

Saija Näse-Ståhlhammar

LL, anesthesiologian ja tehohoidon sekä lastentautien erikoislääkäri
HUS, Uusi lastensairaala
saija.nase-stahlhammar@hus.fi

**Tarja Salonen**

LL, erikoislääkäri
Tays, Teho-osasto
tarja.salonen@pirha.fi

**Heli Salmi**

Dos, anesthesiologian ja tehohoidon sekä lastentautien erikoislääkäri
HUS, Uusi lastensairaala
heli.salmi@hus.fi



Lapsen sepsis:

Uudet diagnostiset kriteerit 2024 ja hoitosuositus 2020

Sekä aikuisilla että lapsilla sepsis on infektion laukaisema elinlähtöihin johtava oireyhtymä, johon myös aikaisemmin terveet voivat sairastua ja kuolla. Ongelmana lapsen sepsiksen diagnostiikassa, hoidon aloituksessa ja tutkimustyössä on tähän asti ollut selkeiden diagnostisten kriteerien puute. Nyt kehitetyillä lapsen sepsiksen Phoenix-kriteereillä on mahdollista diagnosoida lapsen sepsis ja septien sokki kliinisin perustein, tunnistaa korkeimmassa kuolemanriskissä olevat lapset ja kohdentaa intensiivisin hoito ja tutkimustyö heihin.

Vuosittain yli 20 miljoonaa lasta sairastuu sepsikseen ja heistä yli 3 miljoonaa kuolee. Kuolemanriski on suurin sepsisessä sokissa (10–20 %) ja alueilla, joissa tehohoitoon ei ole mahdollisuutta (50 %) (1). Neljäsosalle selviytyjistä jää pysyvä vamma tai erilaisia tunne-elämän, kognitiivisen kyvyn ja toiminnanohjauksen ongelmia (2).

Vaikka suositellaan (3), että lapselle tulisi aloittaa antimikrobihoito sepsisessä shokissa alle tunnin kuluessa ja sepsiksessä alle kolmen tunnin kuluessa hoitoon hakeutumisesta, lasten sepsikselle tai sepsiselle sokille ei ole ollut kliiniseen käyttöön soveltuvia diagnostisia kriteereitä. Aikuismääritelmä ei ole käyttökelpoinen, koska viitearvot fysiologisille muuttujille ovat erilaiset, ja esimerkiksi laktaatin kertamittauksen kynnyksarvoa kuolleisuudelle ei ollut aiemmin osoitettu lapsilla.

Sepsiksen määritelmän historiaa

Vaikka sepsis terminä on ollut käytössä vuosisatoja, on sepsis, vaikea sepsis ja septinen sokki määritelty

vasta 1990-luvun alussa (4). Sepsis nähtiin tuolloin infektion laukaisemaksi yleistyneeksi tulehdusreaktioksi (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) ja jatkuvan vaikean sepsiksen kautta sepsiseen sokkiin. Vuonna 2001 Sepsis 2 -määritelmä muutti ajatusta enemmän elinlähtöihin ja näiden kriteereitä tarkennettiin erityisesti aikuisten ohjeissa (5). Tätä Sepsis 2 -määritelmää mukaillen lasten sepsiksen määritelmää laajennettiin elinlähtöiden suuntaan Pediatric Sepsis Consensus Conferencen (IPSCC) lausumassa, mutta selkeitä kliiniseen käyttöön soveltuvia elinlähtöiden kriteereitä ei onnistuttu tuolloin määrittelemään (6).

Vuonna 2016 Euroopan tehohoitoyhdistys (ESICM) ja Society of Critical Care Medicine (SCCM) julkaisivat aikuispotilaille Sepsis 3 -määritelmän, jonka mukaan sepsis on virus-, bakteri- tai sieni-infektion laukaisema epä-tarkoituksenmukainen elimistön reaktio, joka johtaa elinlähtöihin (7). Septinen sokki määriteltiin sepsiksen alaryhmäksi, jossa potilaan keskiverenpaine ei ole riittävä ja tarvitaan vasopressoria, tai laktaattitaso on yli 2 mmol/l neste-elvytyksen jälkeen. Aikuisilla luovuttiin

>>

tuolloin vaikeasti määriteltävistä ja hankalasti tulkittavista SIRS-kriteereistä toisin kuin lapsilla. Olennaista Sepsis 3 -määritelmässä oli, että sepsiksen ja sokin diagnoosi oli mahdollista tehdä kliinisin perustein, ilman laboratoriotuloksia (7).

Iso kehitysaskel lasten sepsiksen osalta otettiin vuonna 2020, kun Surviving Sepsis Campaign julkaisi lasten sepsiksen ja septisen sokin hoito-ohjeet (3). Aikuismääritelmää mukaillen sepsis määriteltiin infektioksi, joka aiheuttaa elinhäiriöitä, ja septinen sokki infektioksi, jonka yhteydessä verenpaine on matala neste-elvytyksestä huolimatta. Edelleen määritelmästä puuttuivat diagnostiset kriteerit, joiden määrittelemiseksi asetettiin työryhmä (The Society of Critical Care Medicine Pediatric Sepsis Definition Task Force). Tammi-kuussa 2024 tämä työryhmä on vihdoinkin julkaissut lasten sepsiksen ja septisen sokin diagnostiset kriteerit (8).

Miksi lapsen sepsis ja septinen sokki tarvitsevat selkeät määritelmät?

Toisin kuin aikuispotilaiden, lasten sepsiksen ja septisen sokin diagnostiset kriteerit ovat tähän vuoteen saakka olleet lähes kahdenkymmenen vuoden takaa. Vanhat kriteerit (6) olivat hankalasti tulkittavia ja niiden sensitiivisyys sekä spesifisyys tiedettiin heikoksi. SIRS-kriteereihin perustuva määritelmä ei tunnistanut suurimmassa kuolemanvaarassa olevia lapsia (9, 10) ja SIRS-kriteerien kliininen käyttö on ollut haastavaa ja epäyhtenäistä (11).

Nyt julkaistut lapsen sepsiksen ja septisen sokin kansainväliset diagnostiset kriteerit perustuvat yli kolmen miljoonan alle 18-vuotiaan potilaan aineistoon (12). Mukana on lapsia sekä korkean elintason maista että kehittyvistä maista. Tavoitteena on ollut luoda kansainvälisesti yhte-

nevät ympäri maailmaa sovellettavat lapsen sepsiksen ja septisen sokin kriteerit. Yksinkertaisesti määritettävien kriteereiden tärkein merkitys on:

1. **Identifioida kuolemanriskissä** olevat lapset helposti ja nopeasti
2. **Mahdollisuus rekrytoida** septiset ja septisessä sokissa olevat lapset kliinisiin tutkimuksiin kuten aikuispotilaatkin
3. **Erottaa tavanomaiset infektiopotilaat** (joita lasten päivystyspotilaista on suurin osa) ja välttää heidän ylihoitamistaan laajakirjoisella antimikrobihoidolla

Lapsen sepsiksen uudet Phoenix-kriteerit

Lapsen sepsiksen Phoenix-kriteereissä (8) huomioidaan neljän eri elinjärjestelmän häiriöt:

1. **Hengitys**, jota arvioidaan happeutumisen ja hengitystuen tarpeen perusteella.
2. **Verenkierto**, jota arvioidaan laktaattitason, keskiverenpaineen ja tarvittavien vasoaktiivien mukaan. Keskiverenpaineelle on määritetty iänmukaiset raja-arvot.
3. **Hyytyminen**, jota arvioidaan trombosyyttitason, INR-arvon ja fibriniin D-dimeerin perusteella.
4. **Tajunta/ neurologia**, jota arvioidaan Glasgow coma scale (GCS) –asteikolla ja pupillien perusteella.

Kustakin elinhäiriöstä annetaan pisteitä taulukon 1 mukaisesti. Kaksi pistettä oikeuttaa sepsisdiagnoosiin edellyttäen, että pisteet tulevat eri elinjärjestelmistä. Näin varmistetaan, ettei esimerkiksi pelkkä vaikea happeutumishäiriö tule diagnosoiduksi sepsiksenä.

Phoenix-kriteerien huomioimasta neljästä elinjärjestelmästä puuttuu kaksi SOFA-elinhäiriöluokituksesta tuttua elinhäiriötä, eli maksan ja munuaisten vajaatoiminta. Nämä eivät nyt tutkitussa laajassa lapsipotilasaineistossa lisänneet erottelukykyä verrattuna neljään kriteereihin sisällytettyyn elinhäiriöön (hengitys, verenkierto, hyytyminen ja neurologia). Toki lapsillakin sepsikseen voi liittyä munuaisten tai maksan vajaatoiminta, ja niitä tulee etsiä tehohoidon aikana hoidollisista syistä.

Lapsen septisen sokin uudet Phoenix-kriteerit

Septisessä sokissa vähintään toinen kahdesta pisteestä (taulukko 1) tulee verenkiertojärjes-

Lapsen sepsiksen Phoenix -kriteereissä huomioidaan neljän eri elinjärjestelmän häiriöt:

- | | |
|---|--|
| 1. Hengitys , jota arvioidaan happeutumisen ja hengitystuen tarpeen perusteella. | 3. Hyytyminen , jota arvioidaan trombosyyttitason, INR-arvon ja fibriniin D-dimeerin perusteella. |
| 2. Verenkierto , jota arvioidaan laktaattitason, keskiverenpaineen ja tarvittavien vasoaktiivien mukaan. Keskiverenpaineelle on määritetty iänmukaiset raja-arvot. | 4. Tajunta/ neurologia , jota arvioidaan Glasgow coma scale (GCS) –asteikolla ja pupillien perusteella. |

telmästä. Verenkiertojärjestelmän arvioinnissa huomioidaan keskiverenpaineso, laktaatti ja näiden saavuttamiseen tarvittavien vasoaktiivi-infuusioiden määrä.

Laktaatille on ensimmäistä kertaa määritelty kynnsarvot, kun se oli aiemmin lapsilla käsitettävä pelkkänä trendimuuttujana (3). Korkeampi kuolemanriski liittyy lapsilla vasta laktaatin arvoon > 5 mmol/l, ja korkein riski arvoon

> 11 mmol/l. Laktaatti voidaan mitata valtimosta tai laskimosta.

Lapsen sepsis ja septinen sokki voidaan diagnosoida kliinisin kriteerein

Lapsen sepsis ja septinen sokki voidaan aikuisen sepsiksen tapaan diagnosoida pelkästään kliinisin kriteerein. Phoenix kriteeristö (taulukko 1) >>

Phoenix Sepsis Score

| | 0 pistettä | 1 piste | 2 piste | 3 piste |
|---|--|--|--|---|
| Hengitys | | | | |
| | PaO ₂ :FiO ₂ ≥ 400 mmHg | PaO ₂ :FiO ₂ < 400 mmHg ja Hengitystuki (mikä tahansa) | PaO ₂ :FiO ₂ 100–200 ja Invasiivinen hengityskonehoito | PaO ₂ :FiO ₂ < 100 mmHg ja Invasiivinen hengityskonehoito |
| | TAI | TAI | TAI | TAI |
| | SpO ₂ :FiO ₂ ≥ 292 mmHg | SpO ₂ :FiO ₂ < 292 mmHg ja Hengitystuki | SpO ₂ :FiO ₂ 148–220 ja Invasiivinen hengityskonehoito | SpO ₂ :FiO ₂ < 148 mmHg ja Invasiivinen hengityskonehoito |
| Verenkierto (0–6 pistettä) | | | | |
| | | 1 piste jokaisesta, max 3 pistettä | 2 pistettä jokaisesta, max 6 pistettä | |
| | Ei vasoaktiiveja | 1 Vasoaktiivinen lääke | ≥ 2 Vasoaktiivista lääkettä | |
| | Laktaatti < 5 mmol /L | Laktaatti 5–10.9 mmol/L | Laktaatti ≥ 11 mmol/L | |
| Keskiverenpaine, iän mukaan mmHg | | | | |
| < 1 kk | > 30 | 17–30 | < 17 | |
| 1– 11 kk | > 38 | 25–38 | < 25 | |
| 1– < 2 v | > 43 | 31–43 | < 31 | |
| 2– < 5 v | > 44 | 32–44 | < 32 | |
| 5– < 12 v | > 48 | 36–48 | < 36 | |
| 12–17 v | > 51 | 38–51 | < 38 | |
| Koagulaatio (0–2 pistettä) | | | | |
| | | 1 piste jokaisesta, max 2 pistettä | | |
| | Trom > 100 E9/L | Trom < 100 E9/L | | |
| | INR ≤ 1,3 | INR > 1,3 | | |
| | D-dimeeri < 2 mg/L | D-dimeeri > 2 mg/L | | |
| | Fibrinogeeni > 100 mg/dL | Fibrinogeeni < 100 mg/dL | | |
| Neurologia | | | | |
| | Glasgow Coma Scale | Glasgow Coma Scale | | |
| | GCS > 10, pupillat reagoivat | GCS ≤ 10 | Ei pupillareaktioita | |
| Phoenix Sepsis -kriteerit | | | | |
| Sepsis | Infektioepäily ja Phoenix Sepsis Score ≥ 2 pistettä | | | |
| Septinen sokki | Sepsis, jossa ≥ 1 piste verenkierrosta | | | |

Taulukko 1. Phoenix-kriteerit lapsen sepsikselle ja septiselle sokille. Kaikkia taulukossa kuvattuja suureita ei tarvitse määrittää, esimerkiksi laktaatin sijaan voidaan käyttää keskiverenpaineso. Laktaatti voidaan määrittää laskimo- tai valtimonäytteestä.

| | |
|----------------------|---|
| Ennakoi | <p>Tee työpaikallasi oma protokolla lapsen sepsiksen hoidon aloituksesta</p> <ul style="list-style-type: none"> Tavoitteena antimikrobihoidon aloitus: 1 t (septinen sokki) tai 3 t (sepsis) |
| Arvioi | <p>Arvioi lapsen yleistila (ABCDE) ja mahdolliset elinhäiriöt</p> <ul style="list-style-type: none"> Infektio ja elinhäiriöitä: sepsis? Phoenix-kriteerit: happeutumisen, verenkierto, neurologia, hyytyminen |
| Aloita hoito | <p>Aloita sepsiksen hoito (tavoite: 1 t, jos sokki ja 3 t, jos sepsis)</p> <ul style="list-style-type: none"> Veriviljely ja laktaatti, ellei viivytetä hoitoa Antimikrobi (terveet yli 1 kk ikäiset Suomessa ► usein kefuroksiimi) |
| Hoida sokki | <p>Septisen sokin hoito</p> <ul style="list-style-type: none"> Nestetäyttö (kirkas, balansoitu, isotoninen) 10–20 ml/kg, ad x 2–3 Arvioi täytön vastetta kudospesuusioon, arvioi nestelastin merkkejä Arvioi sydämen supistuvuus Vasopressori (noradrenaliini; adrenaliini, jos alentunut supistuvuus) Refraktaarisessa sokissa hydrokortisoni, vasopressiini, ECMO |
| Oikea paikka? | <p>Täytyykö potilas siirtää?</p> <ul style="list-style-type: none"> Septinen lapsi aina teho- tai tehovalvontaosastolle Septinen sokki aina teho-osastolle Lähimmälle teho-osastolle vai lasten teho-osastolle (HUS, Tyks, OYS)? Onko odotettavissa tarvetta ECMO, CRRT ► HUS? Muista ECMO-nouto! |
| Jatkohoito | <p>Teho-osastolla</p> <ul style="list-style-type: none"> Toista systemaattista arviota, totea ja hoida elinhäiriöt Etsi ja saneeraa infektion fokus Hoitovasteen seuranta: elinhäiriöiden korjautuminen, laktaatin trendi, venasaturaatio Seuraa viljelyvastauksia, kohdenna antimikrobia Vältä verituotteita (Hb > 70, ei vuotoa), rutiinomaista ulkus- ja trombiopropyfylaksiaa, parenteraalista nutritiota noin ensimmäinen viikko |

Kuva 1. Lapsen sepsiksen ja septisen sokin tunnistaminen. Lapsia hoitavissa yksiköissä tulisi olla paikallisesti suunniteltu ja käytössä oleva työkalu huonokuntoisten lapsipotilaiden tunnistamisen ja seurannan suhteen. Mikäli sepsiksen tai septisen sokin kriteerit eivät täyty, tulee lasta arvioida systemaattisesti ja toistetusti.

osoittaa, ettei laboratoriotuloksia tarvitse odottaa lapsen diagnoosin asettamiseksi, silloin kun verenkiertovajaus, happeutumishäiriö tai tajunnan tason häiriö on vaikea. Hyytymisjärjestelmän arviointiin käytetään laboratoriotutkimuksia, ja verenkiertovajauksen arvioinnissa laktaatin määrittäminen antaa lisätukea diagnostiikalle.

Laktaatti on aina syytä määrittää, vaikka sepsiskriteerit täyttyisivät muutenkin, sillä absoluuttisen arvon lisäksi laktaatin trendi on tärkeä. Niillä lapsilla, joilla laktaatti ei normalistu 24 h kuluessa hoidon aloituksesta, on huonompi ennuste (13).

Phoenix-sepsiskriteerit eivät ole infektioptilaan seulontatutkimus

Phoenix-kriteerit on kehitetty laajassa aineistossa ennustamaan spesifisti lasten sepsiskuolleisuutta. Siten kyseessä eivät missään nimessä ole vaikeaa infektiota sairastavan lapsen turva- tai viite-rajat. Vaikka lapsi ei saisi jostain elinhäiriöstä Phoenix-pisteitä, tätä kuvaavan muuttujan arvo (esimerkiksi verenpaine, GCS) voi olla selvästi poikkeava; ja vaikka Phoenix-kriteerit eivät täytyisi, lapsella saattaa olla vaikea infektio tai muu kiireellistä hoitoa vaativa sairaus. Lasten sepsiksen ja septisen sokin tunnistaminen on tiivistetty kuvaan 1.

Kun Phoenix-kriteerit tulevat laajemmin tutkimuskäyttöön, samoja parametreja käyttäen opitaan luultavasti tunnistamaan sellaisia invasiivisiä infektioita, joissa sepsiksen ja septisen sokin kehittyminen on odotettavissa ja tehostettu seuranta tarpeen. Toistaiseksi Phoenix-kriteereitä ei kuitenkaan voi hyödyntää muuhun kuin sepsiksen diagnosoimiseen, korkeamman kuolemanriskin ennakointiin ja siten hoidon intensiteetin lisäämiseen.

Kuten aikuisillakin, infektiopotilasta arvioidessa elintoimintojen systemaattista ABCDE-arviota toistetaan tiheästi, kliinisten parametrien osalta esimerkiksi 30–60 minuutin välein. Länmukaisina lasten normaaliarvoina ABCDE-arvioissa voidaan käyttää esimerkiksi PEWS-asteikkoa huomioiden sen rajoitukset (validoitu vuodeosastopotilaille, trendimuuttujana soveltuu käyttöön muuallakin).

Lapsen sepsiksen ja septisen sokin hoidon aloitus ja linjat

Lapsen sepsiksen Surviving Sepsis Campaign 2020 mukaiset hoitolinjat (11) on tiivistetty kuvaan 2.

Antibiootin nopea aloitus liittyy parempaan ennusteeseen myös lapsilla: tunnin aloitusviive antibiootihoidossa liittyy 10–15 % korkeampaan kuolleisuuteen (14,15).

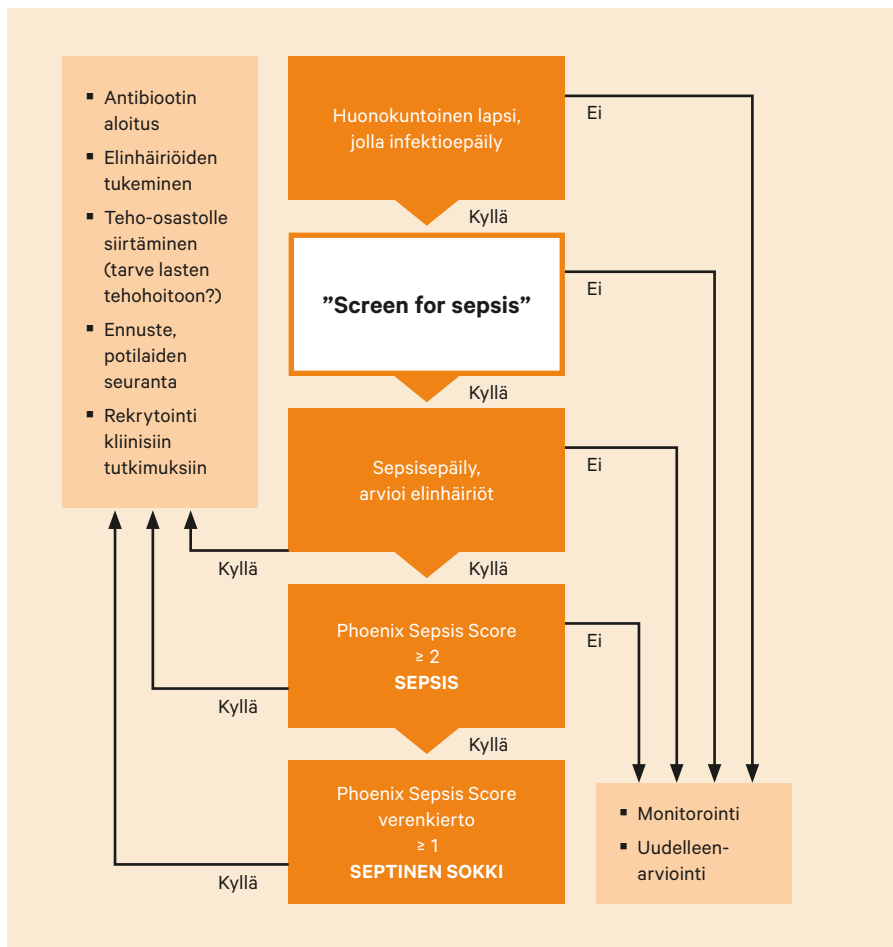
Septinen lapsi kuuluu hoitoon sellaiselle teho-tai tehovalvontaosastolle, jossa on osaamista sen ikäisen lapsen elinlähtöjen jatkuvaan tarkkailuun ja hoitoon. Erilaisten kehonulkoisten tukihoidojen kuten ECMOn (extracorporeal membrane oxygenation) ja munuaiskorvaushoidon tarve on muistettava myös lapsen sepsiksessä. Koska kehonulkoiset hoidot on keskitetty HUS Uuteen lastensairaalaan, oikeaa hoitopaikkaa kannattaa harkita heti kun lapsi on stabiloitu siirtokuntoon. Jos siirtokuntoon stabiloiminen ei ole mahdollista, on hyvä muistaa ECMO-noudon mahdollisuus.

Yhteenveto

Sepsis ja septinen sokki lisäävät merkittävästi lasten sairastavuutta ja kuolleisuutta. Lasten viitaaliarvot eri ikäryhmissä, immunitetin kehittyminen, sepsikselle altistavat tekijät ja ennuste eroavat aikuisista. Siksi on tärkeää, että lasten sepsikselle on nyt kansainvälisesti hyväksytyt helposti käyttöön otettavat kriteerit, jotka on validoitu isossa kansainvälisessä potilasmateriaalis-sa. Näillä kriteereillä on mahdollista tunnistaa korkeimman kuolleisuusriskin sepsispotilaat ja rekrytoida tulevaisuudessa myös lapsipotilaita klinisiin tutkimuksiin. Kaikissa lapsipotilaita hoitavissa yksiköissä tulisi maassamme olla paikallisesti hyväksytyt ja käytössä oleva sepsiksen tunnistamisen ja hoidon aloituksen työkalu. ■

Viitteet

- Rudd K, Johnson S, Agesa K, ym. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: Analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 2020; 395: 200–211.
- Zimmerman JJ, Banks R, Berg RA, ym. Life After Pediatric Sepsis Evaluation (LAPSE) Investigators. Critical illness factors associated with long term mortality and health-related quality of life morbidity following community-acquired pediatric septic shock. *Critical Care Med* 2020; 48:319–328.
- Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, ym. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med* 2020; 21: 52–106.
- American College of Chest Physicians, Society of Critical Care Medicine. 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: 864–874.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, ym. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250–1256.
- Goldstein B, Giroir B, Randolph A: International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 2–8
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, ym. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 801–10.



Kuva 2. Lapsen sepsiksen ja septisen sokin hoito. Todennäköisimmät patogeenit kattavan antimikrobihoidon aloitus tulisi toteuttaa 1 h (septinen sokki) – 3h (sepsis) kuluessa. Nestetäytönä lapselle annetaan 10–20 ml /kg balansoitua isotonista nestettä. Nestetäytön vastetta tulisi arvioida dynaamisesti. Septinen lapsi kuuluu seurantaan teho-osastolle. Laboratoriotutkimusten ottaminen ja valmistumisen odottaminen ei saa viivästyttää antimikrobihoidon aloittamista.

- Schlapbach LJ, Watson RS, Sorce LR, ym. International Consensus Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock. *JAMA* 2024; 331: 665–674.
- Scott HF, Deakne SJ, Woods JM, ym. The prevalence and diagnostic utility of systemic inflammatory response syndrome vital signs in a pediatric emergency department. *Acad Emerg Med* 2015; 22: 381–389.
- Schlapbach LJ, Straney L, Bellamo R, ym. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2018; 44: 179–188.
- Weiss SL, Fitzgerald JC, Maffei FA, ym. SPROUT Study Investigators and Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network. Discordant identification pediatric severe sepsis by research and clinical definitions in the SPROUT international point prevalence study. *Crit Care* 2015; 19: 325.
- Sanchez-Punto LN, Bennet TD, DeWitt PE ym. Development and Validation of the Phoenix Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock. *JAMA* 2024; 331: 675–686.
- Scott HF, Brou L, Deakne SJ, ym. Lactate clearance and normalization and prolonged organ dysfunction in pediatric sepsis. *J Pediatr* 2016; 170 (149–155): e1-4. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.11.071.
- Weiss SL, Fitzgerald JC, Balamuth F ym. Delayed antimicrobial therapy increases mortality and organ dysfunction duration in pediatric sepsis. *Crit Care Med* 2014; 42: 2409–2417
- Evans IVR, Phillips GS, Alpern ER ym. Association between the New York sepsis care mandate and in-hospital mortality for pediatric sepsis. *JAMA* 2018; 320: 358–367