å AVDEKKE ORGANDYSFUNKSJON KAN SEQUENTIAL ORGAN FAILURE ASSESSMENT (SOFA) BENYTTES¹

Sepsis: Livstruende organdysfunksjon¹ forårsaket av en dysregulert vertsrespons på en infeksjon

Septisk sjokk: Behov for vasopressor for å opprettholde et middelarteretrykk ≥ 65 mm Hg og serum-laktat ≥ 2 mmol/l uten at det foreligger hypovolemi

Det finnes både internasjonale (5) og nasjonale (6, 7) retningslinjer for behandling av sepsis. De nasjonale retningslinjene samsvarer i hovedsak godt med de internasjonale, selv om de internasjonale er noe mer detaljert (tab 1) (5-7). I tillegg er det ved nesten alle norske sykehus utarbeidet lokale retningslinjer. Den enkelte behandler kan dermed måtte forholde seg til retningslinjer fra forskjellige nivåer når han eller hun møter en alvorlig syk sepsispasient.

Tabell 1

Sammenligning av norske (6, 7) og internasjonale (5) retningslinjer for behandling av sepsis

| | Norske retningslinjer | Internasjonale retningslinjer |
|---------------------------------------|-----------------------|-------------------------------|
| Behandling av infeksjon | | |
| Sanering av infeksjonsfokus | + | + |
| Antibiotika | + | + |
| Behandling av organdysfunksjon | | |

| | Norske retningslinjer | Internasjonale retningslinjer |
|--|-----------------------|-------------------------------|
| Væskebehandling | + | + |
| Vasoaktive legemidler ¹ | + | + |
| Inotrope legemidler | + | + |
| Glukokortikoider | + | + |
| Blod/blodprodukter | + | + |
| Respirasjonsstøtte | + | + |
| Glukosekontroll | + | + |
| Bikarbonat ved acidose | + | + |
| Annen behandling | | |
| Forebygging av infeksjoner hos respiratorpasienter | - | + |
| Dyp venetrombose-profylakse | - | + |
| Stressulcusprofylakse | - | + |
| Ernæringsanbefalinger | - | + |

¹De internasjonale retningslinjene nevner adrenalin som et alternativt medikament, men dette er ikke nevnt i de norske

Siden sykdommen utvikler seg hurtig og er potensielt livstruende, vil rask og riktig diagnostikk og behandling kunne være avgjørende for utfallet. Implementering og etterfølgelse av retningslinjer har effekt på overlevelsen (8). Formålet med denne studien var å vurdere i hvilken grad de lokale retningslinjene stemte overens med de nasjonale.

Materiale og metode

De nasjonale retningslinjene som ble benyttet i studien var Sepsis-dokumentet i *Norsk legemiddelhåndbok* (6) og Helsedirektoratets *Nasjonalt faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus* (7). Det var stor grad av overenstemmelse mellom disse, men de legger hovedvekten på noe ulike elementer. Helsedirektoratets sepsiskapitler omhandler i all hovedsak antibiotikabruk, mens det i sepsisdokumentet i *Norsk legemiddelhåndbok* legges mest vekt på organstøttende behandling.

De lokale retningslinjene ble samlet inn ved å sende e-post til avdelingsoverlegen ved infeksjonsmedisinsk avdeling (eventuelt medisinsk avdeling) ved alle offentlige norske sykehus med indremedisinsk akuttfunksjon (n = 48). Aktuelle sykehus ble funnet gjennom et søk på «Oversikt over landets helseforetak» på regjeringens nettside (9).

Vi grupperte sykehusene i regionsykehus (det sykehuset i hver helseregion som er utpekt som hovedsykehus), akuttisykehus (sykehus som minst har akuttfunksjon i indremedisin, anestesilege i døgnvakt og planlagt kirurgi) og store akuttisykehus (opptaksområde på mer enn 60 000–80 000 innbyggere og bredt akutttilbud), jevnfør Nasjonal helse- og sykehusplan (10).

Det ble spurt om retningslinjer for både antibiotikabehandling og organstøttende behandling. Første forespørsel ble sendt 3.2.2016, og siste svar ble mottatt 6.9.2016.

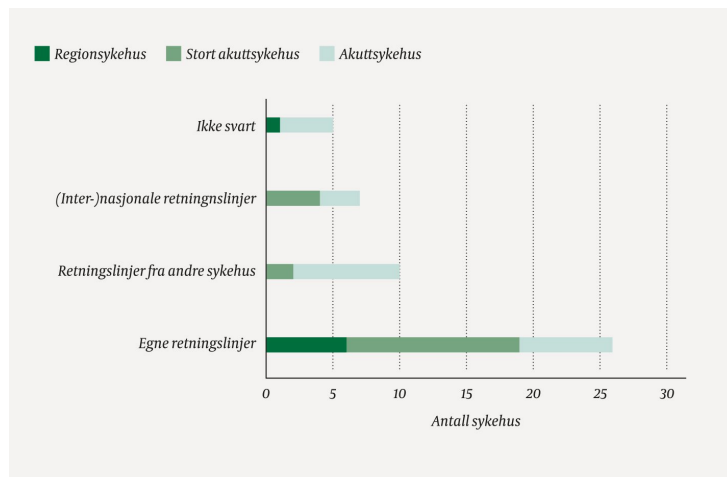
De lokale retningslinjene ble sammenlignet med de nasjonale, spesielt når det gjaldt valg av type medikament og dosering ved antibiotikabehandling, væskebehandling og valg av vasoaktive og inotrope medikamenter. Det ble særlig lagt vekt på førstelinjebehandlingen, og alle avvik fra de nasjonale retningslinjene ble notert. For antibiotikabehandling ble det også vurdert hvorvidt det ble tatt hensyn til mistenkt infeksjonsfokus ved oppstart.

Spørsmål knyttet til diagnostikk og logistikk ble ikke etterspurt eller vurdert i denne studien.

Resultater

Vi fikk svar fra 43 av 48 sykehus (89,6 %). Type og forekomst av lokale retningslinjer fordelte seg slik (fig 1): 26 sykehus (seks regionsykehus, 13 store akuttisykehus, syv akuttisykehus)

hadde egne lokale retningslinjer. Ti sykehus (to store akuttisykehus, åtte akuttisykehus) hadde lokale retningslinjer hentet fra større sykehus. Åtte av disse oppga at de i tillegg brukte Helsedirektoratets retningslinjer for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten.



Figur 1 Foretrukket retningslinje for sepsisbehandling ved norske sykehus. Store akuttisykehus har et oppfangsområde i størrelsesorden > 60 000–80 000 innbyggere

Fire sykehus (tre store akuttisykehus, ett akuttisykehus) hadde egne retningslinjer, men oppga at de ved tidspunktet for undersøkelsen heller brukte nasjonale/internasjonale retningslinjer, da deres egne var utdatert eller under revisjon. Tre sykehus (ett stort akuttisykehus, to akuttisykehus) hadde ikke lokale retningslinjer og oppga at de brukte nasjonale og internasjonale retningslinjer direkte.

De lokale retningslinjene samsvarte godt med de nasjonale, men var mindre detaljert. Det var også noen mindre innbyrdes forskjeller. For oppstart av antibiotikabehandling var det ved tre sykehus retningslinjer med en tilnærming mot mer bredspektrede midler. To av disse var riktignok lite konkrete, men anbefalingen var «bredspektret antibiotika i løpet av én time ved diagnose stilt på intensiv, sengepost eller akuttmottak». Den tredje retningslinjen anbefalte piperacillin/tazobaktam eller meropenem som førstevalg. De resterende retningslinjene var i overensstemmelse med de nasjonale, som anbefaler høydose penicillin i kombinasjon med gentamycin.

Alle retningslinjene anviste hensyn til antatt infeksjonsfokus eller mistenkt mikrobe, men var ikke like utfyllende som de nasjonale retningslinjene. Kun ett sykehus oppga at aminoglykosider var kontraindisert hos samtlige pasienter med sepsis og septisk sjokk.

Alle sykehusene hadde krystalloider som førstevalg ved væskebehandling, mens kun 20 sykehus nevnte kolloider som alternativ. Albumin er nevnt som alternativ i nasjonale retningslinjer. Tre store akuttisykehus nevnte hydroksyetylstivelse som et alternativ, noe som klart frarådes i nasjonale retningslinjer.

Det var også noen forskjeller vedrørende indikasjon for oppstart av væskebehandling, infusjonshastighet og total væskemengde. Ifølge nasjonale retningslinjer skal det gis 30 ml/kg væske til alle sepsispasienter i løpet av de første 60–120 minuttene, avhengig av klinisk respons. Ved respons (normalisering av blodtrykk, redusert hjerterefreknens og økt urinproduksjon) fortsetter man med den væskebehandlingen som er nødvendig for å holde stabil sirkulasjon.

I intensivavdelinger anbefales det å følge den videre væskebehandlingen med objektive mål på hjerteminuttvolum, lungearteriens kiletrykk eller intratorakalt blodvolum. De fleste lokale retningslinjene anbefalte en initial væskebolus på 20–35 ml/kg over de første 30–60 minuttene. Ved fortsatt hypotensjon etter dette ble det anbefalt oppstart med vasoaktive legemidler, i tillegg til fortsatt væskebehandling, med mål om sentralt venetrykk lik 8–12 mm Hg. Syv lokale retningslinjer beskrev at væskevolumer opp mot 10–12 l det første døgnet ofte er nødvendig. I kun fem av retningslinjene ble det understreket at behandlingen bare skal fortsette så lenge den gir en klinisk respons.

Ved bruk av noradrenalin som vasoaktivt medikament hadde 11 sykehus alternativer som ikke nevnes i nasjonale retningslinjer, nemlig adrenalin (11 sykehus), levosimendan (fire sykehus) og fenylefrin (to sykehus). De nasjonale retningslinjene anbefaler noradrenalin som førstevalg og dopamin og dobutamin som alternativer dersom det også er behov for inotropisk effekt.

Vasopressin anbefales hos pasienter med refraktært sjokk. 23 sykehus manglet alternativer som er beskrevet i de nasjonale retningslinjene, åtte av disse omtalte ikke vasopressin. Den største spredningen i bruk av vasoaktive medikamenter var knyttet til bruk av dopamin. Ett sykehus oppga dopamin som førstevalg, mens 20 sykehus hadde noradrenalin som førstevalg og dopamin som et alternativ. Fire av disse poengterte at dopamin kun skal benyttes hos selekterte pasienter. I ti retningslinjer var dopamin ikke nevnt, mens det i tre eksplisitt sto at medikamentet bør unngås.

Nasjonale retningslinjer nevner glukokortikoider som et alternativ ved vedvarende hypotensjon på tross av behandling med væske og vasopressor. Av de lokale retningslinjene var 28 i overensstemmelse med dette, mens det ikke var omtalt i de resterende.

Diskusjon

De fleste norske sykehus med indremedisinsk akuttfunksjon hadde lokale retningslinjer for behandling av sepsis, enten retningslinjer som var utarbeidet lokalt eller retningslinjer utarbeidet ved et større sykehus. Alle regionsykehusene det kom svar fra, hadde egenproduserte retningslinjer. Det var flest mindre akuttsykehus som benyttet retningslinjer utarbeidet ved andre sykehus.

De lokale retningslinjene stemte ganske godt overens med de nasjonale, selv om detaljnivået varierte. Noen uenigheter og forskjeller var det likevel, både hva gjaldt bruk av aminoglykosider, væskebehandling og bruk av vasopressor/inotrope medikamenter.

DIAGNOSTIKK

Formålet med denne studien var å undersøke retningslinjer for behandling av sepsis. Ved flere av sykehusene var imidlertid retningslinjene for diagnostikk og utredning av mulig sepsis inkorporert i retningslinjene for behandling. Retningslinjene, både nasjonalt og lokalt, inneholdt også viktige og gode anvisninger knyttet til logistikk, monitorering og spesifikk organstøttende behandling.

De nasjonale retningslinjene angir at diagnosen sepsis skal stilles dersom pasienten har en klinisk infeksjon og organdysfunksjon, og det anbefales å benytte SOFA-skåring i utredningen av organdysfunksjon (6). Det skal videre gjøres biokjemiske undersøkelser fra blodprøver (11). Mikrobiologisk diagnostikk er svært viktig, og man bør helst ha sikret materiale før oppstart av antimikrobiell behandling (dersom dette ikke fører til store forsinkelser, gjerne definert som mer enn 30–45 minutter). Det anbefales å ta to sett blodkulturer, urin til strimmeltest, mikroskopi og dyrking, ekspektorat til mikroskopi og dyrking, i tillegg til prøver fra mistenkt fokus, avhengig av kliniske symptomer og funn (12).

I 29 av de lokale retningslinjene var det full overensstemmelse med de nasjonale hva gjaldt mikrobiologisk diagnostikk. Fire sykehus hadde retningslinjer med mindre mangler, mens ti sykehus i sine retningslinjer ikke nevnte noe om utredning. Dette kan skyldes at enkelte sykehus hadde skilt ut retningslinjene for diagnostikk i et separat dokument, noe vi ikke etterspurte systematisk.

Kun seks sykehus brukte SOFA-skår i sin definisjon av sepsis (ramme 1). De resterende brukte de gamle SIRS-kriteriene (systemisk inflammatorisk respons-syndrom), noe som kan forklares med at vår spørreundersøkelse ble utført i en periode da den nåværende sepsisdefinisjonen var i ferd med å bli innført.

ANTIBIOTIKA

Det var stor overensstemmelse mellom nasjonale og lokale retningslinjer i valg av

antibiotika, selv om det ved tre sykehus var en tilnærming mot bruk av noe mer bredspektrede midler. I alle retningslinjene ble det tatt hensyn til antatt infeksjonsfokus og mikrobe.

Det knytter seg noe diskusjon til bruk av aminoglykosider ved sepsis. De lokale retningslinjene stemte, med ett unntak, godt overens med de nasjonale på dette punktet. Aminoglykosider (samt benzylpenicillin) ble anbefalt som standardregime, men det ble oppfordret til å vurdere dosetilpasninger ved nedsatt nyrefunksjon. Kun Rikshospitalet anbefalte å avstå fra bruk av aminoglykosider hos samtlige pasienter med sepsis og septisk sjokk, noe som ble begrunnet med økt risiko for nyresvikt.

Rikshospital-miljøet argumenterer for at aminoglykosider bør unngås hos sepsispasienter som generelt er ustabile hemodynamisk og/eller respiratorisk og/eller har nedsatt diurese (13). Dette underbygges med en systematisk oversikt i Cochrane Library (14), senere oppdatert (15), som viser at bruk av aminoglykosider ved sepsis ikke har signifikant bedre effekt enn annen antibakteriell terapi, men øker risikoen for nefrotoksisitet.

Motstemmene til dette i fagmiljøet viser til andre studier og argumenterer for at aminoglykosider har en positiv effekt på overlevelsen (16) og at forekomsten av akutt nyresvikt faktisk kan reduseres ved å gi initial behandling med minst én dose aminoglykosider hos pasienter med sepsis eller septisk sjokk (17). Det henvises også til at den eventuelle nyreaffeksjonen oftest er reversibel, og at det er flerdoseregimer som øker risikoen for nefrotoksisitet.

Uenigheten på dette punktet kan ses på bakgrunn av at forskjellige sykehus har forskjellige pasientpopulasjoner og dermed kan ha berettiget forskjellig tilnærming til førstevalg av antibiotika. Eksempelvis har trolig Rikshospitalet mange immunsupprimerte pasienter og pasienter som trenger langvarig respiratorbehandling, mens de fleste andre sykehus oftere mottar sepsispasienter med mindre sykdomsbelastning fra tidligere.

VÆSKEBEHANDLING

De siste ti årene har det skjedd en endring innen intensivmiljøene vedrørende væskebehandling av sepsispasienter. Fra tidligere å ha vært svært liberale er man nå mer restriktive, siden det har vist seg at overdreven væskebehandling kan gi økt mortalitet (18).

I en oversiktsartikkel fra 2016 (19) beskrives det at sannsynligvis under 40 % av hypotensive pasienter med sepsis eller septisk sjokk er «væskerespondere» (dvs. pasienter hvor slagvolumet øker 10–15 % etter et væskestøt på 250–500 ml eller etter «passive leg raising manoeuvre», PLR), og at de hemodynamiske effektene av væskebehandling, selv hos væskerespondere, er liten, kortvarig og sannsynligvis ikke signifikant.

Overdreven væskebehandling vil sannsynligvis ha negativ innvirkning på både mortalitet og morbiditet – av flere årsaker. En rask økning i kardielt fyllingstrykk kan gi diastolisk hjertesvikt. Videre kan man se ødeleggelse av endotelialt glykokalyks, med arteriell vasodilatasjon og ytterligere økt karpermeabilitet og vevsødem, i tillegg til den allerede økte karpermeabiliteten ved sepsis. Ødem i vitale organer øker generelt risikoen for organsvikt.

Nyere forskning anbefaler at kun væskerespondere bør få væskebehandling, og at responsiviteten bør vurderes før hver bolus (19). Ved initial væskebehandling bør man gi boluser på maksimalt 500 ml, inntil et maksimum på 20 ml/kg. Ved manglende effekt av den initiale væskebehandlingen (middelarterietrykk < 65 mm Hg) anbefales oppstart med noradrenalin (19).

Verken i nasjonale eller lokale retningslinjer er det anbefalt å vurdere væskeresponsiviteten før oppstart av væskebehandling. Det anbefalte væskevolumet var også større enn hva ny forskning tyder på er mest gunstig (19).

Bruk av sentralt venetrykk som indikator for væskebalanse er sterkt omdiskutert, både nasjonalt og internasjonalt. I litteraturen beskrives det at statiske indikatorer, slik som

sentralt venetrykk, har begrenset verdi, og at dynamiske indikatorer, slik som endring av slagvolum ved at pasientens ben blir løftet (PLR)/væsketøt, har vist seg bedre i vurderingen av væskerresponsivitet (5). Ekkokardiografi kan brukes for å vurdere hva slags hemodynamisk forstyrrelse som foreligger og hvilken behandling som er indisert samt monitorering av behandlingsrespons (20). Dette er foreløpig lite omtalt, både i lokale, nasjonale og internasjonale retningslinjer.

Nasjonale retningslinjer anbefaler krystalloider, vanligvis Ringer-acetat, som væskebehandling. Albumin kan vurderes. Hydroksyetylstivelse er kontraindisert på grunn av økt risiko for nyresvikt og død. De lokale retningslinjene stemte godt overens med dette, men tre store akuttstusykehus hadde hydroksyetylstivelse som et alternativ. Dette frarådes klart i både nasjonale og internasjonale retningslinjer samt i store internasjonale studier (21).

VASOAKTIVE LEGEMIDLER OG INOTROPE MEDIKAMENTER

Nasjonale retningslinjer anbefaler vasoaktive legemidler ved vedvarende sirkulasjonssvikt på tross av adekvat væskebehandling. Noradrenalin nevnes som førstevalg, dopamin og dobutamin som alternativer dersom det også er behov for inotropisk effekt. Det poengteres at dopamin er forbundet med flere komplikasjoner og økt mortalitet sammenlignet med noradrenalin. Vasopressin nevnes som et alternativ for pasienter med refraktært sjokk.

I de lokale retningslinjene var det en viss variasjon i hvilke medikamenter som var nevnt. Størst forskjell i anbefalinger var knyttet til bruken av dopamin, noe som nok kan forklares med at flere internasjonale studier oppfordrer til forsiktighet ved bruk av dette medikamentet.

I en metaanalyse fra 2012 (22) som inkluderte 11 studier (2 768 pasienter) sammenlignet man bruken av dopamin og noradrenalin hos pasienter med septisk sjokk. I de randomiserte studiene (1 408 pasienter) ble det vist økt mortalitetsrisiko ved bruk av dopamin (RR 1,12; 95 % KI 1,01–1,20, $p = 0,035$). To av disse studiene viste også økt arytmitendens ved bruk av medikamentet (RR 2,34; 95 % KI 1,46–3,77, $p = 0,001$).

Konklusjon

Det må stilles spørsmål ved nødvendigheten av lokale retningslinjer i sykehus som ikke har spesielle pasientpopulasjoner eller spesielle forhold knyttet til ressurser og/eller logistikk.

Siden det finnes gode nasjonale og internasjonale retningslinjer og utarbeiding av lokale retningslinjer både er ressurskrevende og krever regelmessig oppdatering, kan det argumenteres for at dette er lite fornuftig ressursbruk.

HOVEDBUDSKAP

De fleste sykehus hadde lokale retningslinjer for behandling av sepsis

Lokale og nasjonale retningslinjer var i stor grad samsvarende

Enkelte aspekter ved behandlingen er hyppig debattert og viste lokal variasjon

LITTERATUR:

1. Nygård ST, Langeland N, Flaatten HK et al. Aetiology, antimicrobial therapy and outcome of patients with community acquired severe sepsis: a prospective study in a Norwegian university hospital. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 121. [PubMed][CrossRef]
2. 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. [PubMed][CrossRef]

3. Tidlig oppdagelse av sepsis: Pasientsikkerhetsprogrammet I trygge hender. <http://www.pasientsikkerhetsprogrammet.no/om-oss/innsatsomr%C3%A5der/tidlig-oppdagelse-og-behandling-av-sepsis> (24.9.2017).
4. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med* 2017; 376: 2235 - 44. [PubMed][CrossRef]
5. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med* 2017; 45: 486 - 552. [PubMed][CrossRef]
6. Norsk legemiddelhåndbok. T1.10 Sepsis. <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/s%C3%B8ker/+%2Bsepsis/1780> (18.3.2017).
7. HelseDirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus. Sepsis. <https://helseDirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/seksjon?Tittel=sepsis-1116> (18.3.2017).
8. De Groot B, Struyk B, Najafi R et al. Inclusion of emergency department patients in early stages of sepsis in a quality improvement programme has the potential to improve survival: a prospective dual-centre study. *Emerg Med J* 2017; 34: 578 - 85. [PubMed][CrossRef]
9. Regjeringen. Oversikt over landets helseforetak. <http://www.regjeringen.no/no/tema/helse-og-omsorg/sykehus/innsikt/oversikt-over-landets-helseforetak/id485362> (18.3.2017).
10. Nasjonal helse- og sykehusplan. <https://www.regjeringen.no/no/tema/helse-og-omsorg/sykehus/nasjonal-helse-og-sykehusplan2/id2461509/>(15.12.2017).
11. Norsk legemiddelhåndbok. T1 Infeksjonssykdommer. Tabell 8 Aktuelle biokjemiske markører for inflammasjon og organfunksjon ved sepsis. <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/3203> (24.9.2017).
12. Norsk legemiddelhåndbok. T1 Infeksjonssykdommer. Tabell 9 Aktuelle mikrobiologiske prøver ved sepsis. <http://legemiddelhandboka.no/Terapi/3240> (24.9.2017).
13. Nordøy I, Laake JH. Uforsvarlige retningslinjer for antibiotikabruk i sykehus. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2013; 133: 1056. [PubMed][CrossRef]
14. Paul M, Silbiger I, Grozinsky S et al. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD003344. [PubMed]
15. Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S et al. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1: CD003344. [PubMed]
16. Haug JB, Berild D, Blomberg B et al. Aminoglykosider ved alvorlig sepsis. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2013; 133: 1553 - 4. [PubMed][CrossRef]
17. Skrede S, Nygård ST, Langeland N et al. Aminoglykosider kan redusere risiko. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2013; 133: 1554. [PubMed][CrossRef]
18. Marik PE, Linde-Zwirble WT, Bittner EA et al. Fluid administration in severe sepsis and septic shock, patterns and outcomes: an analysis of a large national database. *Intensive Care Med* 2017; 43: 625 - 32. [PubMed][CrossRef]
19. Marik P, Bellomo R. A rational approach to fluid therapy in sepsis. *Br J Anaesth* 2016; 116: 339 - 49. [PubMed][CrossRef]
20. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2014; 40: 1795 - 815. [PubMed][CrossRef]
21. Mutter TC, Ruth CA, Dart AB. Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 7: CD007594. [PubMed]
22. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H et al. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2012; 40: 725 - 30. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 19. februar 2018. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.17.0493

Mottatt 1.6.2017, første revisjon innsendt 18.10.2017, godkjent 8.1.2018.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no