



Surviving sepsis campaign: linee guida internazionali per la gestione della sepsi e dello shock settico 2021

Con endorsement



INDICE

<i>Surviving sepsis campaign: linee guida internazionali per la gestione della sepsi e dello shock settico 2021</i>	1
INDICE	2
AUTORI	5
INTRODUZIONE	7
RACCOMANDAZIONI	8
Screening e trattamento precoce.....	8
Screening per pazienti con sepsi e shock settico.....	8
Pressione arteriosa media	14
Ricovero in terapia intensive	15
Infezione Diagnosi di infezione	16
Biomarcatori per iniziare la terapia antibiotica	20
Scelta antimicrobica.....	22
Terapia antifungina.....	24
Terapia antivirale.....	25
Somministrazione di antibiotici	26
Farmacocinetica e farmacodinamica.....	27
Controllo della fonte	29
De-escalation degli antibiotici	30
Durata degli antibiotici.....	32
Gestione emodinamica. Gestione dei liquidi	35
Agenti vasoattivi.....	39
Inotropi	44
Monitoraggio e accesso intravenoso.....	46
Bilancio dei liquidi.....	48
Ventilazione Obiettivi di ossigenazione.....	50
Ossigenoterapia nasale ad alto flusso	51
Ventilazione non invasiva.....	52
Ventilazione protettiva nella sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS)	53
Manovre di reclutamento	57

Ventilazione prona.....	58
Agenti bloccanti neuromuscolari	59
Ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO).....	59
Terapie supplementary- Corticosteroidi.....	60
Purificazione del sangue.....	61
Obiettivi della trasfusione di globuli rossi (RBC)	62
Immunoglobuline.....	64
Profilassi per l'ulcera da stress	64
Profilassi per il tromboembolismo venoso (TEV)	65
Terapia renale sostitutiva.....	67
Controllo del glucosio.....	68
Vitamina C.....	70
Terapia con bicarbonato	71
Nutrizione.....	72
Outcome a lungo termine e obiettivi di cura	73
Obiettivi di cura	74
Cure palliative.....	76
Gruppi di sostegno tra pari.....	78
Transizioni di cura	79
Screening per supporto economico o sociale	80
Informazioni sulla sepsi per pazienti e famiglie	81
Processo decisionale condiviso.....	82
Terapia cognitiva	85
Follow-up post-dimissione	86
Informazioni aggiuntive.....	88
Ringraziamenti.....	88
Approvazioni	88
Governance della Surviving Sepsis Campaign	88
Dichiarazioni Conflitto di interessi.....	88
Bibliografia	91
Metodologia	119
Ambito di applicazione delle linee guida	119
Definizioni	119

Storia delle linee guida.....	119
Sponsorizzazione.....	120
Selezione e organizzazione dei membri del Comitato	120
Sviluppo delle domande	121
Priorità degli outcome.....	121
Ricerca nella letteratura	122
Selezione degli studi ed estrazione dei dati.....	122
Analisi	123
Qualità delle evidenze e classificazione delle raccomandazioni.....	124
Formulazione della raccomandazione	124
Nelle nostre dichiarazioni di pratica.....	125
Processo di votazione.....	125
<i>Analisi delle evidenze</i>	<i>125</i>
<i>Stringhe di ricerca.....</i>	<i>126</i>

Ringraziamenti SIAARTI.

Per la revisione della traduzione si ringrazia il Prof. Simone Piva, Dipartimento di Specialità Mediche e Chirurgiche, Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica, Università degli studi di Brescia, Brescia; Dipartimento di Emergenza, Ospedale Universitario Spedali Civili, Brescia, Italia;

AUTORI

Laura Evans^{1*}, Andrew Rhodes², Waleed Alhazzani³, Massimo Antonelli⁴, Craig M. Coopersmith⁵, Craig French⁶, Flávia R. Machado⁷, Lauralyn Mcintyre⁸, Marlies Ostermann⁹, Hallie C. Prescott¹⁰, Christa Schorr¹¹, Steven Simpson¹², W. Joost Wiersinga¹³, Fayez Alshamsi¹⁴, Derek C. Angus¹⁵, Yaseen Arabi¹⁶, Luciano Azevedo¹⁷, Richard Beale⁹, Gregory Beilman¹⁸, Emilie Belley-Cote¹⁹, Lisa Burry²⁰, Maurizio Cecconi^{21,22}, John Centofanti²³, Angel Coz Yataco²⁴, Jan De Waele²⁵, R. Phillip Dellinger¹¹, Kent Doi²⁶, Bin Du²⁷, Elisa Estenssoro²⁸, Ricard Ferrer²⁹, Charles Gomersall³⁰, Carol Hodgson³¹, Morten Hylander Møller³², Theodore Iwashyna³³, Shevin Jacob³⁴, Ruth Kleinpell³⁵, Michael Klompas^{36,37}, Younsuck Koh³⁸, Anand Kumar³⁹, Arthur Kwizera⁴⁰, Suzana Lobo⁴¹, Henry Masur⁴², Steven McGloughlin⁴³, Sangeeta Mehta⁴⁴, Yatin Mehta⁴⁵, Mervyn Mer⁴⁶, Mark Nunnally⁴⁷, Simon Oczkowski³, Tiffany Osborn⁴⁸, Elizabeth Papatheanassoglou⁴⁹, Anders Perner⁵⁰, Michael Puskarich⁵¹, Jason Roberts^{52,53,54,55}, William Schweickert⁵⁶, Maureen Seckel⁵⁷, Jonathan Sevransky⁵, Charles L. Sprung^{58,59}, Tobias Welte⁶⁰, Janice Zimmerman⁶¹ and Mitchell Levy⁶²

¹Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, University of Washington, Seattle, WA, USA.

²Adult Critical Care, St George's University Hospitals NHS Foundation Trust & St George's University of London, Londra, Regno Unito. ³Department of Health Research Methods, Evidence, and Impact, McMaster University, Hamilton, ON, Canada. ⁴Dipartimento di Scienze dell'Emergenza, Anestesiologiche e della Rianimazione, Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma, Italia. ⁵Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, USA. ⁶Western Health, Melbourne, Australia. ⁷Anesthesiology, Pain and Intensive Care Department, Federal University of São Paulo, Hospital of São Paulo, San Paolo, Brasile. ⁸Ottawa Hospital, Ottawa, ON, Canada. ⁹Guy's & St Thomas' Hospital, Londra, Inghilterra, Regno Unito. ¹⁰University of Michigan and VA Center for Clinical Management Research, Ann Arbor, MI, USA. ¹¹Cooper Health System, Camden, NJ, USA. ¹²University of Kansas Medical Center, Kansas City, KS, USA. ¹³ESCMID Study Group for Bloodstream Infections, Endocarditis and Sepsis, Division of Infectious Diseases, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam, Paesi Bassi. ¹⁴Department of Internal Medicine, College of Medicine and Health Sciences, Emirates University, Al Ain, Emirati Arabi Uniti. ¹⁵University of Pittsburgh Critical Care Medicine CRISMA Laboratory, Pittsburgh, PA, USA. ¹⁶Intensive Care Department, Ministry of National Guard Health Affairs, King Abdullah International Medical Research Center, King Saud Bin Abdulaziz University for Health Sciences, Riyadh, Arabia Saudita. ¹⁷School of Medicine, University of Sao Paulo, San Paolo, Brasile. ¹⁸University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA. ¹⁹Population Health Research Institute, Hamilton, ON, Canada. ²⁰Mount Sinai Hospital & University of Toronto (Leslie Dan Faculty of Pharmacy), Toronto, ON, Canada. ²¹Dipartimento di Scienze Biomediche, Humanitas University Pieve Emanuele, Milano, Italia. ²²Dipartimento di Anestesia e Terapie Intensive, IRCCS Istituto Clinico Humanitas, Rozzano, Milano, Italia. ²³Department of Anesthesia, McMaster University, Hamilton, ON, Canada. ²⁴Lexington Veterans Affairs Medical Center/University of Kentucky College of Medicine, Lexington, KY, USA. ²⁵Ghent University Hospital, Gand, Belgio. ²⁶Università Imperiale di Tokyo, Tokyo, Giappone. ²⁷Medical ICU, Peking Union Medical College Hospital, Pechino, Cina. ²⁸Hospital Interzonal de Agudos San Martin de La Plata, Buenos Aires, Argentina. ²⁹Intensive Care Department, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Barcellona, Spagna. ³⁰Ospedale Principe di Galles, Hong Kong, Cina. ³¹Australian and New Zealand Intensive Care Research Centre, Monash University, Melbourne, VIC, Australia. ³²Department of Intensive Care 4131, Copenhagen University Hospital Rigshospitalet, Copenhagen, Danimarca. ³³University of Michigan Health System, Ann Arbor, MI, USA. ³⁴Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool, Regno Unito. ³⁵Vanderbilt University, Nashville, TN,



USA. ³⁶Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA. ³⁷Department of Population Medicine, Harvard Medical School, and Harvard Pilgrim Health Care Institute, Boston, MA, USA. ³⁸ASAN Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Corea del Sud. ³⁹University of Manitoba, Winnipeg, MB, Canada. ⁴⁰Makerere University College of Health Sciences, Kampala, Uganda. ⁴¹Intensive Care Division, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, San Paolo, Brasile. ⁴²Critical Care Medicine Department, NIH Clinical Center, Bethesda, MD, USA. ⁴³Alfred Health, Melbourne, Australia. ⁴⁴Mount Sinai Hospital, Toronto, ON, Canada. ⁴⁵Medanta the Medicity, Gurugram, Haryana, India. ⁴⁶Charlotte Maxeke Johannesburg Academic Hospital and Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand, Johannesburg, Sudafrica. ⁴⁷New York University School of Medicine, New York, NY, USA. ⁴⁸Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA. ⁴⁹Faculty of Nursing, University of Alberta, Edmonton, AB, Canada. ⁵⁰Rigshospitalet, Copenhagen, Danimarca. ⁵¹University of Minnesota/Hennepin County Medical Center, Minneapolis, MN, USA. ⁵²Faculty of Medicine, University of Queensland Centre for Clinical Research, The University of Queensland, Brisbane, Australia. ⁵³Department of Pharmacy, Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Australia. ⁵⁴Department of Intensive Care Medicine, Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Australia. ⁵⁵Division of Anaesthesiology Critical Care Emergency and Pain Medicine, Nîmes University Hospital, Università di Montpellier, Nîmes, Francia. ⁵⁶Università della Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA. ⁵⁷ChristianaCare, Newark, DE, USA. ⁵⁸Facoltà di medicina, Università Ebraica di Gerusalemme, Gerusalemme, Israele. ⁵⁹Department of Anesthesiology, Critical Care and Pain Medicine, Centro Medico Hadassah, Gerusalemme, Israele. ⁶⁰Medizinische Hochschule Centro tedesco per la ricerca polmonare (DZL), Hannover, Germania. ⁶¹World Federation of Intensive and Critical Care, Bruxelles, Belgio. ⁶²Warren Alpert School of Medicine at Brown University, Providence, Rhode Island & Rhode Island Hospital, Providence, RI, USA.

INTRODUZIONE

La sepsi è una disfunzione d'organo pericolosa per la vita che si verifica quando vi è una risposta sregolata dell'organismo a un'infezione [1]. La sepsi e lo shock settico sono problemi sanitari importanti, che colpiscono milioni di persone in tutto il mondo ogni anno e causano la morte tra un individuo su tre e uno su sei [2–4].¹ L'identificazione precoce e la gestione corretta nelle primissime ore successive allo sviluppo della sepsi permettono di ottenere risultati migliori.

Le raccomandazioni contenute nel presente documento hanno lo scopo di fornire una guida per i medici che si occupano di pazienti adulti con sepsi o shock settico in ambiente ospedaliero.

¹ I riferimenti 5-24 sono riportati nel materiale integrativo elettronico “Metodologia”, accessibile online all'indirizzo <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>.

RACCOMANDAZIONI

Le raccomandazioni di queste linee guida non possono sostituire la capacità decisionale del medico di fronte alla unicità del paziente. Le presenti linee guida riflettono la buona pratica (tabella 1).

Screening e trattamento precoce

Screening per pazienti con sepsi e shock settico

1. Per gli ospedali e i sistemi sanitari, raccomandiamo di utilizzare un programma di miglioramento delle prestazioni per la sepsi, compreso lo screening della sepsi per i pazienti affetti da malattie acute e ad alto rischio e le procedure operative standard per il trattamento

Raccomandazione forte, qualità moderata di evidenze per lo screening

Raccomandazione forte, evidenze di qualità molto bassa per lo standard operativo

I programmi di miglioramento delle prestazioni della sepsi consistono generalmente in screening della sepsi, formazione, misurazione delle prestazioni del sepsis bundle, risultati relativi ai pazienti e azioni per le opportunità identificate [25, 26]. Nonostante alcune incongruenze, una metanalisi di 50 studi osservazionali sull'effetto dei programmi di miglioramento delle prestazioni ha mostrato che questi programmi erano associati a una migliore aderenza ai sepsis bundle insieme a una riduzione della mortalità (OR 0,66; 95% CI 0,61-0,72) nei pazienti affetti da sepsi e shock settico [27]. Le componenti specifiche del miglioramento delle prestazioni non sembrano essere importanti quanto la presenza di un programma che include screening e metriche della sepsi.

Gli strumenti di screening della sepsi sono progettati per promuovere l'identificazione precoce della sepsi e consistono in metodi manuali o nell'uso automatizzato della cartella clinica elettronica (EHR). L'accuratezza della diagnosi di questi strumenti è molto variabile e la maggior parte ha valori predittivi scarsi, anche se l'uso di alcuni è stato associato a miglioramenti nei processi di cura. [28–31]. Per lo screening della sepsi vengono utilizzati una varietà di variabili e strumenti clinici, come i criteri della sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS), i segni vitali, i segni di infezione, i criteri Quick Sequential Organ Failure Score (qSOFA) o Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), National

Early Warning Score (NEWS) o Modified Early Warning Score (MEWS) [26, 32]. Il machine learning può migliorare le prestazioni degli strumenti di screening, e in una metanalisi di 42.623 pazienti da sette studi per la previsione della sepsi acquisita in ospedale la pooled area under the receiving-operating curve (SAUROC) (0,89; 95% CI 0,86-0,92); sensibilità (81%; 95% CI 80-81), e specificità (72%; 95% CI 72-72) era maggiore usando il machine learning rispetto al SAUROC per gli strumenti di screening tradizionali come SIRS (0,70), MEWS (0,50) e SOFA (0,78) [32].

Gli strumenti di screening possono essere destinati a soggetti che si trovano in diversi reparti, come i reparti di degenza, pronto soccorso i reparti di terapia intensiva (TI). [28–30, 32]. Un'analisi collettiva di tre RCT non ha dimostrato un beneficio in termini di mortalità dello screening attivo (RR 0,90; 95% CI 0,51-1,58) [33–35]. Tuttavia, sebbene ci sia un'ampia variazione nella sensibilità e specificità degli strumenti di screening della sepsi, costituiscono una componente importante per l'identificazione precoce della sepsi in modo da intervenire tempestivamente.

Le procedure operative standard sono un insieme di pratiche che specificano una risposta preferibile in relazione a specifiche circostanze cliniche [36]. Le procedure operative standard per la sepsi, inizialmente specificate come Early Goal Directed Therapy, sono diventate “cure abituali” che includono un approccio standard con componenti del sepsis bundle, identificazione precoce, lattato, colture, antibiotici e fluidi. [37]. Un ampio studio ha esaminato l'associazione tra l'implementazione dei protocolli relativi alla sepsi imposti dallo stato, la conformità e la mortalità. Uno studio di coorte retrospettivo su 1.012.410 ricoveri per sepsi in 509 ospedali degli Stati Uniti ha esaminato la mortalità prima (27 mesi) e dopo (30 mesi) l'implementazione dei regolamenti sulla sepsi dello stato di New York, con una popolazione di controllo concomitante di altri 4 stati [38]. In questa serie temporale comparativa interrotta, la mortalità era inferiore negli ospedali con maggiore conformità ai sepsis bundle.

I Paesi con risorse minori potrebbero riscontrare un effetto diverso. Una metanalisi di 2 RCT condotta nell'Africa subsahariana ha evidenziato una mortalità maggiore (RR 1,26; 95% CI 1,00-1,58) con le procedure operative standard rispetto alle cure abituali, mentre era diminuita in uno studio osservazionale (Hazard Ratio aggiustato [HR]; 95% CI 0,55-0,98) [39].

2. Raccomandiamo di evitare l'utilizzo di qSOFA rispetto a SIRS, NEWS o MEWS come singolo strumento di screening per la sepsi o lo shock settico

Raccomandazione forte, evidenze di qualità moderata

Il qSOFA utilizza 3 variabili per prevedere la morte e la permanenza prolungata in TI in pazienti con sepsi accertata o sospetta: Glasgow Coma Score < 15, frequenza respiratoria ≥ 22 respiri/min e

pressione sanguigna sistolica ≤ 100 mmHg. Quando due di queste variabili sono presenti contemporaneamente, il paziente è considerato qSOFA positivo. L'analisi dei dati utilizzata per supportare le raccomandazioni del 3° Consensus internazionale sulle definizioni di sepsi ha identificato il qSOFA come un predittore di esito negativo nei pazienti con infezione accertata o sospetta, ma non è stata eseguita nessuna analisi per supportarne l'utilizzo come strumento di screening [5]. Da allora, numerosi studi hanno esaminato il potenziale uso del qSOFA come strumento di screening per la sepsi [40–42]. I risultati relativi all'utilità sono stati contraddittori. Gli studi hanno dimostrato che il qSOFA è più specifico ma meno sensibile rispetto alla presenza di due dei quattro criteri SIRS per l'identificazione precoce della disfunzione d'organo indotta dall'infezione [40–43]. Né SIRS né qSOFA sono strumenti di screening ideali per la sepsi e il professionista deve comprendere i limiti di ciascun paziente. Nello studio originale, infatti, gli autori hanno scoperto che solo il 24% dei pazienti aveva un punteggio qSOFA pari a 2 o 3, ma tali pazienti rendevano conto del 70% degli esiti sfavorevoli [5]. Risultati simili sono stati trovati anche nel confronto con il National Early warning Score (NEWS) e il Modified Early warning Score (MEWS) [44]. La presenza di un qSOFA positivo dovrebbe allertare il medico circa la possibile presenza di sepsi, ma, data la scarsa sensibilità del qSOFA, il panel ha formulato una forte raccomandazione contro il suo utilizzo come unico strumento di screening.

3. Per gli adulti con sospetto di sepsi, suggeriamo di misurare il lattato nel sangue

Raccomandazione debole, evidenze di bassa qualità

L'associazione del livello di lattato con la mortalità nei pazienti con sospetta infezione e sepsi è ben nota [45, 46]. Il suo uso è attualmente raccomandato come parte del sepsis bundle SSC Hour-1 per i pazienti con sepsi [47, 48], e un lattato elevato è parte della definizione di shock settico di Sepsis-3 [49]. Inoltre, l'utilizzo del lattato è stato suggerito per lo screening della presenza di sepsi tra i pazienti adulti indifferenziati con sospetto clinico (ma non confermato) di sepsi. Diversi studi hanno valutato l'uso del lattato in questo contesto [50–52].

I cutoff del lattato che determinano un livello elevato variavano da 1,6 a 2,5 mmol/L, anche se le caratteristiche diagnostiche erano simili indipendentemente dal cutoff. Le sensibilità variano dal 66 all'83%, con specificità che vanno dall'80 all'85%. I rapporti di verosimiglianza positivi e negativi raggruppati dai tre studi sono rispettivamente 4,75 e 0,29. Gli studi hanno mostrato un'associazione tra l'uso di misurazioni del lattato al momento della presentazione e la riduzione della mortalità; tuttavia, i risultati sono incoerenti [53]. In sintesi, la presenza di un livello di lattato elevato o normale aumenta o diminuisce significativamente la probabilità di una diagnosi finale di sepsi in pazienti con

sospetta sepsi. Tuttavia, il lattato da solo non è né sensibile né specifico abbastanza per confermare o escludere la diagnosi. Il test del lattato potrebbe non essere facilmente disponibile in molti contesti con risorse limitate [54–61]. Pertanto, abbiamo formulato una raccomandazione debole a favore dell'uso del lattato sierico come test aggiuntivo per modificare la probabilità pre-test di sepsi in pazienti con sepsi sospetta ma non confermata.

4. La sepsi e lo shock settico sono emergenze mediche e raccomandiamo di iniziare immediatamente il trattamento e la rianimazione.

Indicazione di buona pratica.

5. Per i pazienti con ipoperfusione indotta da sepsi o shock settico suggeriamo di somministrare almeno 30 mL/kg di liquido cristalloide per via intravenosa entro le prime 3 ore di rianimazione.

Raccomandazione debole, evidenze di bassa qualità.

6. Per gli adulti con sepsi o shock settico, suggeriamo di adottare misure dinamiche per guidare la rianimazione con liquidi, rispetto all'esame fisico o ai soli parametri statici.

Raccomandazione debole, evidenze di qualità molto bassa.

Osservazioni

I parametri dinamici includono la risposta a un sollevamento passivo degli arti inferiori o a un bolo di fluido, utilizzando lo stroke volume (SV), la stroke volume variation (SVV), la pulse pressure variation (PPV), o l'ecocardiografia, se disponibile.

7. Per gli adulti con sepsi o shock settico, suggeriamo di guidare la rianimazione per diminuire il lattato sierico nei pazienti con un livello elevato di lattato, piuttosto che non usare il lattato sierico.

Raccomandazione debole, evidenze di bassa qualità.

Osservazioni

Durante la rianimazione acuta, il livello di lattato sierico deve essere interpretato considerando il contesto clinico e altre cause di lattato elevato.

8. Per gli adulti con shock settico, suggeriamo di utilizzare il tempo di riempimento capillare per guidare la rianimazione come aggiunta ad altre misure di perfusione.

Raccomandazione debole, evidenze di bassa qualità.

La rianimazione con liquidi tempestiva ed efficace è cruciale per la stabilizzazione dell'ipoperfusione tissutale indotta dalla sepsi e dallo shock settico. Le linee guida esistenti raccomandano di iniziare la rianimazione appropriata immediatamente dopo il riconoscimento della sepsi o dello shock settico e di avere una soglia bassa che consenta di iniziarla in quei pazienti in cui la sepsi non è accertata ma è sospetta. Anche se l'evidenza deriva da studi osservazionali, questa raccomandazione è considerata una buona pratica e non esistono nuovi dati che suggeriscano la necessità di un cambiamento.

Le linee guida SSC del 2016 raccomandavano di utilizzare un minimo di 30 ml/kg (peso corporeo ideale) di cristalloidi per via intravenosa nella rianimazione iniziale con fluidi. Questo volume fisso di rianimazione iniziale era basato su evidenze osservazionali [62]. Non esistono studi di intervento prospettici che confrontano volumi diversi per la rianimazione iniziale in caso di sepsi o shock settico. Un'analisi retrospettiva di adulti presentatisi al pronto soccorso con sepsi o shock settico ha mostrato che la mancata somministrazione di 30 ml/kg di terapia con liquidi cristalloidi entro 3 ore dall'inizio della sepsi era associata a un aumento delle probabilità di mortalità in ospedale, a una risoluzione ritardata dell'ipotensione e a una maggiore durata della degenza in terapia intensiva, indipendentemente dalle comorbidità, tra cui malattia renale allo stadio terminale e insufficienza cardiaca [63]. Anche negli studi PROCESS [64], ARISE [65] e PROMISE [66], il volume medio di liquidi ricevuto prima della randomizzazione rientrava nell'intervallo di 30 ml/kg, suggerendo che questo volume di liquidi è stato adottato nella pratica clinica di routine [67].

La maggior parte dei pazienti richiede una somministrazione continua di liquidi dopo la rianimazione iniziale. Tale somministrazione deve essere bilanciata con il rischio di accumulo di liquidi e i potenziali danni associati al sovraccarico di liquidi, in particolare la ventilazione prolungata, la progressione dell'insufficienza renale acuta (AKI) e l'aumento della mortalità. Uno dei principi più importanti della gestione dei pazienti settici complessi è la necessità di una dettagliata valutazione iniziale e di una continua rivalutazione della risposta al trattamento. Per evitare un eccesso o un difetto di rianimazione, la somministrazione di liquidi oltre la rianimazione iniziale dovrebbe essere guidata da un'attenta valutazione dello stato del volume intravascolare e della perfusione degli organi. La frequenza cardiaca, la pressione venosa centrale (PVC) e la pressione sanguigna sistolica da sole sono scarsi indicatori dello stato di riempimento volemico. Le misure dinamiche hanno dimostrato una migliore accuratezza diagnostica nel predire la risposta ai liquidi rispetto alle tecniche statiche. Le

misure dinamiche includono il sollevamento passivo degli arti inferiori combinato con la misurazione della gittata cardiaca (GC), le variazioni dello stroke volume (SV) durante un fluid challenge, la pressione sistolica o la pulse pressure, e gli aumenti di SV in risposta alle variazioni della pressione intratoracica. In una review e metanalisi sistematica, la valutazione dinamica per guidare la fluidoterapia è stata associata a una riduzione della mortalità (RR 0,59; 95% CI 0,42-0,83), della permanenza in TI (MD -1,16 giorni; 95% CI -1,97 a -0,36), e della durata della ventilazione meccanica (-2,98 h; 95% CI -5,08 a -0,89) [3]. Tuttavia, in un'altra metanalisi non è stata riscontrata alcuna differenza significativa nella mortalità tra i pazienti settici rianimati con un approccio guidato dalla risposta al carico volêmico rispetto alle strategie rianimatorie standard [68]. La maggior parte dei dati provengono da ambienti ad alto reddito e mancano evidenze nei contesti con risorse limitate per indirizzare la titolazione ottimale della rianimazione con liquidi e gli endpoint di sicurezza appropriati. Un RCT condotto in pazienti con sepsi e ipotensione in Zambia ha mostrato che la rianimazione precoce seguendo un protocollo con somministrazione di liquidi per via endovenosa guidata dalla pressione venosa giugulare, dalla frequenza respiratoria e dalla saturazione arteriosa di ossigeno, era associata a una somministrazione di liquidi significativamente maggiore nelle prime 6 ore [mediana 3,5 L (IQR 2,7-4,0) contro 2,0 L (IQR 1,0-2,5)] e a una maggiore mortalità ospedaliera (48,1% contro 33%) rispetto alle cure standard [69].

Nel caso in cui, oltre la somministrazione iniziale di 30 ml/kg, fosse necessaria una fluidoterapia, i clinici possono utilizzare piccoli boli ripetuti basati su misure oggettive di SV e/o GC. Nei pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca, fluid challenge di 4 ml/kg rispetto a 1-3 ml/kg hanno aumentato la sensibilità nell'individuare i responder ai fluidi rispetto ai non-responder sulla base della misurazione del GC [70]. In regioni con risorse limitate, dove la misurazione di GC o SV potrebbe non essere possibile, un aumento >15% della pulse pressure potrebbe indicare che il paziente è sensibile ai liquidi effettuando un test di sollevamento passivo degli arti inferiori per 60-90 secondi [71, 72].

Il lattato sierico è un importante biomarcatore di ipossia e disfunzione dei tessuti, ma non è una misura diretta della perfusione tissutale [73]. Le recenti definizioni di shock settico includono gli aumenti di lattato come prova di stress cellulare che accompagna l'ipotensione refrattaria [1]. Precedenti iterazioni di queste linee guida hanno suggerito di utilizzare i livelli di lattato come obiettivo della rianimazione nelle prime fasi della sepsi e dello shock settico, sulla base di studi precedenti relativi alla terapia goal-directed e alle metanalisi di molteplici studi che mirano a ridurre il lattato sierico rispetto alla "cura standard" o ad aumentare la saturazione di ossigeno venoso centrale [74, 75]. Il panel riconosce che i livelli di lattato sierico normali non sono raggiungibili in tutti i pazienti con shock settico, ma questi studi supportano le strategie rianimatorie che riducono il lattato a livelli normali. Il livello di lattato sierico deve essere interpretato considerando il contesto clinico e altre

cause di aumento del lattato. Come per lo screening della sepsi, la misurazione del lattato potrebbe non essere sempre disponibile in alcuni contesti con risorse limitate.

Quando il monitoraggio emodinamico avanzato non è disponibile, è possibile utilizzare misure alternative di perfusione d'organo per valutare l'efficacia e la sicurezza della somministrazione di fluidi. La temperatura delle estremità, le chiazze cutanee e il tempo di riempimento capillare (CRT) sono stati convalidati e hanno dimostrato di essere segni riproducibili di perfusione tissutale [76, 77]. Lo studio ANDROMEDA-SHOCK ha valutato se una strategia di rianimazione mirata alla normalizzazione del CRT fosse più efficace rispetto a una strategia di rianimazione mirata alla normalizzazione o alla diminuzione dei livelli di lattato del 20% ogni 2 ore nelle prime 8 ore di shock settico [58]. Al giorno 3, il gruppo CRT presentava una disfunzione d'organo significativamente inferiore, come valutato dal punteggio SOFA [punteggio SOFA medio 5,6 (SD 4,3) contro 6,6 (SD 4,7); $p = 0,045$]. La mortalità a 28 giorni è stata del 34,9% nel gruppo perfusione periferica e del 43,4% nel gruppo lattato, ma questa differenza non ha raggiunto la significatività statistica (HR 0,75; 95% CI 0,55-1,02). Nonostante l'assenza di un chiaro effetto sulla mortalità, l'utilizzo del CRT durante la rianimazione presenta una plausibilità fisiologica ed è facilmente eseguibile, non invasivo e privo di costi. Tuttavia, questo approccio dovrebbe essere rafforzato da una valutazione attenta, frequente e completa del paziente per prevedere o riconoscere precocemente il sovraccarico di liquidi, in particolare quando le risorse di terapia intensiva sono limitate. È necessario anche prendere in considerazione la patologia di fondo o i processi patologici del paziente [69, 78].

Pressione arteriosa media

9. Per gli adulti con shock settico con vasopressori, raccomandiamo un obiettivo iniziale di pressione arteriosa media (PAM) di 65 mm Hg rispetto a PAM superiori.

Raccomandazione forte, evidenze di qualità moderata.

La PAM è un fattore determinante della pressione sistemica media di riempimento, che a sua volta è il principale motore del ritorno venoso e della GC. L'aumento della PAM si traduce quindi solitamente in un aumento del flusso sanguigno tissutale e aumenta l'offerta della perfusione tissutale. Mentre alcuni tessuti, come il cervello e i reni, hanno la capacità di autoregolare il flusso sanguigno, le PAM al di sotto di una soglia, di solito considerata pari a circa 60 mm Hg, sono associate a una diminuzione della perfusione dell'organo, che segue linearmente la PAM [79]. Le precedenti linee guida SSC raccomandavano di puntare a una PAM superiore a 65 mm Hg per la rianimazione iniziale. La raccomandazione era basata principalmente su un RCT relativo allo shock settico che confrontava i

pazienti a cui venivano somministrati vasopressori per raggiungere una PAM di 65-70 mm Hg, rispetto a un obiettivo di 80-85 mm Hg [80]. Questo studio non ha evidenziato alcuna differenza nella mortalità, anche se un'analisi di sottogruppo ha dimostrato una riduzione assoluta del 10,5% nella terapia renale sostitutiva (RRT) con obiettivi PAM più elevati tra i pazienti con ipertensione cronica. Inoltre, puntare a una PAM superiore con i vasopressori è stato associato a un rischio maggiore di fibrillazione atriale. Un limite di questo studio era che la PAM media in entrambe le braccia superava l'intervallo previsto. Una metanalisi di due RCT riguardanti questo argomento ha sostenuto che obiettivi di PAM superiori non hanno migliorato la sopravvivenza in caso di shock settico (RR 1,05; 95% CI 0,90-1,23) [81].

Un recente RCT, monitorato per assicurare il rispetto del protocollo e della PAM target, ha confrontato un gruppo di "ipotensione permissiva" (PAM 60-65 mm Hg) con un gruppo di "cure abituali" che ha ricevuto vasopressori e PAM target stabiliti dal medico curante in pazienti di età pari o superiore a 65 anni con shock settico [82, 83]. Il gruppo di intervento in questo studio ha raggiunto una PAM media di 66,7 mm Hg, rispetto a 72,6 mm Hg del gruppo di cura abituale. Tra i 2463 pazienti analizzati, si è registrata un'esposizione significativamente minore ai vasopressori nel gruppo di intervento, misurata in base alla durata dell'infusione di vasopressori e alle dosi totali di vasopressori espresse in equivalenti di noradrenalina. La mortalità a novanta giorni nei gruppi di ipotensione permissiva e di cura abituale era simile (41,0% vs 43,8%).

Data la mancanza di vantaggi associati a PAM target superiori e l'assenza di pericolo tra i pazienti anziani con PAM target di 60-65 mm Hg, il panel raccomanda di mirare a una PAM di 65 mm Hg nella rianimazione iniziale dei pazienti con shock settico che richiedono vasopressori.

Ricovero in terapia intensiva

10. Per gli adulti con sepsi o shock settico che richiedono il ricovero in TI, suggeriamo di ricoverare i pazienti in TI entro 6 ore.

Raccomandazione debole, evidenze di bassa qualità.

L'esito dei pazienti critici dipende dall'applicazione tempestiva delle cure intensive in un ambiente appropriato. Al di fuori delle TI, i pazienti settici sono generalmente valutati in pronto soccorso (PS) e nei reparti ospedalieri. Le ammissioni tardive di pazienti critici dal PS sono associate a una minore conformità al sepsis bundle e a un aumento della mortalità, della durata della ventilazione e della permanenza in terapia intensiva e in ospedale [84]. I dati relativi al momento ideale per il trasferimento in TI provengono da studi osservazionali e da database.

In uno studio osservazionale condotto su 401 pazienti in TI, gli autori hanno riportato un aumento della mortalità in TI dell'1,5% per ogni ora di ritardo nel trasferimento da PS a TI [85]. Uno studio osservazionale retrospettivo condotto su 14.788 pazienti critici nei Paesi Bassi ha mostrato una maggiore mortalità ospedaliera per i quintili maggiori di tempo da PS a TI (2,4-3,7 h e > 3,7 h) rispetto al quintile minore di tempo da PS a TI (< 1,2 h) [86]. Una volta aggiustato alla gravità della malattia, un tempo da PS a TI > 2,4 h è stato associato a un aumento della mortalità ospedaliera nei pazienti con una maggiore gravità della malattia (OR di 1,20 (95% CI 1,03-1,39). I pazienti con sepsi non sono stati studiati separatamente.

Un altro studio ha valutato 50.322 pazienti di PS ammessi in 120 TI statunitensi [87]. La mortalità aumentava quando la permanenza in PS superava le 6 ore (17% vs 12,9%, $p < 0,001$). Tra i dimessi vivi dall'ospedale, il gruppo con ammissione tardiva ha registrato una permanenza in ospedale più lunga, una mortalità maggiore e tassi di ventilazione meccanica e di cateterizzazione venosa centrale superiori. Analogamente, un altro studio condotto su 12.380 pazienti di reparto in 48 ospedali del Regno Unito ha dimostrato che [88] l'ammissione tardiva in TI ha portato a una maggiore mortalità a 90 giorni e a un ulteriore deterioramento fisiologico.

Sulla base dei dati esistenti, l'ammissione tempestiva di pazienti gravemente malati in un ambiente di TI può portare ad outcome migliori per i pazienti. Esistono inoltre evidenze di una migliore soddisfazione del paziente, di una maggiore sicurezza del paziente, di un migliore flusso di pazienti e di un migliore morale del personale [89]. Tuttavia, anche se le cure intensive sono probabilmente erogate al meglio in un ambiente di TI, sussistono molteplici ragioni per cui il trasferimento immediato di pazienti critici con sepsi in una TI può non essere sempre possibile, in particolare nei paesi a basso o medio reddito (LMIC), dove la disponibilità di letti in TI può essere limitata. In questo caso, la valutazione regolare e il trattamento appropriato non dovrebbero essere posticipati, indipendentemente da dove si trovi il paziente.

Infezione

Diagnosi di infezione

11. Per gli adulti con sospetto di sepsi o shock settico ma infezione non accertata, raccomandiamo di effettuare valutazioni periodiche, di cercare diagnosi alternative e di sospendere gli antimicrobici empirici qualora sia dimostrata o fortemente sospettata una causa alternativa di malattia.

Dichiarazione di buona pratica.

Nelle versioni precedenti di queste linee guida, abbiamo evidenziato l'importanza di ottenere uno screening completo degli agenti infettivi prima di iniziare, ogniqualvolta sia possibile eseguirlo tempestivamente [12, 13]. Come dichiarazione di buona pratica, abbiamo raccomandato che le colture microbiologiche di routine appropriate (compresa l'emocoltura) dovrebbero essere ottenute prima di iniziare la terapia in pazienti con sospetto di sepsi e shock settico qualora ciò non comporti un ritardo sostanziale nell'inizio degli (cioè <45 min). Tale raccomandazione non è stata aggiornata nella presente versione, rimane valida come in precedenza.

I segni e i sintomi della sepsi sono aspecifici e spesso assomigliano a molte altre malattie [90–92]. Dal momento che non esiste un test “gold standard” per diagnosticare la sepsi, l'operatore non può avere una diagnosi differenziale di sola sepsi in un paziente con disfunzioni d'organo. Infatti, un terzo o più dei pazienti inizialmente diagnosticati con sepsi risultano presentare malattie non infettive [90, 93, 94]. La buona pratica consiste nel valutare di continuo il paziente per determinare se altre diagnosi sono più o meno probabili, soprattutto perché la traiettoria clinica di un paziente può evolvere significativamente dopo il ricovero in ospedale, aumentando o diminuendo la probabilità di una diagnosi di sepsi. Con questa incertezza, si possono verificare difficoltà notevoli nel determinare quando è “opportuno” diminuire o sospendere gli antibiotici.

Un'altra grande difficoltà è l'implementazione di un sistema che ricordi agli operatori di concentrarsi sul fatto che il paziente riceve antibiotici ogni giorno, specialmente quando i provider si alternano all'interno del team di cura. I sistemi che promuovono tale rivalutazione tramite ordini di arresto automatici, suggerimenti elettronici o liste di controllo obbligatorie sembrano tutti utili in teoria, ma ognuno di essi presenta degli svantaggi in termini di accettazione da parte del provider o di garanzia che i provider valutino attentamente la necessità di antibiotici piuttosto che spuntare una casella nel fascicolo elettronico o riconoscere di riflesso una richiesta, senza considerare la logica sottostante [95].

Non abbiamo identificato alcuna prova diretta o indiretta che valuti questa tematica importante. Quindi, gli operatori sono fortemente incoraggiati a sospendere gli antimicrobici in caso di sindrome non infettiva (o di una sindrome infettiva che non trae beneficio dagli antimicrobici) accertata o fortemente sospetta. Dal momento che questa situazione non è sempre evidente, la continua rivalutazione del paziente dovrebbe ottimizzare le possibilità che i pazienti infetti ricevano una terapia antimicrobica e che i pazienti non infetti evitino una terapia non indicata

12. Per gli adulti con possibile shock settico o un'alta probabilità di sepsi, raccomandiamo la somministrazione immediata di antimicrobici, idealmente entro 1 ora dall'accertamento

Raccomandazione forte, evidenze di bassa qualità (shock settico)

Raccomandazione forte, evidenze di qualità molto bassa (sepsi senza shock)

13. Per gli adulti con possibile sepsi senza shock, raccomandiamo una rapida valutazione della probabilità di cause infettive rispetto a quelle non infettive della malattia acuta

Dichiarazione di buona pratica

Osservazioni

Una valutazione rapida prevede l'anamnesi e l'esame clinico, i test per le cause infettive e non infettive della malattia acuta e il trattamento immediato delle condizioni acute che possono somigliare alla sepsi. Quando possibile ciò dovrebbe essere completato entro 3 ore dall' arrivo del paziente in modo da poter valutare la probabilità di una causa infettiva e fornire una terapia antimicrobica tempestiva qualora si ritenesse elevata la probabilità di sepsi.

14. Per gli adulti con possibile sepsi senza shock, suggeriamo una serie di indagini rapide a tempo limitato e, qualora persista il timore di un'infezione, la somministrazione di antimicrobici entro 3 ore dal momento in cui la sepsi è stata identificata per la prima volta

Raccomandazione debole, evidenze di qualità molto bassa

15. Per gli adulti con una bassa probabilità di infezione e senza shock, suggeriamo di posticipare gli antimicrobici continuando a monitorare accuratamente il paziente

Raccomandazione debole, evidenze di qualità molto bassa

La somministrazione precoce di antimicrobici appropriati è uno degli interventi più efficaci per ridurre la mortalità nei pazienti con sepsi [96–98]. La somministrazione di antimicrobici a pazienti affetti da sepsi o shock settico dovrebbe quindi essere trattata come un'emergenza. L'imperativo di fornire antimicrobici il prima possibile, tuttavia, deve essere bilanciato a fronte dei potenziali danni associati alla somministrazione di antimicrobici non necessari a pazienti privi di infezione [99, 100]. Questi includono una serie di effetti avversi come reazioni allergiche o di ipersensibilità, danno renale, trombocitopenia, infezione da *Clostridioides difficile* e resistenza antimicrobica [101–106]. Diagnosticare accuratamente la sepsi è impegnativo poiché questa può presentarsi in maniera leggera e alcune situazioni che inizialmente sembrano essere sepsi si rivelano essere malattie non

infettive [90, 93, 107, 108]. La valutazione della probabilità di infezione e della gravità della malattia per ogni paziente con sospetto di sepsi dovrebbe determinare la necessità e l'urgenza degli antimicrobici [99, 100].

La riduzione della mortalità associata alla somministrazione tempestiva di antimicrobici sembra essere maggiore nei pazienti con shock settico; un certo numero di studi ha riportato una forte associazione tra il momento della somministrazione di antibiotici e la morte nei pazienti con shock settico, ma associazioni più deboli nei pazienti senza shock settico [98, 109, 110]. In uno studio condotto su 49.331 pazienti trattati in 149 ospedali di New York, ogni ora trascorsa dall'arrivo in PS alla somministrazione di antimicrobici è stata associata a un aumento di probabilità di decesso in ospedale pari a 1,04, $p < 0,001$ (1,07 (95% CI 1,05-1,09) per i pazienti sottoposti a vasopressori, rispetto a 1,01 (95% CI 0,99- 1,04) per i pazienti senza vasopressori) [98]. In uno studio condotto su 35.000 pazienti trattati al Kaiser Permanente Northern California, ogni ora trascorsa dall'arrivo al PS alla somministrazione di antimicrobici è stata associata a un aumento di probabilità di decesso in ospedale pari a 1,09 (1,07 per i pazienti con sepsi "severa" [lattato ≥ 2 , almeno un episodio di ipotensione, necessità di ventilazione meccanica non invasiva o invasiva o disfunzione d'organo] e 1,14 per i pazienti con shock settico), il che equivale a un aumento della mortalità assoluta dello 0,4% per la sepsi "grave" e un aumento assoluto dell'1,8% per lo shock settico [110]. Infine, in uno studio condotto su 10.811 pazienti trattati in quattro ospedali dello Utah, ogni ora trascorsa dall'arrivo al PS alla somministrazione di antimicrobici è stata associata a un aumento di probabilità di decesso in ospedale pari a 1,16 e un aumento di probabilità di decessi a 1 anno pari a 1,10 (1,13 nei pazienti con ipotensione contro 1,09 nei pazienti senza ipotensione) [111]. Altri studi, tuttavia, non hanno rilevato un'associazione tra tempi di somministrazione degli antimicrobici e mortalità [112–117].

Va notato che tutti gli studi citati erano analisi osservazionali e quindi a rischio di distorsione a causa di dimensioni insufficienti del campione, inadeguato aggiustamento del rischio, fusione degli effetti di notevoli ritardi nella somministrazione degli antibiotici con ritardi brevi, o altri problemi di progettazione dello studio [118].

Nei pazienti con sepsi senza shock, l'associazione tra il tempo di somministrazione degli antimicrobici e la mortalità nelle prime ore dalla presentazione è meno coerente [98, 110]. Sono stati pubblicati due RCT [119, 120]. Uno non ha evidenziato differenze nel tempo di somministrazione degli antimicrobici tra i bracci di studio [120]. L'altro non ha evidenziato differenze significative in termini di mortalità nonostante una differenza di 90 minuti nell'intervallo di tempo mediano per la somministrazione di antimicrobici [119]. Gli studi osservazionali, tuttavia, indicano che la mortalità può aumentare a partire da intervalli superiori alle 3-5 ore dall'arrivo in ospedale e/o dal riconoscimento della sepsi [98, 111,

119, 120]. Sugeriamo quindi di iniziare a somministrare antibiotici in pazienti con possibile sepsi senza shock non appena la sepsi sembra essere la diagnosi più probabile, e non più tardi di 3 ore dal momento in cui la sepsi è stata ipotizzata per la prima volta, qualora il timore che si tratti di sepsi persista.

Nel complesso, dato l'alto rischio di decesso per shock settico e la forte associazione tra tempi di somministrazione degli antimicrobici e mortalità, il panel ha formulato una raccomandazione forte a favore della somministrazione degli antimicrobici immediata, ed entro 1 ora, in tutti i pazienti con potenziale shock settico. Inoltre, per i pazienti con sepsi confermata/molto probabile, raccomandiamo che gli antimicrobici siano somministrati immediatamente (fig. 1). Per i pazienti con possibile sepsi senza shock, si raccomanda una rapida valutazione delle eziologie infettive e non infettive della malattia per determinare, entro 3 ore, se gli antibiotici devono essere somministrati o se possano essere posticipati continuando a monitorare attentamente il paziente.

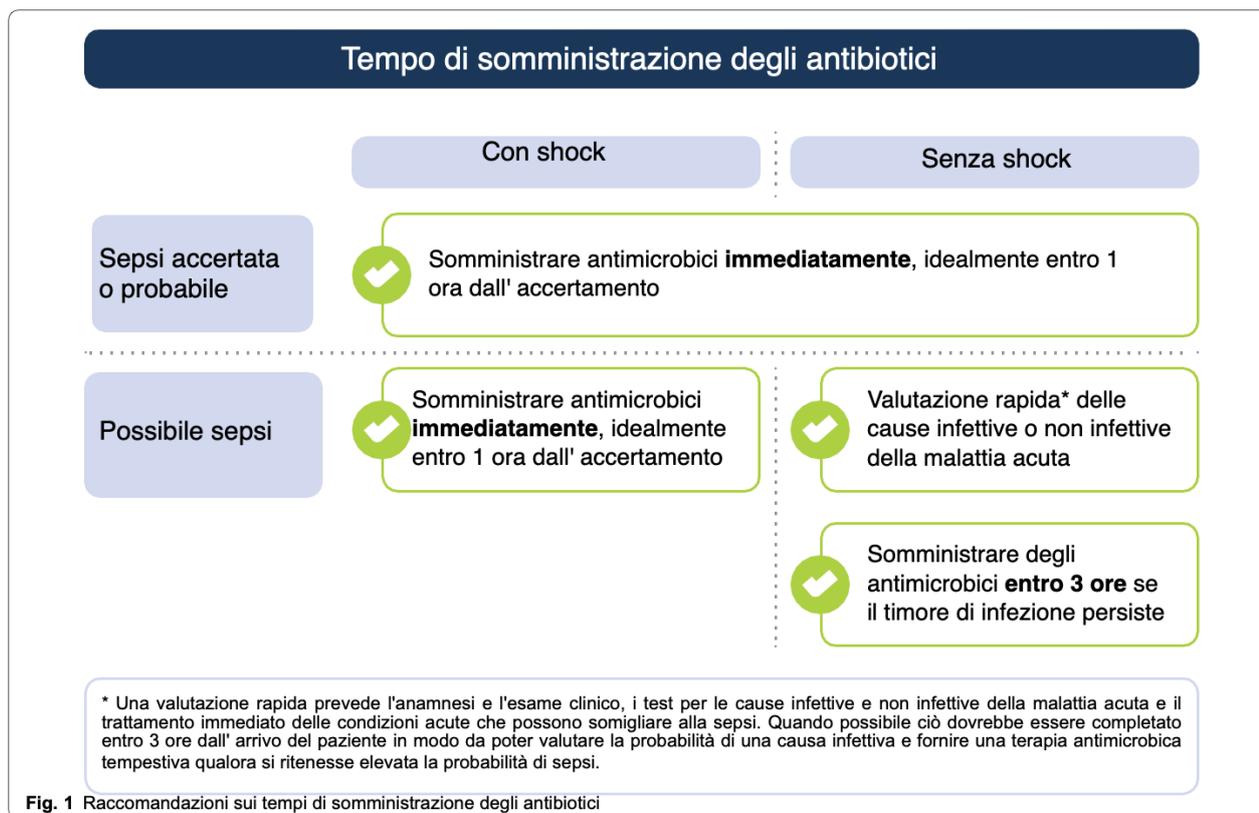
I dati limitati provenienti da ambienti con risorse limitate suggeriscono che la somministrazione tempestiva di antimicrobici in pazienti con sepsi e shock settico è vantaggiosa e potenzialmente fattibile [121– 126]. L'accesso e la disponibilità di un'ampia gamma di antimicrobici in tali contesti può tuttavia variare [54, 55, 57, 59, 61]. La disponibilità e il tempo di esecuzione dei test di laboratorio, della diagnostica infettiva rapida, della diagnostica per immagini, ecc. variano ampiamente a seconda delle regioni e dei contesti. Di conseguenza, la valutazione rapida delle eziologie infettive e non infettive della malattia sarà diversa da un contesto all'altro, a seconda di ciò che è possibile ottenere. Le raccomandazioni recenti relative all'uso di antimicrobici in pazienti con sepsi e shock settico in ambienti con risorse limitate sono in linea con le attuali raccomandazioni [123].

Biomarcatori per iniziare la terapia antibiotica

16. Per gli adulti con sospetto di sepsi o shock settico, suggeriamo di evitare l'utilizzo della procalcitonina insieme alla valutazione clinica per decidere quando iniziare gli antimicrobici, rispetto alla sola valutazione clinica.

Raccomandazione debole, evidenze di qualità molto bassa

La procalcitonina non è rilevabile in condizioni di salute, ma aumenta rapidamente in risposta a stimoli pro-infiammatori, specialmente in caso di infezioni batteriche [127].



In teoria, i livelli di procalcitonina in combinazione con la valutazione clinica possono facilitare la diagnosi di gravi infezioni batteriche e suggerire l'inizio precoce degli antimicrobici. In una metanalisi di 30 studi (3244 pazienti), la procalcitonina aveva una sensibilità del 77% e una specificità del 79% per la sepsi nei pazienti critici [128].

Abbiamo identificato prove dirette da tre RCT in cui sono stati confrontati protocolli basati sulla procalcitonina per l'inizio degli antibiotici rispetto alle cure abituali [129–131]. Una metanalisi dei tre studi (n=1769 pazienti in TI) non ha trovato alcuna differenza nella mortalità a breve termine (RR 0,99; 95% CI 0,86-1,15), nella permanenza in TI (MD 0,19 giorni; 95% CI-0,98 a 1,36) o nella durata del ricovero (MD 7,00 giorni; 95% CI-26,24 a 12,24). La mortalità a lungo termine, i tassi di riammissione e i giorni senza ospedalizzazione non sono stati riportati in nessuno degli studi e non sono stati trovati studi rilevanti sui costi associati all'uso della procalcitonina. In generale, la conoscenza degli effetti indesiderati era carente e la qualità delle evidenze molto bassa. Le linee guida pubblicate per la gestione della polmonite acquisita in comunità raccomandano l'inizio della somministrazione di antimicrobici ai pazienti con polmonite acquisita in comunità indipendentemente dal livello di procalcitonina [132].

Senza nessun evidente vantaggio, costi indeterminati e disponibilità limitata in alcuni contesti, compresi i paesi a basso o medio reddito (LMIC), il panel ha formulato una raccomandazione debole contro l'uso della procalcitonina per guidare l'inizio di un trattamento antimicrobico, oltre

alla valutazione clinica.

Scelta antimicrobica

17. Per gli adulti con sepsi o shock settico ad alto rischio di *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA), raccomandiamo di usare antimicrobici empirici con copertura per MRSA piuttosto che usare antimicrobici senza copertura per MRSA

Dichiarazione di buona pratica

18. Per gli adulti con sepsi o shock settico a basso rischio di *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA), suggeriamo di evitare l'utilizzo di antimicrobici empirici con copertura per MRSA, rispetto all'uso di antimicrobici senza copertura per MRSA

Raccomandazione debole, evidenze di bassa qualità

La decisione di includere o meno un antibiotico attivo contro l'MRSA in un regime di trattamento empirico per la sepsi e lo shock settico dipende da (a) la probabilità che l'infezione del paziente sia causata dall'MRSA, (b) dal rischio di danno associato alla sospensione del trattamento per l'MRSA in un paziente affetto da MRSA, e (c) dal rischio di danno associato al trattamento con MRSA in un paziente senza MRSA.

L'MRSA rappresenta circa il 5% delle infezioni con coltura positiva tra i pazienti critici [133] e potrebbe essere in diminuzione secondo alcuni rapporti [134, 135]. Tuttavia, l'incidenza dell'MRSA varia a seconda della regione (da circa il 2% nell'Europa occidentale al 10% nel Nord America) e a seconda delle caratteristiche del paziente [133, 136, 137]. I fattori di rischio relativi al paziente per l'MRSA includono precedenti infezioni o colonizzazioni da MRSA, somministrazione recente di antibiotici per via intravenosa, storia di infezioni cutanee ricorrenti o ferite croniche, presenza di dispositivi invasivi, emodialisi, recenti ricoveri in ospedale e gravità della malattia [136, 138–142].

I dati osservazionali riguardanti gli effetti derivanti dall'inclusione della copertura per MRSA nei regimi empirici variano. Alcuni studi si concentrano su pazienti con infezioni da MRSA documentate, mentre altri valutano l'impatto della copertura MRSA in pazienti indifferenziati. Tra i pazienti con infezioni da MRSA documentate, ritardi di >24-48 h per la somministrazione di antibiotici sono associati a un aumento della mortalità in alcuni studi [143–147], ma non in altri [148–154]. Tra i pazienti indifferenziati con polmonite o sepsi, i regimi ad ampio spettro che includono agenti attivi contro l'MRSA sono stati associati a una maggiore mortalità, in particolare tra i pazienti senza MRSA [137, 151, 155, 156]. Gli effetti indesiderati associati a una copertura MRSA non necessaria sono anche supportati da studi che mostrano un'associazione tra l'interruzione precoce della copertura MRSA e migliori risultati nei pazienti con PCR negativa per MRSA nelle narici o nel lavaggio broncoalveolare (BAL) [157–159].

La mancata copertura per l'MRSA in un paziente con MRSA può essere dannosa, ma anche una copertura MRSA non necessaria in un paziente senza MRSA può essere dannosa. I dati degli RCT, compresa la valutazione del test del tampone nasale per sospendere la terapia per l'MRSA, sono confermati e sono

necessari studi sugli strumenti di diagnosi rapida e sulle regole di previsione clinica per l'MRSA.

19. Per gli adulti con sepsi o shock settico e alto rischio di organismi multiresistenti (MDR), suggeriamo di usare due antimicrobici con copertura dei Gram-negativi per il trattamento empirico piuttosto che un singolo antimicrobico.

Raccomandazione debole, evidenze di qualità molto bassa

20. Per gli adulti con sepsi o shock settico e basso rischio di organismi MDR, suggeriamo di evitare l'utilizzo di due agenti Gram-negativi per il trattamento empirico, rispetto a un singolo antimicrobico

Raccomandazione debole, evidenze di qualità molto bassa

21. Per gli adulti con sepsi o shock settico, suggeriamo di evitare utilizzare una doppia copertura di Gram-negativi una volta che il patogeno causale e le suscettibilità sono noti

Weak recommendation, very low quality of evidence

Considerando la crescente presenza di batteri MDR in molte parti del mondo e le associazioni tra ritardi nella terapia attiva contro MDR e esiti peggiori, l'uso iniziale della terapia multifarmaco è spesso richiesto per garantire che il regime empirico includa almeno un agente efficace che sia attivo contro l'organismo incriminato [12, 13]. Nella fase empirica, prima che l'agente o gli agenti causali e le suscettibilità siano noti, la scelta ottimale della terapia antibiotica dipende dalla prevalenza locale di organismi resistenti, dai fattori di rischio del paziente per gli organismi resistenti e dalla gravità della malattia. Nella fase diretta/targettizzata, una volta che gli agenti causali e le suscettibilità sono noti, la doppia copertura per i Gram-negativi sostenuta è raramente necessaria, ad eccezione dei pazienti con organismi altamente resistenti.

Ciò è stato confermato in una recente revisione sistematica con metanalisi di 10 RCT. Non sono state osservate differenze nella mortalità o in altri esiti importanti per il paziente tra la terapia antibiotica empirica mono vs. combinata in pazienti adulti in TI con sepsi grave o shock settico, anche considerando la severità della malattia [160]. I risultati del più grande RCT incluso nella metanalisi (un confronto tra cicli sostenuti di moxifloxacina e meropenem vs meropenem da solo in un ambiente a bassa resistenza endemica) erano coerenti con i risultati della metanalisi [161].

Le raccomandazioni sull'uso di più di un agente Gram-negativo per il trattamento empirico rispetto a un agente Gram-negativo sono complesse data l'eterogeneità clinica, comprese le caratteristiche del paziente, la fonte dell'infezione, gli agenti causali e le caratteristiche di resistenza agli antibiotici. Le informazioni locali sui modelli di resistenza degli agenti causali più comuni della sepsi sono essenziali

per scegliere la terapia antibiotica empirica più appropriata. Per questo motivo, ci siamo astenuti dal formulare raccomandazioni riguardanti la doppia copertura per i Gram-negativi nei pazienti con sepsi o shock settico in generale, ma raccomandiamo invece di adattare l'uso della doppia copertura in base al rischio di patogeni MDR dei pazienti. I fattori che guidano questa decisione comprendono: infezione o colonizzazione comprovata con organismi resistenti agli antibiotici nell'anno precedente, prevalenza locale di organismi resistenti agli antibiotici, infezione acquisita in ospedale/associata all'assistenza sanitaria (rispetto all'infezione acquisita in comunità), uso di antibiotici ad ampio spettro nei 90 giorni precedenti, uso concomitante di decontaminazione digestiva selettiva (SDD), viaggio in un paese altamente endemico nei 90 giorni precedenti (vedi <https://resistancemap.cddep.org/>) e ricovero all'estero nei 90 giorni precedenti [162–164]. Nella fase diretta/targettizzata, una volta che l'agente o gli agenti causali e le suscettibilità sono noti, la doppia copertura per i Gram-negativi sostenuta non è necessaria, tranne forse per i pazienti con organismi altamente resistenti per i quali non esiste un'opzione terapeutica sicura ed efficace.

La qualità complessiva delle evidenze era molto bassa, e i costi diretti degli antibiotici possono aumentare con l'uso di routine di più agenti. Questo può avere un impatto specifico in ambienti con risorse limitate.

In generale, nei pazienti ad alto rischio per gli organismi MDR, suggeriamo di usare due agenti Gram-negativi per il trattamento empirico per aumentare la probabilità di un'adeguata copertura, mentre nei pazienti con un basso rischio per gli organismi MDR, suggeriamo di usare un singolo agente per il trattamento empirico, poiché non sussistono benefici evidenti nell'uso di due agenti e il rischio di effetti indesiderati associati agli antimicrobici, compresa la tossicità diretta, l'infezione da *Clostridioides difficile* e lo sviluppo di resistenza agli antibiotici [165]. La doppia copertura empirica dei bacilli Gram-negativi è più importante nei pazienti ad alto rischio di organismi resistenti con malattia grave, in particolare in caso di shock settico.

Terapia antifungina

22. Per gli adulti con sepsi o shock settico ad alto rischio di infezione fungina, suggeriamo di utilizzare una terapia antifungina empirica piuttosto che nessuna terapia antifungina

Raccomandazione debole, evidenze di bassa qualità

23. Per gli adulti con sepsi o shock settico a basso rischio di infezione fungina, suggeriamo di evitare l'utilizzo empirico della terapia antifungina

Raccomandazione debole, evidenze di bassa qualità

La sepsi e lo shock settico dovuti ai funghi sono più comunemente riscontrati nelle TI e sono associati a esiti peggiori [166–170]. Alcuni studi osservazionali hanno suggerito che un inizio tempestivo della terapia antifungina empirica appropriata può essere associato a una riduzione della mortalità, tuttavia questi studi non dimostrano una relazione causale tra la terapia antifungina e il risultato, né chiariscono il ruolo della tempistica del trattamento, e alcuni altri studi non sono riusciti a mostrare tale associazione [167, 171–173].

In una metanalisi aggiornata sulla terapia antifungina empirica rispetto a nessuna terapia antifungina nei pazienti adulti in condizioni critiche non è stata osservata alcuna differenza nella mortalità a breve termine. Nel più grande e recente RCT - EMPIRICUS - non è stata riscontrata alcuna differenza di esito tra i pazienti che ricevevano una terapia antifungina empirica (Micafungin) e i pazienti che ricevevano il placebo [174]. La qualità complessiva delle evidenze era bassa, e il trattamento con antifungini empirici può essere associato a un aumento dei costi.

In generale, i pazienti con sepsi o shock settico non traggano beneficio dagli antifungini empirici, potrebbero invece beneficiarne alcuni pazienti con particolari fattori di rischio per le infezioni fungine; i pazienti con neutropenia febbrile che non riescono a sfebbrarsi dopo 4-7 giorni di terapia antibatterica ad ampio spettro, ad esempio, presentano un rischio maggiore di contrarre una malattia fungina (tabella 2) [175, 176]. Il rischio di sepsi da *Candida* o di shock settico per altre popolazioni immunosopresse è altamente dipendente dalla malattia e dalla terapia. È importante che la decisione di iniziare una terapia antifungina empirica dipenda dal tipo e dal numero di fattori di rischio, insieme all'epidemiologia locale delle infezioni fungine.

Di conseguenza, suggeriamo di utilizzare la terapia antifungina empirica nei pazienti ad alto rischio di infezione fungina, mentre suggeriamo di evitarla se il rischio è basso. La scelta dell'agente antifungino per la terapia empirica dipende da molteplici aspetti, tra cui i fattori dell'ospite, precedenti colonizzazioni e infezioni, precedenti esposizioni alla terapia antifungina profilattica o terapeutica, comorbidità e tossicità e interazioni farmacologiche delle opzioni terapeutiche.

Terapia antivirale

24. Non abbiamo formulato nessuna raccomandazione per l'uso di agenti antivirali

Le infezioni virali comprendono un ampio spettro di agenti patogeni e malattie negli esseri umani ma, a parte situazioni cliniche specifiche come le epidemie/pandemie, raramente sono la causa primaria della sepsi. In un recente studio internazionale di prevalenza puntuale, i virus sono stati

documentati in meno del 4% delle infezioni [133].

Storicamente, l'influenza è stata una delle cause virali più comuni di sepsi. Tuttavia, non è chiaro fino a che punto l'infezione virale primaria rispetto alla polmonite da coinfezione batterica sia la causa della disfunzione d'organo in tali pazienti [219–222]. Più recentemente, il SARS-CoV-2 (che causa il COVID-19) è diventato responsabile di molti casi di infezione e sepsi [223]. La pandemia in corso dovuta al SARS-CoV-2 ha fatto sì che le conoscenze relative a questa patologia cambiassero molto rapidamente [224].

Sebbene non sembri esserci un effetto complessivo degli inibitori della neuraminidasi sulla mortalità nei pazienti con polmonite correlata all'influenza, è possibile osservare degli effetti quando somministrati all'inizio del decorso della malattia [225]. Per informazioni dettagliate sulla terapia antivirale specifica, compresa quella per l'influenza e il SARS CoV-2, fare riferimento alle linee guida di pratica clinica dedicate [226–228].

I pazienti immunocompromessi sono particolarmente vulnerabili alle infezioni virali, compresi i pazienti con neutropenia, infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV), tumori maligni ematologici e trapianto di cellule staminali ematopoietiche o trapianti di organi solidi; in questi pazienti il virus herpes simplex, il virus Epstein-Barr, il citomegalovirus e i virus respiratori come gli adenovirus, possono causare malattie severe [229]. Le regioni tropicali e subtropicali presentano focolai endemici ed epidemici di infezioni virali zoonotiche, comprese quelle causate dai virus Dengue, Ebola, Lassa, Marburg, Sin Nombre e Chikungunya. Molte di queste infezioni possono manifestarsi con sintomi clinici di sepsi, soprattutto nelle fasi iniziali. Purtroppo, per la maggior parte di questi virus non esistono terapie efficaci.

Gli effetti desiderati della terapia antivirale empirica sono sconosciuti e, come per altri agenti antimicrobici, sussiste il rischio di effetti indesiderati [165]. I dati sul rapporto costo-efficacia non sono disponibili.

A causa del rapido cambio di opinione in merito alle terapie antivirali in pazienti critici che presentano diverse insufficienze respiratorie acute, il panel ha deciso di non formulare nessuna raccomandazione sulle terapie antivirali e di rimandare il lettore a linee guida più specifiche [226].

Somministrazione di antibiotici

25. Per gli adulti con sepsi o shock settico, suggeriamo di utilizzare l'infusione prolungata di beta-lattamici per il mantenimento (dopo un bolo iniziale), piuttosto che l'infusione di bolo convenzionale

Raccomandazione debole, evidenze di qualità moderata

Gli antibiotici beta-lattamici possono essere soggetti a cambiamenti di importanti parametri farmacocinetici nel contesto della sepsi e dello shock settico con conseguente concentrazione sub-terapeutica [230, 231]. In contrasto con l'infusione intermittente convenzionale (infusione ≤ 30 min), la somministrazione per infusione intravenosa prolungata, sia come infusione estesa (antibiotico infuso per almeno la metà dell'intervallo di dosaggio) o come infusione continua, porta a concentrazioni sostenute di beta-lattamici in linea con la farmacodinamica di questi farmaci. Due metanalisi hanno riportato risultati simili a supporto di una ridotta mortalità a breve termine (RR 0,70; 95% CI 0,57- 0,87) con l'infusione prolungata di beta-lattamici [232, 233].

Nessuno studio ha esaminato gli effetti indesiderati dell'infusione continua, e gli effetti desiderati sono stati considerati importanti, mentre la qualità complessiva delle evidenze è risultata moderata. L'infusione prolungata risulta possibile in presenza di un accesso endovenoso adeguato e se sono disponibili le risorse per garantire che il beta-lattamico sia infuso per la durata necessaria. Quest'ultima condizione può essere un problema in alcuni contesti con risorse limitate, compresi i paesi meno sviluppati.

La somministrazione di una dose di carico di antibiotico prima dell'infusione prolungata è essenziale per evitare ritardi nel raggiungimento di concentrazioni efficaci di beta-lattamici [234]. Nel corso della terapia, sia le infusioni estese che quelle continue occuperanno un catetere/lume venoso più tempo di un'infusione intermittente e le considerazioni sulla stabilità e compatibilità dei farmaci sono importanti per assicurare l'efficacia delle terapie antibiotiche e di altri farmaci per via intravenosa [235].

La riduzione della mortalità a breve termine da un'infusione prolungata di beta-lattamici è significativa, l'intervento è possibile con costi trascurabili e nessun dato suggerisce risultati peggiori con un'infusione prolungata. Di conseguenza, suggeriamo l'infusione prolungata di beta-lattamici rispetto all'infusione di bolo convenzionale nei pazienti con sepsi e shock settico qualora siano disponibili le attrezzature necessarie. Sono necessarie ulteriori ricerche sugli esiti a lungo termine, sull'effetto dell'insorgenza della resistenza antimicrobica e sui costi dell'infusione prolungata rispetto all'infusione in bolo dei beta-lattamici [236].

Farmacocinetica e farmacodinamica

26. Per gli adulti con sepsi o shock settico, raccomandiamo di ottimizzare le strategie di dosaggio degli antimicrobici sulla base dei principi di farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD) accettati e delle proprietà specifiche dei farmaci

Dichiarazione di buona pratica

Gli antibiotici sono soggetti a cambiamenti dei parametri PK/PD nella sepsi e nello shock settico dove le concentrazioni risultanti possono essere troppo basse con rischio di fallimento clinico, o troppo alte con conseguente tossicità (tabella 3) [237–239]. Aumento della clearance renale [240], AKI [241], ipoalbuminemia [242], RRT [243, 244] e ossigenazione extracorporea a membrana [245, 246] sono esempi di scenari comuni che influenzano le concentrazioni di alcuni antibiotici. La somministrazione di antibiotici utilizzando un approccio che aderisce ai principi di PK/PD e utilizzando regimi di dosaggio sviluppati in pazienti con sepsi e shock settico ha maggiori probabilità di ottenere concentrazioni di farmaco efficaci e sicure rispetto all'uso delle raccomandazioni di dosaggio fornite nelle informazioni sul prodotto del produttore [247].

Non abbiamo identificato alcun dato rilevante che quantifichi il valore del dosaggio basato sui principi della PK/PD negli adulti con sepsi e shock settico. Pur non essendoci dati su questo argomento direttamente derivanti da adulti con sepsi e shock settico, i dati provenienti da una popolazione di pazienti più ampia, i malati critici, supportano una maggiore probabilità di ottenere concentrazioni antibiotiche efficaci e sicure quando al dosaggio si applicano i principi della PK/PD [248]. L'applicazione dei principi della PK/PD può essere coadiuvata dai farmacisti clinici [249]. Alcuni studi in pazienti critici hanno riportato benefici in termini di guarigione clinica [237, 250–253].

L'applicazione di un approccio PK/PD al dosaggio degli antibiotici richiede il supporto di un team di clinici esperti [254], l'uso di un documento guida specifico per la popolazione di pazienti [255], il monitoraggio terapeutico dei farmaci [256] e/o l'uso di software di dosaggio [238, 248]. Alcuni di questi possibili approcci per l'applicazione del dosaggio basato sulla PK/PD richiedono risorse extra, alcune delle quali potrebbero non essere disponibili in tutti i contesti. In tal caso, possono essere utilizzate risorse liberamente disponibili come i nomogrammi di dosaggio [234, 257, 258]. Indicazioni su come applicare un approccio PK/PD per specifiche classi di farmaci sono state descritte in altri documenti [237]. Sono necessarie ulteriori ricerche sugli esiti relativi alla mortalità a breve e lungo termine, sull'effetto dell'insorgenza della resistenza antimicrobica, sull'impatto della stabilità del farmaco nelle infusioni prolungate e sull'economia sanitaria dei diversi approcci al dosaggio basati sulla PK/PD (vedere tabella 3).

Il monitoraggio terapeutico del farmaco è stato descritto per tutti i farmaci, sebbene per la maggior parte di essi non sia disponibile su vasta scala.

Controllo della fonte

27. Per gli adulti con sepsi o shock settico, raccomandiamo di identificare o escludere rapidamente una specifica diagnosi anatomica di infezione che richieda un controllo urgente della fonte e di implementare qualsiasi intervento di controllo della fonte richiesto non appena possibile dal punto di vista medico e logistico

Dichiarazione di buona pratica

Il controllo appropriato della fonte è un principio chiave nella gestione della sepsi e dello shock settico [12, 13]. Il controllo della fonte può includere il drenaggio di un ascesso, lo sbrigliamento del tessuto necrotico infetto, la rimozione di un dispositivo potenzialmente infetto o il controllo completo di una fonte di contaminazione microbica in corso [262]. I focolai di infezione che possono essere facilmente controllati alla fonte includono ascessi intra-addominali, perforazione gastrointestinale, ischemia intestinale o volvolo, colangite, colecistite, pielonefrite associata a ostruzione o ascesso, infezione necrotizzante dei tessuti molli, altre infezioni dello spazio profondo (ad esempio, empiema o artrite settica) e infezioni da dispositivi impiantati [262].

In recenti studi osservazionali e randomizzati a cluster, il controllo alla fonte dei focolai infettivi è stato associato a una migliore sopravvivenza [120, 263, 264]. Il controllo della fonte dovrebbe essere effettuato il prima possibile in seguito alla rianimazione iniziale [265, 266]. Sebbene i dati siano limitati per formulare una raccomandazione definitiva riguardo al periodo di tempo in cui dovrebbe essere effettuato il controllo della fonte, studi minori suggeriscono che il controllo della fonte entro 6-12 ore sia vantaggioso [265–271]. In genere, gli studi mostrano una sopravvivenza ridotta oltre questo termine. L'incapacità di dimostrare un beneficio con il controllo della fonte effettuato in meno di 6 ore può essere una conseguenza del numero limitato di pazienti e dell'eterogeneità dell'intervento. Pertanto, qualsiasi intervento di controllo alla fonte richiesto nella sepsi e nello shock settico dovrebbe idealmente essere eseguito il prima possibile dal punto di vista medico e logistico una volta effettuata la diagnosi [120]. L'esperienza clinica suggerisce che senza un adeguato controllo della fonte, molti casi gravi non si stabilizzeranno o miglioreranno nonostante la rianimazione tempestiva e la somministrazione di antimicrobici appropriati. Alla luce di quanto detto, gli sforzi prolungati di stabilizzazione medica al posto del controllo della fonte per i pazienti con patologia grave, in particolare quelli con shock settico, sono generalmente sconsigliati [272].

Per la selezione dei metodi ottimali di controllo della fonte è necessario valutare i benefici e i

rischi dell'intervento specifico, la preferenza del paziente, l'esperienza del professionista, la disponibilità, i rischi della procedura, i potenziali ritardi e la probabilità di successo della procedura. In generale, è opportuno adottare l'opzione meno invasiva che consenta di effettuare efficacemente il controllo della fonte. L'intervento chirurgico aperto dovrebbe essere preso in considerazione qualora altri approcci interventistici siano inadeguati o non possano essere erogati tempestivamente. L'esplorazione chirurgica può essere presa in considerazione anche quando l'incertezza diagnostica persiste nonostante la valutazione radiologica, quando la probabilità di successo con una procedura percutanea è incerta, o quando gli effetti indesiderati di una procedura non riuscita sono considerevoli. Anche i fattori logistici unici per ogni istituzione, come la disponibilità di personale chirurgico o interventistico, possono giocare un ruolo nella decisione. È necessaria una ricerca futura per analizzare la tempistica ottimale e il metodo di controllo della fonte nei pazienti con sepsi e shock settico con una fonte di infezione suscettibile di drenaggio.

28. Per gli adulti con sepsi o shock settico, raccomandiamo la rimozione immediata dei dispositivi di accesso intravascolare, che rappresentano una possibile fonte di sepsi o shock settico, non appena è stato stabilito un altro accesso vascolare

Dichiarazione di buona pratica

La rimozione di un dispositivo di accesso intravascolare potenzialmente infetto è considerata parte di un adeguato controllo della fonte [262]. Un dispositivo intravascolare ritenuto fonte di sepsi dovrebbe essere rimosso una volta stabilito un nuovo sito per l'accesso vascolare e in seguito alla riuscita della rianimazione iniziale [265, 266]. In assenza di shock settico o fungemia, alcune infezioni da catetere tunnellizzato impiantato possono essere trattate efficacemente con una terapia antimicrobica prolungata, qualora la rimozione del catetere non sia fattibile [273]. Tuttavia, la rimozione del catetere con un'adeguata terapia antimicrobica è definitiva ed è il trattamento preferito nella maggior parte dei casi.

Abbiamo identificato un RCT [274] e due studi osservazionali [275, 276]. Non vi sono evidenze di una differenza nella mortalità; tuttavia, gli studi sono stati ostacolati da limitazioni significative, compreso il rischio di confondimento per indicazione (studi osservazionali) e imprecisione (RCT), motivo per cui i risultati dovrebbero essere interpretati con cautela. La qualità delle evidenze era molto bassa.

De-escalation degli antibiotici

29. Per gli adulti con sepsi o shock settico, suggeriamo una valutazione quotidiana per la de-escalation degli antimicrobici rispetto a una durata fissa della terapia senza una rivalutazione quotidiana della de-escalation

Raccomandazione debole, evidenze di qualità molto bassa

L'esposizione all'antimicrobico è legata allo sviluppo della resistenza antimicrobica, pertanto è importante ridurre sia il numero di antibiotici somministrati che il relativo spettro di terapia nei pazienti con sepsi e shock settico [165]. È particolarmente rilevante nella terapia empirica in cui si raccomanda una terapia ad ampio spettro, poiché l'agente patogeno causale non è ancora stato identificato. Una volta che sia l'agente patogeno (o gli agenti patogeni) che le suscettibilità sono noti, si consiglia la de-escalation antimicrobica, vale a dire la sospensione di un antimicrobico che non è più necessario (in caso di terapia combinata) o la sostituzione di un antimicrobico per limitare lo spettro. Dati i rischi avversi sociali e individuali nel continuare una terapia antimicrobica non necessaria, è opportuno procedere a un'accurata de-escalation degli antimicrobici sulla base di un adeguato miglioramento clinico, anche se le colture sono negative. Si consiglia l'interruzione precoce di tutta la terapia antimicrobica in caso di esclusione dell'infezione [277]. Idealmente, si dovrebbe procedere alla de-escalation antimicrobica il prima possibile e le tecniche di diagnosi rapida possono facilitare questa operazione.

Abbiamo identificato prove dirette da 13 studi (1968 pazienti) [277], tra cui 1 RCT [278]. Nella nostra metanalisi, abbiamo osservato un miglioramento della mortalità a breve termine nei pazienti sottoposti a de-escalation (RR 0,72; 95% CI 0,57- 0,91) (Allegato 2 supplementare). La mortalità a lungo termine è stata valutata in un solo studio e non ha dimostrato differenze (RR 0,99; 95% CI 0,64-1,52). La de-escalation era associata a una minore durata della permanenza in ospedale (MD -5,56 giorni; 95% CI -7,68 a -3,44), ma non in TI (MD -2,6 giorni; 95% CI -5,91 a 0,72).

La maggior parte degli studi erano osservazionali e si sospetta che la de-escalation sia stata applicata principalmente a pazienti in miglioramento, per cui il miglioramento della mortalità a breve termine riportato dovrebbe essere interpretato con cautela [277, 279].

La de-escalation è generalmente sicura, può offrire risparmi sui costi in caso di interruzione degli antibiotici non necessari; rischi di resistenza antimicrobica ridotti, tossicità ridotta ed effetti collaterali ridotti possono essere importanti [280]. Sulla base della qualità generale molto bassa

delle prove, nuovi RCT sono auspicabili insieme ad altri studi sulla resistenza antimicrobica.

Durata degli antibiotici

30. Per gli adulti con diagnosi iniziale di sepsi o shock settico e un adeguato controllo della fonte, suggeriamo di preferire una durata della terapia antimicrobica più breve rispetto a una più lunga.

Raccomandazione debole, evidenze di qualità molto bassa

Tabella 2 Esempi di fattori di rischio per infezione fungina

Fattori di rischio per la sepsi da candida

Colonizzazione della candida in più siti [177–179]

Marcatori surrogati come il dosaggio del beta-D-glucano nel siero [177]

Neutropenia [180, 181]

Immunosoppressione [173, 180, 181]

Severità della malattia (APACHE score elevato) [182, 183]

Maggiore permanenza in TI [183]

Cateteri venosi centrali e altri dispositivi intravascolari [168, 180, 181, 184]

Soggetti che assumono droghe per via parenterale [185]

Nutrizione parenterale totale [186]

Antibiotici ad ampio spettro [178, 187]

Perforazioni del tratto gastrointestinale e perdite anastomotiche [186, 188–190]

Chirurgia gastrointestinale o epatobiliare di emergenza [190]

Insufficienza renale acuta ed emodialisi [186, 188]

Grave lesione termica [191–193]

Intervento chirurgico precedente [186]

Fattori di rischio per funghi endemici (cryptococcus, histoplasma, blastomyces, coccidioidomicosi)

Marcatori antigeni come test per criptococchi, istoplasma o blastomicete [194–196]

Infezione da HIV [197–200]

Trapianto di organi solidi [199, 201–203]

Terapia con corticosteroidi ad alto dosaggio [199]

Trapianto di cellule staminali ematopoietiche [204]

Alcuni modificatori di risposta biologica [205, 206]

Diabete mellito [207]

Fattori di rischio per infezione da muffa invasiva

Neutropenia [204, 208]

Marcatori surrogati come il dosaggio del galattomannano nel siero o nel lavaggio broncoalveolare [209–211]

Trapianto di cellule staminali ematopoietiche [204, 208, 212]

Trapianto di organi solidi [202, 212–214]

Terapia con corticosteroidi ad alto dosaggio [215, 216]

Alcuni modificatori di risposta biologica [206, 217, 218]

Limitare la terapia antimicrobica al ciclo più breve associato ad esiti migliori è una parte importante della stewardship antimicrobica [281–285]. La durata ottimale della terapia antimicrobica per un dato paziente con sepsi o shock settico dipende da molti fattori, tra cui ospite, microbo, farmaco e sito anatomico (tabella 2) [99, 100].

Nel corso degli ultimi due decenni sono stati fatti notevoli sforzi per chiarire la durata

ottimale della terapia antimicrobica, confrontando cicli “brevi” con cicli tradizionali (“più lunghi”). Esistono dati provenienti da RCT relativi a condizioni specifiche come la polmonite [286–289], le infezioni del tratto urinario [290], la batteriemia [291, 292] e le infezioni intra-addominali [293]. In molti degli studi, il ciclo più breve era efficace quanto quello più lungo, ma associato a un minor numero di eventi avversi. Pochissimi studi, tuttavia, si concentravano esclusivamente su pazienti critici con sepsi o shock settico, e la qualità complessiva delle evidenze era molto bassa.

Data la mancanza di dati definitivi e generalizzabili riguardo alla durata ottimale della terapia per i pazienti critici, non sorprende che vi sia una notevole variazione nella pratica [281, 294]. La consultazione specialistica sembra essere associata a migliori risultati per una vasta gamma di sindromi infettive [295–300]. Ciò è stato generalmente attribuito a miglioramenti nell’appropriatezza del regime antimicrobico empirico fornito. Tuttavia, è anche possibile che la riduzione della durata della terapia non necessaria possa costituire almeno una parte del miglioramento.

Quindi, per gli adulti con diagnosi iniziale di sepsi o shock settico e controllo adeguato della fonte, suggeriamo un corso più breve di antibiotici, poiché è meno costoso, ha meno effetti indesiderati senza influire negativamente sugli esiti (vedere tabella 4).

Tabella 3 Guida al dosaggio basato sulla PK/PD per specifiche classi di farmaci

Farmaco o classe di farmaci	Indice PK/PD associato all'uccisione batterica o all'efficacia	Concentrazione del farmaco target	Considerazioni per dosaggio ottimizzato ^a	Riferimenti
Antibatterici				
Amminoglicosidi	AUC_{0-24}/MIC ; C_{max}/MIC	AUC 70–100 C_{max}/MIC 8–10	Usare dosaggio a intervalli prolungati con peso paziente e funzione renale	[237]
Beta-lattamici	$fT_{>MIC}$	$C_{min} > MIC$	Usare infusioni prolungate, considerare peso e funzione renale paziente	[253]
Colistina	AUC_{0-24}/MIC	Non specificata	Usare peso paziente e funzione renale	[259]
Daptomicina	AUC_{0-24}/MIC ; C_{max}/MIC	$AUC_{0-24}/MIC > 200$	Usare peso paziente e funzione renale	[237]
Fluorochinoloni	AUC_{0-24}/MIC ; C_{max}/MIC	AUC_{0-24}/MIC 80–125	Usare funzione renale	[237]
Vancomicina	AUC_{0-24}/MIC	AUC_{0-24}/MIC 400	Usare peso paziente e funzione renale	[260]
Antimicotici				
Fluconazolo	AUC_{0-24}/MIC	AUC_{0-24}/MIC 100	Usare peso paziente e funzione renale	[261]
Posaconazolo	AUC_{0-24}/MIC	C_{min} 1–4 mg/L	Usare dose specifica per la formulazione	[261]
Voriconazolo	AUC_{0-24}/MIC	C_{min} 2–6 mg/L	Usare peso paziente	[261]

Rapporto AUC_{0-24} dell'area sotto la curva concentrazione-tempo da 0 a 24 h, MIC concentrazione minima inibitoria, $fT_{>MIC}$ intervallo di tempo di sovradosaggio in cui il farmaco libero (non legato) è mantenuto sopra la MIC , C_{max} concentrazione massima in un intervallo di dosaggio, C_{min} concentrazione minima in un intervallo di dosaggio

^a Ulteriori considerazioni oltre a quelle elencate possono essere state elencate in studi condotti su sottopopolazioni di pazienti critici

31. Per gli adulti con diagnosi iniziale di sepsi o shock settico e controllo adeguato della fonte in cui la durata ottimale della terapia non è chiara, suggeriamo di

ricorrere alla procalcitonina e alla valutazione clinica per decidere quando interrompere gli antimicrobici, piuttosto che alla sola valutazione clinica

Raccomandazione debole, evidenze di bassa qualità

In genere, si raccomanda una durata più breve della terapia antimicrobica; tuttavia, i pazienti critici spesso ricevono antimicrobici per più giorni del necessario [288, 301, 306]. Sebbene di norma venga utilizzata la sola valutazione clinica per decidere la durata, i biomarcatori potrebbero fornire ulteriori informazioni. A tal proposito, viene spesso utilizzata la proteina C reattiva. La procalcitonina è stata studiata in modo più esteso sia in pazienti critici che non, sia per l'inizio che per l'interruzione della terapia [307].

Abbiamo identificato evidenze dirette da 14 RCT (n = 4499 pazienti) in cui è stato valutato l'uso della procalcitonina come base per la durata del trattamento antimicrobico in pazienti con sepsi (due studi includevano pazienti critici in generale) [308–321]. Una metanalisi ha rivelato un miglioramento della mortalità nei pazienti trattati usando la procalcitonina rispetto al controllo (RR 0,89; 95% CI 0,80-0,99), mentre non è stato rilevato alcun effetto sulla durata della permanenza in TI o in ospedale. L'esposizione agli antibiotici è stata notevolmente inferiore nei pazienti trattati con procalcitonina e valutazione clinica; tuttavia, in molti studi la durata totale della terapia era ancora di 7 giorni o più nel gruppo di intervento. Inoltre, gli algoritmi per la terapia antimicrobica, la frequenza del monitoraggio della procalcitonina e le soglie (o la variazione percentuale della concentrazione di procalcitonina) per l'interruzione differiscono tra gli studi. Pertanto, la qualità complessiva delle evidenze è stata giudicata bassa.

Gli effetti indesiderati dell'uso della procalcitonina insieme alla valutazione clinica per decidere quando interrompere gli antimicrobici sono ritenuti minimi e non superano i potenziali benefici [322]. I dati disponibili sul rapporto costo-efficacia sono limitati, anche se uno studio in un singolo centro ha riportato una diminuzione dei costi ospedalieri associati agli antibiotici guidati dalla PCT in pazienti ricoverati in TI con sepsi indifferenziata [323]. Il test della procalcitonina potrebbe non essere disponibile in tutti i paesi e contesti sanitari, compresi i LMIC.

Sulla base del beneficio apparente e di nessun effetto indesiderato evidente, se la durata ottimale della terapia non è chiara e se la procalcitonina è disponibile suggeriamo di usare la procalcitonina insieme alla valutazione clinica per decidere quando interrompere gli antimicrobici negli adulti con diagnosi iniziale di sepsi o shock settico e controllo adeguato della fonte.

Tabella 4 Durata prevista della terapia antimicrobica empirica in RCT di durata minore rispetto a una durata maggiore della terapia secondo la sindrome clinica

Popolazione/sindrome	RCT/revisone sistematica (dati estratti da)	Durata minore	Durata maggiore	Risultati	
Polmonite	[301]	Capellier (2012)	8 giorni	15 giorni	Nessuna differenza
	[301, 302]	Chastre (2003)	8 giorni	15 giorni	Nessuna differenza
	[302]	El Moussaoui (2006)	3 giorni	8 giorni	Nessuna differenza
	[301-303]	Fekih Hassen (2009)	7 giorni	10 giorni	Nessuna differenza
	[302, 303]	File (2007)	5 giorni	7 giorni	Nessuna differenza
	[302, 303]	Kollef (2012)	7 giorni	10 giorni	Nessuna differenza
	[302, 303]	Leophonte (2002)	5 giorni	10 giorni	Nessuna differenza
	[301]	Medina (2007)	8 giorni	12 giorni	Nessuna differenza
	[302, 303]	Siegel (1999)	7 giorni	10 giorni	Nessuna differenza
	[302, 303]	Tellier (2004)	5 giorni	7 giorni	Nessuna differenza
Batteriemia	[302]	Chaudhry (2000)	5 giorni	10 giorni	Nessuna differenza
	[302]	Runyon (1991)	5 giorni	10 giorni	Nessuna differenza
	[304]	Yahav (2018)	7 giorni	14 giorni	Nessuna differenza
Infezione intra-addominale	[305]	Montravers (2018)	8 giorni	15 giorni	Nessuna differenza
	[293]	Sawyer (2015)	Max. 5 giorni	Max. 10 giorni	Nessuna differenza
Infezione tratto urinario	[290]	Peterson (2008)	5 giorni	10 giorni	Nessuna differenza

Gestione emodinamica. Gestione dei liquidi

32. Per gli adulti con sepsi o shock settico, raccomandiamo di utilizzare i cristalloidi come liquido di base per la rianimazione

Raccomandazione forte, evidenze di qualità moderata

33. Per gli adulti con sepsi o shock settico, suggeriamo di usare cristalloidi bilanciati invece di soluzione fisiologica normale per la rianimazione

Raccomandazione debole, evidenze di bassa qualità

34. Per gli adulti con sepsi o shock settico, suggeriamo di usare l'albumina nei pazienti che hanno ricevuto grandi volumi di cristalloidi piuttosto che usare solo cristalloidi

Raccomandazione debole, evidenze di qualità moderata

35. Per gli adulti con sepsi o shock settico, raccomandiamo di evitare l'utilizzo degli amidi per la rianimazione

Raccomandazione forte, evidenze di alta qualità

36. Per gli adulti con sepsi e shock settico, suggeriamo di evitare l'utilizzo di gelatina per la rianimazione

Raccomandazione debole, evidenze di qualità moderata

La fluidoterapia è una parte fondamentale della rianimazione in caso di sepsi e shock settico. I cristalloidi hanno il vantaggio di essere poco costosi e ampiamente disponibili. L'assenza di un chiaro beneficio in seguito alla somministrazione di colloidali rispetto alle soluzioni cristalloidi avvalorava l'uso delle soluzioni cristalloidi nella rianimazione dei pazienti con sepsi e shock settico [324]. Il liquido ottimale rimane oggetto di dibattito. Per decenni, la somministrazione di una soluzione salina normale (cloruro di sodio allo 0,9%) è stata una pratica comune [325], ma i

possibili effetti avversi che includono acidosi metabolica ipercloremica, vasocostrizione renale, aumento della secrezione di citochine e timore di danni renali acuti (AKI) hanno portato a un maggiore interesse per le soluzioni cloruro-restrittive, note come soluzioni bilanciate o tampone [326–330]. Successivamente, una network metanalisi di 14 RCT su pazienti con sepsi ha mostrato, in un confronto indiretto, che i cristalloidi bilanciati erano associati a una minore mortalità, rispetto alla soluzione salina [331].

Alcuni recenti RCT hanno indagato quale cristalloide possa essere più vantaggioso nei pazienti con sepsi. Nello studio clinico multicentrico in doppio cieco SPLIT, il confronto tra soluzioni bilanciate e soluzione salina normale non ha evidenziato differenze in termini di mortalità o AKI [332]. Il volume moderato di liquido infuso, la predominanza di pazienti chirurgici e il basso numero di pazienti settici (4%) preclude la generalizzabilità dei risultati. Nel 2016, lo studio pilota SALT (n=974) ha confrontato soluzioni bilanciate rispetto alla soluzione salina normale; i pazienti settici costituivano rispettivamente il 25% e il 28% della popolazione [333]. L'outcome primario, un outcome composito che include mortalità, necessità di RRT o disfunzione renale persistente (evento grave avverso a livello renale entro 30 giorni, MAKE30), era simile tra i gruppi (24,6% vs. 24,7%). Successivamente, nel 2018 è stato pubblicato lo studio SMART, uno studio monocentrico, multi-crossover che includeva 15.802 pazienti a cui sono state somministrate soluzioni bilanciate o soluzione fisiologica normale, alternate su base mensile [334]. Nel sottogruppo pre-specificato di pazienti ricoverati con sepsi in tutte le unità di TI partecipanti, la mortalità a 30 giorni era inferiore nei pazienti che ricevevano soluzioni bilanciate, rispetto alla soluzione salina normale (OR 0,80; 95% CI 0,67-0,94). Analogamente, in un'analisi secondaria che includeva solo i 1.641 pazienti ricoverati in TI con diagnosi di sepsi, le soluzioni bilanciate erano associate a una ridotta mortalità ospedaliera a 30 giorni (OR 0,74; 95% CI 0,59-0,93) e MAKE30, e un aumento di giorni senza vasopressore e RRT [335].

Lo studio SMART è uno studio monocentrico senza randomizzazione dei singoli pazienti e senza assegnazione in cieco dell'intervento che ha esposto i partecipanti a una quantità moderata di volume di liquido. L'identificazione dei sottogruppi di sepsi si è basata sui codici ICD-10 ed è stato utilizzato un outcome composito che potrebbe non essere così rilevante come un outcome centrato sul paziente [336]. Tuttavia, l'uso di soluzioni bilanciate nella sepsi può essere associato a risultati migliori rispetto alle soluzioni ricche di cloruro. Nessuno studio sul rapporto costo-efficacia ha confrontato le soluzioni di cristalloide bilanciate e non bilanciate. Pertanto, abbiamo considerato le conseguenze desiderate e indesiderate a favore delle soluzioni bilanciate, ma poiché la qualità delle prove è bassa, abbiamo formulato una raccomandazione debole. Due grandi RCT in corso forniranno ulteriori dati e saranno utilizzati per futuri aggiornamenti della linea guida [337, 338].

Anche se l'albumina ha teoricamente più probabilità di preservare la pressione oncotica rispetto ai cristalloidi [339], è più costosa e non esiste un chiaro beneficio derivante da un suo utilizzo di routine. Dalla pubblicazione delle linee guida del 2016 [12] sono stati pubblicati due studi monocentrici e due metanalisi a riguardo [324, 340–342]. Una review di Cochrane comprensiva di RCT con 12.492 pazienti che confronta albumina con cristalloidi non ha rilevato alcuna differenza nella mortalità a 30 giorni (RR 0,98; 95% CI 0,92-1,04) o a 90 giorni (RR 0,98; 95% CI 0,92-1,04) o necessità di RRT tra i gruppi (RR 1,11; 95% CI 0,96-1,27) [324]. Questa metanalisi includeva pazienti con malattia critica, e mentre la soluzione principale inclusa nell'analisi era l'albumina, alcuni studi in altre analisi includevano plasma fresco congelato. Una seconda metanalisi, che includeva anche pazienti critici, ha trovato pressioni statiche di riempimento (MD-2,3 cm H₂O; 95% CI 3,02-1,05) e pressione arteriosa media inferiori (MAP) (MD-3,53 mmHg; 95% CI -6,71-0,36) con l'uso di cristalloidi, ma nessuna differenza in termini di mortalità a 28 giorni (RR 1,0; 95% CI 0,92-1,10) o 90 giorni (RR 1,32; 95% CI 0,76-2,29) [340]. Il più grande studio clinico sulla sepsi, lo studio ALBIOS, che ha confrontato una combinazione di albumina e cristalloidi con i soli cristalloidi in 1818 pazienti con sepsi o shock settico, non ha evidenziato differenze in termini di mortalità a 28 giorni (RR 1,0; 95% CI 0,87-1,14) o a 90 giorni (RR 0,94; 95% CI 0,85-1,05) [339]. Da notare che,

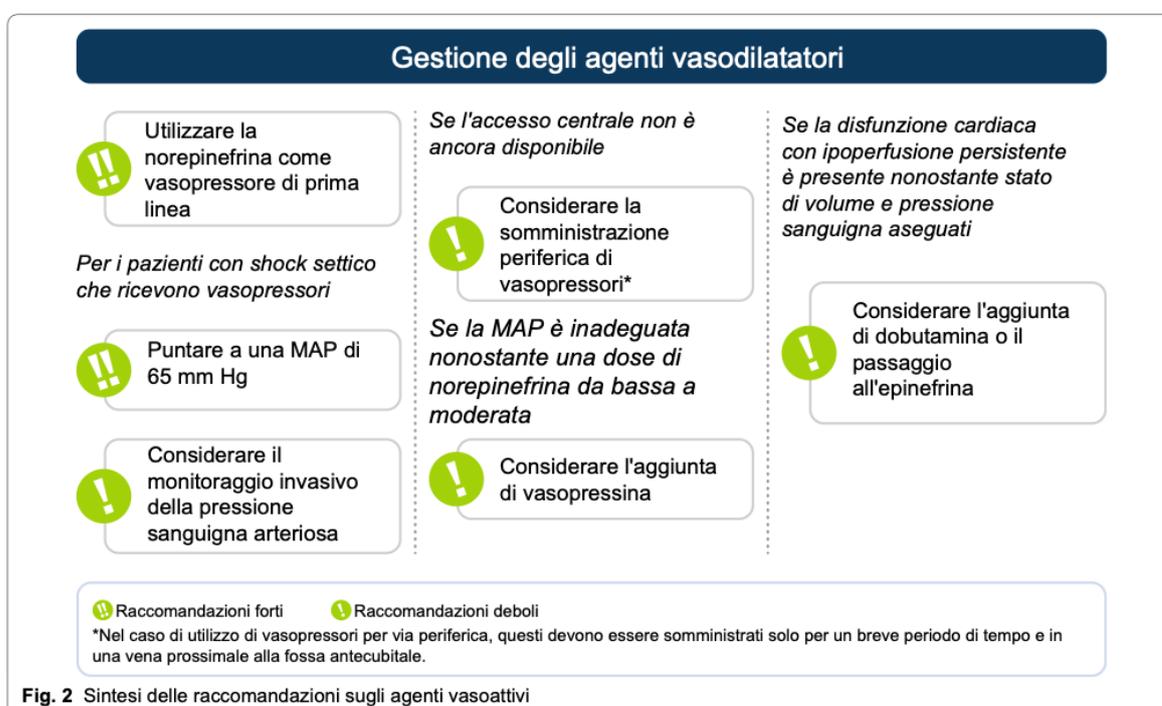


Fig. 2 Sintesi delle raccomandazioni sugli agenti vasoattivi

in questo studio, l'albumina è stata somministrata come soluzione al 20%, con un obiettivo di

trattamento di una concentrazione di albumina nel siero di 30 g/L fino alla dimissione dalla TI o a 28 giorni. Una metanalisi degli studi che includevano pazienti settici non ha evidenziato differenze significative in termini di mortalità (RR 0,98; 95% CI 0,89-1,08). Inoltre, il rischio di nuove insufficienze d'organo (RR 1,02; 95% CI 0,93-1,11), giorni senza ventilatore o giorni senza vasopressore non differivano. Anche se l'uso dell'albumina ha prodotto un maggiore effetto di trattamento nel sottogruppo dello shock settico (RR 0,88; 95% CI 0,77-0,99) che nel sottogruppo della sepsi (RR 1,03; 95% CI 0,91-1,17), l'analisi di sottogruppo non ha rilevato nessun effetto di sottogruppo (P-interazione = 0,19).

La mancanza di un beneficio comprovato e il maggior costo dell'albumina rispetto ai cristalloidi hanno contribuito alla nostra raccomandazione forte a favore dell'utilizzo di cristalloidi come liquido di prima linea per la rianimazione nella sepsi e nello shock settico. Il suggerimento di prendere in considerazione l'albumina nei pazienti che hanno ricevuto grandi volumi di cristalloidi è basato su evidenze che mostrano una pressione sanguigna più alta nelle fasi iniziali e successive [339], pressioni statiche di riempimento maggiori [340] e un bilancio netto dei liquidi inferiore [339] con l'albumina. La scarsità di dati preclude un valore di cutoff per l'infusione di cristalloide al di sopra del quale l'albumina potrebbe essere considerata parte della rianimazione.

Nelle linee guida SSC del 2016 è stata formulata una raccomandazione forte contro l'uso dell'amido idrossietilico (HES) [12]. Non sono stati individuati nuovi dati. Una precedente metanalisi di RCT in pazienti settici ha mostrato un rischio maggiore di RRT con l'uso di HES 130/0,38-0,45 (RR 1,36; 95% CI 1,08- 1,72) e un rischio maggiore di decesso in un'analisi predefinita di studi a basso rischio di bias (RR 1,11; 95% CI 1,0-1,2) [343]. Una network metanalisi su pazienti con sepsi o shock settico ha anche dimostrato un maggior rischio di decesso (OR 1,1; 95% CI 0,99-1,30) e necessità di RRT (OR 1,39; 95% CI 1,17-1,66) [331] con gli amidi in un paragone diretto con i cristalloidi. Pertanto, la raccomandazione del 2016 contro l'uso di HES nella rianimazione di pazienti con sepsi o shock settico non è cambiata [331, 343].

La gelatina è un colloide sintetico usato come liquido di rianimazione; mancano studi ben progettati che supportino la sua somministrazione in caso di sepsi e shock settico. Gli studi inclusi sono generalmente di piccole dimensioni e comprendono per lo più pazienti post-operatori e non gravemente malati. In un confronto indiretto, una network metanalisi a 4 nodi condotta in pazienti con sepsi non ha mostrato un chiaro effetto sulla mortalità rispetto ai cristalloidi (OR 1,24; 95% intervallo di credibilità [CrI] 0,61-2,55) [331]. Analogamente, un altro RCT non ha riscontrato effetti sulla mortalità legati all'uso della gelatina (RR 0,87; 95% CI 0,66-1,12) [344]. Gli effetti avversi della gelatina sono stati esaminati in una metanalisi di rete, che ha evidenziato un rischio maggiore di RRT con l'uso della gelatina rispetto alla soluzione salina normale (OR 1,27; 95% CrI 0,44-3,64)

e ai cristalloidi bilanciati (OR 1,50; 95% CrI 0,56-3,96) [345]. Nel complesso, le evidenze erano di qualità moderata a causa dell'imprecisione e dell'indirettezza. In una revisione sistematica di RCT che includeva pazienti con ipovolemia, l'uso di gelatina ha aumentato il rischio di anafilassi (RR 3,01; 95% CI 1,27-7,14) rispetto all'uso di cristalloidi [346]. Inoltre, le gelatine possono influenzare l'emostasi e l'effetto sulle trasfusioni di sangue non era chiaro (RR 1,10; 95% CI 0,86-1,41). Pertanto, a fronte dell'effetto inconcludente in termini di mortalità, dell'aumento degli effetti avversi e dei costi superiori, il panel ha formulato una raccomandazione debole contro l'uso della gelatina per la rianimazione acuta. Sono necessari ulteriori studi di alta qualità per elaborare i futuri aggiornamenti delle linee guida.

Agenti vasoattivi

37. Per gli adulti con shock settico, raccomandiamo di usare la noradrenalina come agente di prima linea rispetto ad altri vasopressori. *Raccomandazione forte*

Dopamina.	<i>Evidenze</i>	<i>di</i>	<i>alta</i>	<i>qualità</i>
Vasopressina.	<i>Evidenze</i>	<i>di</i>	<i>qualità</i>	<i>moderata</i>
Adrenalina.	<i>Evidenze</i>	<i>di</i>	<i>bassa</i>	<i>qualità</i>
Selepressina.	<i>Evidenze</i>	<i>di</i>	<i>bassa</i>	<i>qualità</i>

Angiotensina II. *Evidenze di qualità molto bassa*

Osservazioni

Nei contesti in cui la noradrenalina non è disponibile, adrenalina o dopamina possono essere usate come alternativa, ma invitiamo a cercare di migliorare la disponibilità di noradrenalina. Particolare attenzione dovrebbe essere data ai pazienti a rischio di aritmie quando si utilizzano dopamina ed adrenalina

38. Per gli adulti con shock settico con noradrenalina con livelli di PAM inadeguati, suggeriamo di aggiungere vasopressina anziché aumentare la dose di noradrenalina

Raccomandazione debole, evidenze di qualità moderata

Osservazioni

Nella pratica, la vasopressina viene solitamente somministrata quando la dose di noradrenalina è compresa tra 0,25 e 0,5 µg/kg/min

39. Per gli adulti con shock settico e livelli di PAM inadeguati anche in caso di somministrazione di noradrenalina e vasopressina, suggeriamo di aggiungere adrenalina

Raccomandazione debole, evidenze di bassa qualità

40. Per gli adulti con shock settico, suggeriamo di evitare l'uso di terlipressina

Raccomandazione debole, evidenze di bassa qualità

La noradrenalina è un potente agonista dei recettori adrenergici α -1 e β -1, che provoca vasocostrizione e aumento della MAP con effetti minimi sulla frequenza cardiaca. La dopamina agisce in modo dose-dipendente sui recettori adrenergici dopamina-1, α -1 e β -1. A bassi dosaggi, la dopamina causa vasodilatazione per mezzo dell'attività del recettore della dopamina-1 nel letto renale, splancnico, cerebrale e coronarico. Con dosaggi maggiori, l'attività del recettore adrenergico α della dopamina predomina con conseguente vasocostrizione e aumento della resistenza vascolare sistemica (SVR); l'attività del suo recettore adrenergico β -1 può portare ad aritmie che limitano la dose. La noradrenalina è più potente della dopamina come vasocostrittore. In una revisione sistematica e metanalisi di 11 RCT, la noradrenalina ha determinato una minore mortalità (RR 0,89; 95% CI 0,81-0,98) e un minore rischio di aritmie (RR 0,48; 95% CI 0,40-0,58) rispetto alla dopamina [347]. Anche se l'attività β -1 della dopamina può essere utile nei pazienti con disfunzione miocardica, il maggior rischio di aritmie ne limita l'uso [348].

L'azione dell'adrenalina è anche dose-dipendente con una forte attività dei recettori adrenergici β -1 e una moderata attività dei recettori adrenergici β -2 e α -1. L'attività dell'adrenalina, a basso dosaggio, è principalmente guidata dalla relativa influenza sui recettori adrenergici β -1, con conseguente aumento della gittata cardiaca (GC), diminuzione della resistenza vascolare sistemica (SVR) ed effetti variabili sulla PAM. A dosi maggiori, tuttavia, la somministrazione di adrenalina comporta un aumento della SVR e della GC. I potenziali effetti avversi dell'adrenalina includono aritmie e alterazione della circolazione splancnica [349]. L'adrenalina può aumentare la produzione aerobica di lattato attraverso la stimolazione dei recettori adrenergici β -2 del muscolo scheletrico, rendendo difficile l'uso del lattato sierico per indirizzare la rianimazione [350]. Uno studio randomizzato in cieco che ha confrontato l'adrenalina con la noradrenalina in pazienti con shock non ha evidenziato differenze in termini di mortalità a 90 giorni (HR 0,88; 95% CI 0,63-1,25) e di giorni senza vasopressore [351]. Il panel ha formulato una raccomandazione forte a favore della noradrenalina come agente di prima linea rispetto ad altri vasopressori (fig. 2).

La vasopressina è un ormone peptidico endogeno prodotto nell'ipotalamo e immagazzinato e

rilasciato dall'ipofisi posteriore. Il suo meccanismo di attività vasocostrittrice è multifattoriale e comprende il legame dei recettori V_1 sulla muscolatura liscia vascolare con conseguente aumento della pressione arteriosa. Gli studi dimostrano che la concentrazione di vasopressina è elevata nella fase iniziale dello shock settico, ma diminuisce fino a diventare normale nella maggior parte dei pazienti tra le 24 e le 48 ore quando lo shock perdura [352, 353]. Questo risultato è stato chiamato "carenza relativa di vasopressina" in quanto, in presenza di ipotensione, la vasopressina dovrebbe essere elevata. Il significato di questo risultato è sconosciuto. A differenza della maggior parte dei vasopressori, la vasopressina non viene titolata in base alla risposta, ma viene solitamente somministrata a una dose fissa di 0,03 unità/min per il trattamento dello shock settico. Negli studi clinici, la vasopressina è stata usata fino a 0,06 unità/min [354]. Dosi maggiori di vasopressina sono state associate a ischemia cardiaca, digitale e splancica [355].

Lo studio VANISH ha confrontato direttamente l'uso della vasopressina rispetto alla noradrenalina randomizzando i pazienti con shock settico in un disegno fattoriale 2×2 con l'obiettivo di valutare anche il ruolo dell'idrocortisone. Non è stata osservata nessuna differenza significativa tra i gruppi vasopressina e noradrenalina in termini di mortalità a 28 giorni [30,9% vs 27,5%; RR 1,13 (95% CI 0,85-1,51)]. Anche se non è stata riscontrata alcuna differenza per quanto riguarda il danno renale (RR 0,89; 95% CI 0,72- 1,11), l'uso della vasopressina ha ridotto il rischio di RRT (RR 0,71; 95% CI 0,53-0,97) [354].

Per quanto riguarda la terapia combinata, lo studio principale (lo studio VASST) che ha confrontato la noradrenalina da sola e la noradrenalina insieme alla vasopressina (0,01-0,03 U/min) non ha mostrato alcun miglioramento in termini di mortalità a 28 giorni (39,3% vs 35,4%, $p = 0,26$) [356]. Tuttavia, in un'analisi di sottogruppo, i pazienti con shock meno grave che ricevevano noradrenalina $<15 \mu\text{g}/\text{min}$ avevano una migliore sopravvivenza in seguito all'aggiunta di vasopressina (26,5% vs. 35,7%, $p = 0,05$). Sia VANISH che VASST hanno dimostrato che la vasopressina permette di risparmiare le catecolamine; in quanto tale, l'uso precoce della vasopressina in combinazione con la noradrenalina può contribuire a ridurre il carico adrenergico associato agli agenti vasoattivi tradizionali [357]. Nella nostra revisione sistematica di 10 RCT, la vasopressina con noradrenalina ha ridotto la mortalità rispetto alla sola noradrenalina (RR 0,91; 95% CI 0,83-0,99) ma non ha ridotto la necessità di RRT (RR 0,79; 95% CI 0,57-1,10). Non sono emerse differenze nei rischi di ischemia digitale (RR 1,01; 95% CI 0,33-9,84) o aritmie (RR 0,88; 95% CI 0,63-1,23). La soglia per l'aggiunta di vasopressina varia a seconda degli studi e rimane poco chiara. Sembra ragionevole iniziare la vasopressina quando la dose di noradrenalina è compresa tra 0,25-0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ [354]. Un'altra metanalisi di RCT sullo shock distributivo ha mostrato un rischio inferiore di fibrillazione atriale con la combinazione di vasopressina e

noradrenalina rispetto alla sola noradrenalina [358]. Tuttavia, una recente metanalisi di dati individuali di pazienti con shock settico da 4 RCT ha mostrato che la vasopressina da sola o in combinazione con la noradrenalina ha portato a un maggior rischio di ischemia digitale (differenza di rischio [RD] 1,7%; 95% CI 0,3-3,2) ma un minor rischio di aritmia (RD -2,8%; 95% CI -0,2 a -5,3) rispetto alla sola noradrenalina [359].

Le evidenze riguardanti la strategia terapeutica ottimale per lo shock che richiede vasopressori ad alte dosi sono scarse [360]. L'adrenalina è stata suggerita come vasopressore di seconda o terza linea per i pazienti con shock settico. Con l'uso di noradrenalina a concentrazioni elevate, i recettori α_1 possono già essere saturi e sottoregolati [361]. Quindi, l'uso di un altro farmaco come l'adrenalina che mira agli stessi recettori può essere poco utile e la vasopressina potrebbe essere più adeguata in questo scenario. In un confronto indiretto, una network metanalisi non ha trovato alcuna differenza significativa tra adrenalina e vasopressina in termini di mortalità (RR 0,94; 95% CI 0,47-1,88) [362]. L'adrenalina potrebbe essere utile nei pazienti con shock settico refrattario con disfunzione miocardica.

Pertanto, abbiamo valutato le conseguenze desiderate e indesiderate di questi vasopressori e abbiamo formulato una raccomandazione forte a favore dell'uso della noradrenalina come agente di prima linea invece di dopamina, vasopressina, adrenalina e selepressina e angiotensina II in pazienti con shock settico, e una raccomandazione debole relativa a selepressina e angiotensina II. Anche se alcune evidenze suggeriscono che la vasopressina potrebbe essere migliore della noradrenalina in termini di risultati clinici, il panel ha preso in considerazione i suoi costi più elevati e la minore disponibilità e ha formulato una raccomandazione forte a favore dell'uso della noradrenalina come agente di prima linea invece della vasopressina. Abbiamo valutato anche il potenziale beneficio e le conseguenze indesiderate dell'uso della combinazione di noradrenalina e vasopressina, formulando una raccomandazione debole a favore dell'aggiunta di vasopressina piuttosto che dell'aumento della dose di noradrenalina. Sono necessarie ulteriori evidenze per definire correttamente il ruolo della terapia combinata di vasopressori nello shock settico.

Il panel ha anche osservato che la disponibilità di noradrenalina e l'esperienza del suo utilizzo possono variare. Come parte della campagna globale per l'assistenza sanitaria universale, il programma dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) per i farmaci essenziali e i prodotti sanitari si impegna a migliorare l'accesso globale a prodotti medici essenziali, di alta qualità, sicuri, efficaci ed economici. Se la noradrenalina non è disponibile, è possibile ricorrere a dopamina o adrenalina, con particolare attenzione al rischio di aritmie.

La selepressina è un agonista V1 altamente selettivo, che induce la vasocostrizione attraverso la stimolazione della muscolatura liscia vascolare. Non condivide i tipici effetti dei recettori V1b e

V2 della vasopressina (aumento dei fattori pro-coagulanti, sale e ritenzione idrica, ossido nitrico e rilascio di corticosteroidi) ed è stato quindi postulata come un'alternativa potenzialmente interessante di vasopressore non catecolaminergico alla noradrenalina. La selepressina è stata analizzata in due studi randomizzati in caso di shock settico. Il primo, uno studio di fase IIa in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo, ha confrontato tre dosi progressive di selepressina (1,25, 2,5 e 3,75 ng/kg/min) nel mantenimento della pressione sanguigna, con noradrenalina open label [363]. La selepressina a un dosaggio di 2,5 ng/kg/min ha dimostrato di essere efficace nel mantenere la MAP > 60 mmHg senza noradrenalina in circa il 50% dei pazienti a 12 h e circa il 70% dei pazienti a 24 h. Uno studio successivo di fase IIb/fase III con disegno adattivo, con confronto iniziale di tre dosi (1,7, 2,5 e 3,5 ng/kg/min) e la possibilità di aggiungere un ulteriore gruppo di dosi da 5 ng/kg/min [364], è stato interrotto per futilità dopo aver selezionato 828 pazienti, senza differenze significative tra nessuno degli endpoint chiave [giorni liberi da ventilatore e vasopressore, 15,0 (selepressina) contro 14,5 (placebo), $p = 0,30$; mortalità a 90 giorni per qualsiasi causa, 40,6% vs 39,4%, $p=0,77$; giorni liberi da RRT a 30 giorni, 18,5 vs 18,2, $p=0,85$; 30 giorni senza TI, 12,6 vs 12,2, $p=0,41$]; anche i tassi di eventi avversi erano simili tra i gruppi. La metanalisi dei due studi non ha evidenziato differenze significative in termini di mortalità [selepressina: 41,8% vs noradrenalina: 40,45%; RR 0,99 (95% CI 0,84-1,18)]. Poiché non è stato dimostrato che la selepressina sia clinicamente migliore della noradrenalina, abbiamo ritenuto che le conseguenze desiderate e indesiderate siano a favore della noradrenalina e abbiamo formulato una raccomandazione debole contro l'uso della selepressina come terapia di prima linea. Inoltre, non è attualmente disponibile in commercio.

L'angiotensina II è un ormone naturale con marcati effetti vasocostrittori, attivato attraverso la stimolazione del sistema renina-angiotensina. Recentemente è diventata disponibile per l'uso clinico una versione sintetica per l'uomo, che è stata studiata in due studi clinici. In seguito a un piccolo studio pilota a breve termine condotto su 20 pazienti con shock (settico) da vasodilatazione, con 10 pazienti per gruppo, che ha mostrato un'efficacia fisiologica senza evidenti problemi di sicurezza [365], è stato eseguito un RCT più ampio su 344 pazienti con shock da vasodilatazione (circa il 90% di sepsi accertata o presunta) [366]. L'endpoint primario, un aumento della MAP di almeno 10 mmHg o ad almeno 75 mmHg, è stato raggiunto in 114 pazienti su 163 nel gruppo angiotensina II e in 37 pazienti su 158 nel gruppo placebo (69,9% vs 23,4%, $p < 0,001$). Una metanalisi non ha evidenziato alcuna differenza nei tassi di mortalità tra angiotensina II e noradrenalina (46,2% vs 54,2%; RR 0,85 (95% CI 0,69-1,06); qualità molto bassa). Non è stato rilevato un chiaro aumento degli eventi avversi con l'uso dell'angiotensina II. Poiché le evidenze disponibili sono di qualità molto bassa e l'esperienza clinica nella sepsi, e

quindi la dimostrazione della sicurezza, rimane limitata, il panel ha ritenuto che l'angiotensina non dovrebbe essere usata come agente di prima linea, ma avendo dimostrato un'efficacia fisiologica, può avere un ruolo come terapia vasopressoria aggiuntiva.

La terlipressina è un profarmaco e viene convertita in vasopressina lisina dalle peptidasi endoteliali, producendo un effetto "a lento rilascio" e dando un'emivita effettiva di circa 6 ore. La terlipressina è più specifica per i recettori V1 ed è stata studiata in 9 studi clinici su pazienti con sepsi, con o senza cirrosi, coinvolgendo 950 pazienti in totale. La nostra metanalisi non ha evidenziato differenze in termini di mortalità (terlipressina: 42,9% vs 49,0%; RR 0,89 (95% CI 0,70-1,13); bassa qualità) ma un aumento degli eventi avversi. Il più grande di questi studi ha coinvolto 617 pazienti con shock settico, in modo randomizzato e in cieco, con terlipressina (o placebo) aggiunta a una dose compresa tra 20 e 160 mcg/h a un approccio standard basato sulla noradrenalina per raggiungere una MAP di 65-75 mmHg [367]. L'outcome primario è stata la morte per qualsiasi causa a 28 giorni. La mortalità a 28 giorni nei due gruppi era del 40% per la terlipressina e del 38% per la noradrenalina (OR 0,93; 95% CI 0,55-1,56, $p=0,80$), e non sono state riscontrate differenze nel punteggio SOFA al giorno 7 o nei giorni senza vasopressore. Più pazienti che hanno ricevuto la terlipressina hanno presentato eventi avversi gravi; 33 pazienti su 260 (12%) hanno avuto un'ischemia digitale dopo aver ricevuto la terlipressina, contro un solo paziente che ha ricevuto la noradrenalina ($p<0,0001$); anche la diarrea è stata più comune nel gruppo della terlipressina (2,7% contro 0,35%, $p=0,037$). Nel gruppo della terlipressina si sono presentati tre casi di ischemia mesenterica contro uno nel gruppo della noradrenalina. Alla luce di quanto esposto, il panel ha ritenuto che le conseguenze indesiderate siano maggiori con l'uso della terlipressina e ha formulato una raccomandazione debole contro il suo utilizzo in pazienti con shock settico.

Inotropi

41. Per gli adulti con shock settico e disfunzione cardiaca con ipoperfusione persistente nonostante stato volemico e pressione arteriosa adeguati, suggeriamo di aggiungere dobutamina alla noradrenalina o di usare la sola adrenalina

Raccomandazione debole, evidenze di bassa qualità

42. Per gli adulti con shock settico e disfunzione cardiaca con ipoperfusione persistente nonostante stato volemico e pressione arteriosa adeguati, suggeriamo di evitare l'utilizzo di levosimendan

Raccomandazione debole, evidenze di bassa qualità

La disfunzione miocardica indotta dalla sepsi è riconosciuta come uno dei principali responsabili

dell'instabilità emodinamica ed è associata a risultati peggiori nei pazienti con shock settico [368]. La terapia inotropica può essere utilizzata nei pazienti con ipoperfusione persistente dopo un'adeguata rianimazione con liquidi e nei pazienti con disfunzione miocardica, basata su GC bassa sospetta o misurata e pressioni di riempimento cardiaco elevate. La dobutamina e l'adrenalina sono gli inotropi più comunemente usati. Studi fisiologici dimostrano che la dobutamina aumenta la GC e il trasporto di ossigeno, aumenta la perfusione splancnica e l'ossigenazione dei tessuti, migliora l'acidosi intramucosa e l'iperlattatemia [369]. Tuttavia, è possibile che tali effetti non siano prevedibili [370]. L'infusione di dobutamina può portare a una vasodilatazione severa e provocare una diminuzione della PAM. Inoltre, la risposta inotropica può essere ridotta nella sepsi con un effetto cronotropo conservato che provoca tachicardia senza un aumento del volume sistolico (SV) [370]. Nessun RCT ha confrontato la dobutamina con il placebo in questa popolazione. Il confronto indiretto dalla metanalisi di rete ha mostrato che la dobutamina con noradrenalina non ha avuto un chiaro impatto sulla mortalità rispetto a nessun agente inotropo (OR 0,69; 95% CI 0,32-1,47) [362]. Nessuno degli studi ha confrontato direttamente la dobutamina combinata con la noradrenalina con la sola noradrenalina. In uno studio osservazionale condotto su 420 pazienti con shock settico, l'uso di un agente inotropo (dobutamina, levosimendan, adrenalina o milrinone) era indipendentemente associato a un aumento della mortalità a 90 giorni (OR 2,29; 95% CI 1,33-3,94) anche dopo aggiustamento con propensity-score [371]. Tuttavia, l'analisi si è adattata solo alle caratteristiche di base, senza tenere conto dei fattori di confondimento variabili nel tempo, comprese le condizioni del paziente al momento dell'inizio dell'inotropo, che potrebbero spiegare l'associazione con la mortalità. Il panel ha considerato la network metanalisi di qualità superiore rispetto agli studi osservazionali e ha formulato un suggerimento a favore dell'utilizzo di inotropi solo in date situazioni. Nessuna prova conferma la superiorità della dobutamina rispetto all'adrenalina. L'adrenalina è comunemente disponibile, soprattutto in ambienti con scarse risorse [372]. In un confronto indiretto tra dobutamina ed adrenalina, una network metanalisi non ha evidenziato un chiaro effetto sulla mortalità (OR 1,18; 95% CI 0,47-3,97) [362]. Pertanto, abbiamo ritenuto che le conseguenze desiderate e indesiderate fossero comparabili per entrambi i farmaci e abbiamo formulato una raccomandazione debole a favore dell'utilizzo di uno dei due per i pazienti con shock settico e disfunzione cardiaca con ipoperfusione persistente nonostante un adeguato stato volêmico e della MAP. Entrambi dovrebbero essere interrotti in assenza di miglioramento dell'ipoperfusione o in presenza di eventi avversi. Sono necessarie ulteriori evidenze da RCT di alta qualità per poter valutare correttamente il ruolo degli inotropi nella sepsi.

Il levosimendan è un farmaco calcio-sensibilizzante con proprietà inotrope e vasodilatatorie. È

stato valutato nello shock settico [373]. Una metanalisi di tre RCT (n=781) ha mostrato che il levosimendan non ha influito sulla mortalità rispetto a nessun agente inotropo (RR 0,87; 95% CI 0,59-1,28). I dati dello studio LeoPARDS (n=515) hanno mostrato che il levosimendan rispetto a nessun agente inotropo era associato a una minore probabilità di successo dello svezzamento dalla ventilazione meccanica e a un maggiore rischio di tachiaritmia sopraventricolare [373]. Una metanalisi di sette RCT che ha confrontato il levosimendan con dobutamina ha evidenziato che il levosimendan non era migliore della dobutamina negli adulti con sepsi in termini di mortalità (OR 0,80; 95% CI 0,48, 1,33; $p=0,39$) [374]. Pertanto, il panel ha formulato una raccomandazione debole contro l'uso di levosimendan basandosi sull'assenza di benefici, oltre al profilo di sicurezza, il costo e la disponibilità limitata del farmaco.

Monitoraggio e accesso intravenoso

43. Per gli adulti con shock settico, suggeriamo di preferire il monitoraggio invasivo della pressione arteriosa rispetto al monitoraggio non invasivo, non appena possibile e se le risorse sono disponibili

Raccomandazione debole, evidenze di qualità molto bassa

44. Per gli adulti con shock settico, suggeriamo di iniziare i vasopressori perifericamente per ripristinare la PAM piuttosto che ritardare l'inizio per avere un accesso venoso centrale assicurato

Raccomandazione debole, evidenze di qualità molto bassa

Osservazione

Quando si usano i vasopressori per via periferica, questi devono essere somministrati solo per un breve periodo di tempo e in una vena interna o prossimale alla fossa antecubitale

La stima della pressione sanguigna utilizzando un manicotto non invasivo tende ad essere imprecisa e la discrepanza è più marcata negli stati di shock [375–379]. L'inserimento di un catetere arterioso permette una misurazione sicura, affidabile e continua della pressione arteriosa e consente un'analisi in tempo reale in modo che le decisioni terapeutiche possano essere basate su informazioni relative alla pressione sanguigna immediate e precise [380]. Una revisione sistematica di studi osservazionali ha evidenziato che il rischio di ischemia e sanguinamento degli arti era inferiore all'1% per i cateteri radiali, e il rischio di ischemia e sanguinamento degli arti per i cateteri femorali era rispettivamente, inferiore all'1% e 1,58%. La complicazione più comune era l'ematoma localizzato, 14% per i cateteri radiali e 6% per quelli femorali [381]. Grazie all'utilizzo degli ultrasuoni è possibile aumentare il tasso di successo del primo tentativo e diminuire il tasso di complicanze [382, 383]. Una revisione sistematica ha evidenziato un rischio maggiore di

infezioni con l'utilizzo di cateteri arteriosi femorali rispetto ai cateteri arteriosi radiali (RR 1,93; 95% CI 1,32-2,84) e l'incidenza complessiva aggregata di infezione del flusso sanguigno era pari a 0,96 per 1000 giorni di catetere [384]. Nella versione precedente delle presenti linee guida è stata formulata una raccomandazione debole a favore dell'utilizzo del monitoraggio invasivo della pressione arteriosa rispetto al monitoraggio non invasivo [12]. Da allora, non sono state rese disponibili nuove evidenze rilevanti. Mancano ancora grandi studi randomizzati che confrontino il monitoraggio della pressione arteriosa con i metodi non invasivi. Considerando il basso tasso di complicanze e la probabile maggiore precisione della misurazione della pressione sanguigna, i benefici dei cateteri arteriosi probabilmente superano i rischi. Tuttavia, bisogna considerare le risorse potenzialmente limitate in alcuni paesi e la mancanza di studi di alta qualità. Pertanto, il panel ha formulato una raccomandazione debole a favore del catetere arterioso che, per ridurre al minimo il rischio di complicanze, dovrebbe essere rimosso non appena il monitoraggio emodinamico continuo non è più necessario.

La somministrazione tempestiva di vasopressori per ripristinare la pressione sanguigna è una componente fondamentale della gestione dello shock settico. I vasopressori vengono tradizionalmente somministrati attraverso un accesso venoso centrale a causa del rischio di extravaso, ischemia locale dei tessuti e lesioni in caso di somministrazione periferica. Tuttavia, il processo per assicurare l'accesso venoso centrale può richiedere tempo, attrezzature e formazione specializzate che potrebbero non essere disponibili in ambienti con scarse risorse, anche in paesi ad alto reddito, portando a un ritardo della somministrazione di vasopressori [385]. Mancano grandi studi randomizzati che confrontino i cateteri centrali e periferici relativamente all'infusione iniziale di vasopressori. Un piccolo studio (n = 263) ha suddiviso i pazienti in modo casuale tra accesso vascolare periferico e accesso centrale [386]. La necessità di un vasopressore costituiva l'indicazione per l'accesso venoso nel 70% dei pazienti. L'incidenza di complicanze maggiori legate al catetere era maggiore nei pazienti randomizzati a linee venose periferiche, senza alcuna differenza significativa nell'incidenza di complicanze minori legate al catetere. La complicanza più comune della linea venosa periferica è stata la difficoltà di posizionamento. Quasi la metà dei pazienti assegnati al gruppo di accesso periferico non ha avuto bisogno di una linea centrale durante la permanenza in TI. Altri autori hanno anche dimostrato che si possono evitare le linee centrali con l'inserimento della linea periferica [387].

Generalmente, la somministrazione di vasopressori attraverso cateteri intravenosi periferici è sicura. Una recente revisione sistematica ha evidenziato che lo extravaso si è verificato nel 3,4% (95% CI 2,5-4,7%) dei pazienti senza che siano stati riportati episodi di necrosi dei tessuti o di ischemia degli arti [388]. La maggior parte degli studi non ha segnalato la necessità di un

trattamento attivo dello stravasamento e una revisione sistematica ha concluso che la maggior parte dei pazienti che sperimentano eventi di stravasamento non presentano sequele a lungo termine [389]. Lo stravasamento può verificarsi più frequentemente se i vasopressori sono infusi distalmente alla fossa antecubitale; una metanalisi ha evidenziato che l'85% degli eventi di stravasamento riportati si è verificato quando i vasopressori sono stati infusi da un catetere situato distalmente alla fossa antecubitale [389]. La somministrazione prolungata di vasopressori può aumentare la probabilità di una lesione tissutale locale. È poco probabile che la somministrazione di vasopressori per un breve periodo di tempo (<6 ore) in un catetere periferico ben posizionato prossimalmente alla fossa antecubitale causi una lesione locale dei tessuti [389].

Il tempo di inizio dei vasopressori può essere minore se si utilizza un accesso periferico. Un'analisi post hoc dello studio ARISE ha mostrato che il 42% dei pazienti ha ricevuto vasopressori tramite un catetere periferico con un tempo di inizio minore (2,4 [1,3-3,9] contro 4,9 h [3,5-6,6], $p < 0,001$) [385]. Inoltre, la maggior parte dei pazienti che hanno ricevuto vasopressori perifericamente ha raggiunto una MAP > 65 mmHg entro 1 h. Un ritardo nell'inizio del vasopressore e il raggiungimento della MAP a 65 è associato a una maggiore mortalità [390, 391]. Dato il basso tasso di complicanze dei vasopressori periferici e la possibilità di ripristinare la pressione sanguigna più velocemente, i benefici di iniziare la somministrazione dei vasopressori per un breve periodo di tempo in una vena prossimale alla fossa antecubitale probabilmente superano i rischi. Pertanto, abbiamo formulato una raccomandazione debole a favore dell'inizio tempestivo della somministrazione dei vasopressori per via periferica. Qualora l'infusione di vasopressori sia ancora necessaria dopo un breve periodo di tempo, appena possibile e se le risorse sono disponibili, questi dovrebbero essere infusi attraverso un accesso venoso centrale per ridurre al minimo il rischio di complicanze. La mancanza di disponibilità e competenza nel posizionamento di cateteri venosi centrali in diversi contesti è un aspetto importante [55]. Sebbene i dati su quest'ultimo siano generalmente scarsi, uno studio condotto in Nigeria su medici specializzandi per lo più esperti ha mostrato la limitata conoscenza del posizionamento del catetere venoso centrale [392]. Sebbene il panel suggerisca la somministrazione periferica di noradrenalina come misura temporanea fino al posizionamento di un catetere venoso centrale, la sua somministrazione centrale a lungo termine potrebbe non essere possibile in alcune situazioni. Sono necessari studi prospettici più ampi per fornire evidenze migliori sull'adeguatezza e la sicurezza delle linee periferiche in questo scenario.

Bilancio dei liquidi

45. Non sussistono evidenze sufficienti per formulare una raccomandazione sull'uso di strategie di liquidi restrittive rispetto a quelle liberali nelle prime 24 ore di rianimazione in pazienti con sepsi e shock settico che hanno ancora segni di ipoperfusione e deplezione di volume dopo la rianimazione iniziale

Osservazioni

La rianimazione con liquidi dovrebbe essere eseguita solo se i pazienti presentano segni di ipoperfusione

La letteratura attuale non fornisce indicazioni chiare sulla migliore strategia dei liquidi dopo il bolo di liquidi della rianimazione iniziale. I quattro maggiori studi clinici relativi alla rianimazione in caso di sepsi hanno utilizzato quantità di liquidi da moderate a elevate nelle prime 72 ore. Sebbene Rivers [393] abbia somministrato oltre 13 L di liquidi, ProCESS[64], ARISE [65] e ProMISe [66] hanno somministrato circa 7-8 L nei gruppi di cure abituali con un basso tasso di mortalità. Tuttavia, evidenze recenti suggeriscono che i liquidi intravenosi utilizzati per ripristinare la perfusione dell'organo possono danneggiare l'integrità vascolare e portare a disfunzioni d'organo [394]. I dati degli studi osservazionali hanno mostrato un'associazione tra la rianimazione ad alto volume di liquidi e l'aumento della mortalità, ma questi studi sono probabilmente influenzati da variabili non misurate (somministrazione di maggiori quantità di fluidi a pazienti più malati) [395, 396]. Dati recenti dall'Africa hanno evidenziato che la rianimazione con un maggiore volume di liquidi negli adulti è stata associata a una maggiore mortalità, ma la generalizzabilità di tali dati è limitata a causa dell'alta prevalenza di HIV/AIDS e malnutrizione nei pazienti coinvolti e delle condizioni di scarsità di risorse con accesso limitato alle TI [69].

Le attuali evidenze che valutano una strategia restrittiva di liquidi intravenosi nella gestione dei pazienti settici varia a seconda dei criteri di inclusione, alla definizione di strategie di liquidi restrittive e liberali, ai criteri alla base della somministrazione di ulteriori liquidi intravenosi (ad esempio parametri di perfusione vs. variabili emodinamiche) e alla durata degli interventi [397–401]. Inoltre, gli outcome primari erano per lo più legati ai volumi di liquido intravenoso somministrati durante il periodo dello studio e, date le piccole dimensioni del campione, non sono stati in grado di identificare le differenze negli outcome centrati sul paziente. Gli studi in corso Crystalloid Liberal or Vasopressors Early Resuscitation in Sepsis (CLOVERS) e Conservative vs liberal fluid therapy in septic shock (CLASSIC) faranno un po' di luce su questo argomento [402, 403]. Data la qualità delle evidenze e la variabilità tra gli studi esistenti, il panel non ha formulato alcuna raccomandazione relativa a una gestione restrittiva o liberale dei liquidi nelle prime 24 ore

di rianimazione dopo il bolo di liquidi iniziale nei pazienti con sepsi e shock settico. Tuttavia, è importante sottolineare che questa considerazione non influisce sulla raccomandazione relativa al bolo di liquido intravenoso iniziale e che la somministrazione di liquidi intravenosi dopo il bolo di liquido iniziale dovrebbe essere basata sui parametri di perfusione e non solo su una risposta nelle variabili emodinamiche.

Ventilazione

Obiettivi di ossigenazione

46. Non sussistono evidenze sufficienti per formulare una raccomandazione sull'uso di obiettivi di ossigenazione conservativi negli adulti con insufficienza respiratoria ipossemica indotta da sepsi

I pazienti sottoposti a ventilazione meccanica in TI ricevono spesso una frazione di ossigeno inspirato elevata e hanno un'alta tensione di ossigeno arterioso. L'uso conservativo dell'ossigeno può ridurre l'esposizione all'ossigeno e diminuire il danno ossidativo polmonare e sistemico. Le evidenze relative l'uso di obiettivi di ossigenazione conservativi (generalmente definiti come PaO₂ 55-70 mmHg; SpO₂ 88-92%) e la terapia in pazienti con sepsi sono limitate, con tre studi randomizzati nella popolazione di malati critici [404–406]. Nello studio ICU-ROX con 1000 partecipanti [405], l'ossigenoterapia conservativa non ha influenzato significativamente l'outcome primario, vale a dire il numero di giorni senza ventilatore, rispetto all'ossigenoterapia liberale per adulti con ventilazione in TI. La mortalità a 90 e 180 giorni non differiva. Questi risultati sono in contrasto con i risultati di un precedente studio monocentrico, che è stato interrotto in anticipo in seguito a un'analisi intermedia non prevista. In tale studio, l'ossigenoterapia conservativa in TI era associata a un tasso di mortalità nettamente inferiore rispetto all'ossigenoterapia abituale. [404]. In una recente revisione sistematica e metanalisi di più sindromi cliniche, i ricercatori hanno riscontrato che una strategia di ossigenazione conservativa era associata a un tasso inferiore di decesso negli adulti con malattia acuta rispetto a una strategia di ossigenazione liberale [407]. Tuttavia, in un'analisi post hoc dello studio ICU-ROX che includeva adulti con sepsi, le stime puntuali per l'effetto del trattamento dell'ossigenoterapia conservativa sulla mortalità a 90 giorni segnalano la possibilità di danni clinicamente importanti [408]. Lo studio LOCO-2 è stato terminato in anticipo dal comitato per la sicurezza e il monitoraggio dei dati e non ha riportato alcuna differenza in termini di sopravvivenza a 28 giorni nei pazienti con ARDS gestiti con una strategia di ossigenazione conservativa [409]. Attualmente sono in corso diversi studi sugli obiettivi di ossigenazione conservativi che indirizzeranno la pratica clinica in futuro. In questo momento, non

ci sono evidenze sufficienti per formulare una raccomandazione basata sull'evidenza.

Ossigenoterapia nasale ad alto flusso

47. Per gli adulti con insufficienza respiratoria ipossemica indotta da sepsi, suggeriamo l'uso di ossigeno nasale ad alto flusso rispetto alla ventilazione non invasiva

Raccomandazione debole, evidenze di bassa qualità

L'insufficienza respiratoria acuta ipossiémica può derivare da cause di sepsi come polmonite o infezioni non polmonari con conseguente ARDS. I pazienti che presentano ipossia senza ipercapnia sono trattati con alte concentrazioni di ossigeno inalato che può essere somministrato in modo tradizionale con interfacce che includono rebbi nasali, maschera con serbatoio o maschera di Venturi.

Tra gli interventi avanzati per i pazienti con ipossia severa che richiedono un'escalation della terapia vi sono la ventilazione non invasiva (NIV) o l'ossigeno ad alto flusso. Entrambe le terapie evitano le complicanze legate all'intubazione e alla ventilazione meccanica invasiva e favoriscono l'interazione con il paziente. Oltre a migliorare lo scambio di gas, la NIV può contribuire a ridurre il lavoro respiratorio in particolari pazienti. Tuttavia, l'uso della NIV può essere associato allo sviluppo di complicanze tra cui l'aumento del rischio di insufflazione gastrica e di aspirazione, la lacerazione della pelle del viso, volumi correnti eccessivamente alti così come il disagio del paziente legato all'incapacità di mangiare o di emettere suoni durante la terapia.

La cannula nasale ad alto flusso (HFNC) è un'interfaccia non invasiva per l'erogazione di ossigeno ad alta concentrazione che riscalda e umidifica le secrezioni, eroga flussi elevati per meglio soddisfare la domanda del paziente, deterge lo spazio morto nasofaringeo e produce un modesto effetto di pressione positiva nelle vie aeree. Il singolo ramo inspiratorio della HFNC consente flussi d'aria fino a 60 L al minuto per ottenere frazioni di ossigeno inspirato (FiO_2) fino al 95–100%. Tuttavia, l'HFNC è meno efficace nel ridurre il lavoro respiratorio e nel fornire un livello moderato o superiore di PEEP [410]. È possibile che si verifichino delle complicanze con l'HFNC, sono però solitamente auto-limitate e non richiedono l'interruzione della terapia.

Per quanto riguarda un confronto delle strategie di NIV con quelle di HFNC per l'insufficienza respiratoria acuta ipossiémica nonostante l'ossigenazione convenzionale, è stato condotto un unico, grande studio randomizzato per un confronto diretto [411]. Anche se l'outcome primario del tasso di intubazione a 28 giorni non differiva, lo studio ha evidenziato una migliore sopravvivenza a 90 giorni con HFNC rispetto alla NIV (OR 0,42; 95% CI 0,21-0,85) e i pazienti con HFNC hanno trascorso un numero significativamente maggiore di giorni senza ventilazione meccanica durante

un periodo di studio di 28 giorni [411]. In un'analisi post hoc svolta sui pazienti con ipossiemia grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg) dallo studio di cui sopra, la HFNC ha portato a tassi di intubazione inferiori rispetto alla NIV (rispettivamente 35% contro 58%). Una revisione sistematica e metanalisi di nove RCT [2] ha mostrato che la HFNC riduce l'intubazione rispetto all'ossigeno convenzionale (RR 0,85; 95% CI 0,74-0,99) ma non influenza il rischio di decesso o la durata della permanenza in TI [412–414]. Tuttavia, la tecnica NIV non era standardizzata e l'esperienza dei centri differiva.

Anche se la qualità delle evidenze è bassa, i benefici della HFNC per il paziente con sepsi con ipossia progressiva non ipercapnica rispetto alla NIV sembrano essere confermati. I pazienti che richiedono la HFNC per insufficienza respiratoria ipossiémica acuta sono ad alto rischio di intubazione; quindi, tali evidenze devono essere accompagnate da un attento monitoraggio dell'insufficienza ventilatoria.

Ventilazione non invasiva

48. Non sussistono evidenze sufficienti per formulare una raccomandazione sull'uso della ventilazione non invasiva rispetto alla ventilazione invasiva per gli adulti con insufficienza respiratoria ipossemica indotta da sepsi

Se confrontata direttamente con la ventilazione invasiva a pressione positiva, la NIV può essere in grado di offrire benefici fisiologici simili, tra cui un migliore scambio di gas e una riduzione del lavoro respiratorio in determinati pazienti, evitando al contempo le complicanze associate all'intubazione, alla ventilazione invasiva e alla sedazione di accompagnamento. Al contrario, la NIV può causare disagio legato alla maschera, asincronia paziente-ventilatore non rilevata a causa di perdite e insufflazione gastrica. Il rischio principale della NIV per l'indicazione dell'insufficienza respiratoria acuta è il potenziale ritardo dell'intubazione necessaria, con aumento del rischio di aspirazione. Gli studi hanno evidenziato che il fallimento della NIV è un fattore di rischio indipendente per la mortalità specifica in questa popolazione, anche se un'attenta selezione dei pazienti può ridurre tale rischio [415, 416].

I pazienti con insufficienza respiratoria ipossiémica da sepsi possono essere affetti o meno da una malattia respiratoria cronica concomitante (es. BPCO, obesità) e l'uso della NIV per il trattamento di pazienti con esclusiva insufficienza respiratoria ipossica acuta ("insufficienza respiratoria de novo") è meno studiato, ma non raro. Per esempio, lo studio LUNG SAFE ha dimostrato che la NIV è stata utilizzata nel 15% dei pazienti con ARDS con tassi di fallimento e mortalità variabili, a seconda della gravità dell'ARDS [417].

Alcuni piccoli RCT hanno mostrato un beneficio con la NIV per l'ARDS precoce o lieve o per

l'insufficienza respiratoria ipossica de novo [418, 419]. Rispetto all'ultima versione delle linee guida, è stato aggiunto solo uno studio supplementare [420]. A causa del ridotto numero di pazienti studiati, della bassa qualità delle prove, dell'incertezza sul fatto che i medici possano identificare i pazienti ipossici in condizioni di insufficienza respiratoria in cui la NIV potrebbe essere utile, e dei dati osservazionali che suggeriscono un potenziale danno derivante dalla NIV in questo contesto, non è possibile formulare una raccomandazione chiara. Se la NIV viene utilizzata per i pazienti con insufficienza respiratoria ipossica associata a sepsi, suggeriamo di monitorare la riduzione precoce del lavoro respiratorio e di controllare attentamente i volumi correnti [421].

Ventilazione protettiva nella sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS)

49. Per gli adulti con ARDS indotta da sepsi, raccomandiamo di utilizzare una strategia di ventilazione a basso volume corrente (6 mL/kg), piuttosto che una strategia ad alto volume corrente (> 10 mL/kg)

Raccomandazione forte, evidenze di alta qualità

Questa raccomandazione è rimasta invariata rispetto alle linee guida precedenti. Da notare che gli studi alla base delle raccomandazioni di questa sezione hanno selezionato pazienti utilizzando i criteri dell'American-European Consensus Criteria Definition for Acute Lung Injury and ARDS [422]. Per il presente documento, abbiamo usato la definizione di Berlino del 2012 e i termini ARDS lieve, moderata e grave (rispettivamente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$, ≤ 200 e ≤ 100 mm Hg) [423]. Sono stati condotti diversi RCT multicentrici su pazienti con ARDS accertata per valutare gli effetti della limitazione della pressione inspiratoria attraverso la limitazione del volume corrente [424–427]. Gli studi hanno mostrato risultati diversi, che possono essere stati causati da differenze nelle pressioni delle vie aeree nei gruppi di trattamento e di controllo [423, 424, 428].

Diverse metanalisi suggeriscono una diminuzione della mortalità nei pazienti con una strategia a pressione e volume limitati per l'ARDS accertata [353, 354]. Il più grande studio di una strategia a volume e pressione limitati ha mostrato una diminuzione assoluta del 9% della mortalità nei pazienti con ARDS ventilati con volumi correnti di 6 mL/kg rispetto a 12 mL/kg di peso corporeo previsto (PBW), e mirando a una pressione di plateau ≤ 30 cm H₂O [424].

L'uso di strategie di protezione polmonare per i pazienti con ARDS è sostenuto da studi clinici ed è stato ampiamente accettato; tuttavia, il volume corrente preciso per un singolo paziente con ARDS richiede un adattamento di fattori quali la pressione di plateau, la pressione positiva di fine espirazione (PEEP) selezionata, la compliance toraco-addominale e lo sforzo respiratorio del paziente. I pazienti con profonda acidosi metabolica, ventilazione minuto elevata o di bassa statura possono richiedere un'ulteriore manipolazione dei volumi correnti. Alcuni clinici ritengono che la

ventilazione con volumi correnti > 6 mL/kg PBW possa essere sicura finché la pressione di plateau può essere mantenuta a ≤ 30 cm H₂O [429, 430]. La pressione di plateau è davvero importante solo se il paziente è passivo durante la pausa inspiratoria. Al contrario, i pazienti con pareti toraciche/addominali molto rigide e pressioni pleuriche elevate possono tollerare pressioni di plateau > 30 cm H₂O perché le pressioni transpolmonari saranno inferiori. Uno studio retrospettivo ha suggerito che i volumi correnti dovrebbero essere abbassati anche con pressioni di plateau ≤ 30 cm H₂O [431] perché pressioni di plateau minori erano associate a una ridotta mortalità ospedaliera [432]. Una recente analisi di mediazione a livello di paziente ha suggerito che un volume corrente che risulta in una driving pressure (pressione di plateau meno la PEEP impostata) inferiore a 12-15 cm H₂O può essere utile in pazienti che non presentano sforzi respiratori spontanei [433]. È necessaria la convalida prospettica della titolazione del volume corrente in base alla driving pressure prima che questo approccio possa essere raccomandato. Volumi correnti >6 ml/kg abbinati a pressioni di plateau >30 cm H₂O dovrebbero essere evitati in caso di ARDS. I professionisti dovrebbero considerare come punto di partenza l'obiettivo di ridurre il volume corrente nell'arco di 1-2 ore dal suo valore iniziale fino a raggiungere l'obiettivo di un volume corrente "basso" (≈ 6 mL/kg PBW), raggiunto insieme a una pressione di plateau di fine inspirazione ≤ 30 cm H₂O. Se la pressione di plateau rimane >30 cm H₂O dopo la riduzione del volume corrente a 6 mL/kg PBW, il volume corrente può essere ulteriormente ridotto fino a 4 mL/kg PBW. Il professionista dovrebbe tenere a mente che volumi correnti molto bassi possono risultare in una significativa asincronia paziente-ventilatore e nel disagio del paziente. La frequenza respiratoria deve essere aumentata fino a un massimo di 35 respiri/min durante la riduzione del volume corrente per mantenere la ventilazione minuto. La ventilazione a volume e pressione limitati può portare all'ipercapnia anche con questi tassi respiratori massimi tollerati; sembra essere tollerata e sicura in assenza di controindicazioni (per esempio, alta pressione intracranica, crisi falciforme). Nessuna singola modalità di ventilazione (a controllo di pressione, a controllo di volume) si è dimostrata costantemente vantaggiosa rispetto a qualsiasi altra che rispetti gli stessi principi di protezione polmonare.

50. Per gli adulti con ARDS grave indotta da sepsi, per le pressioni di plateau raccomandiamo di fissare un obiettivo limite massimo di 30 cm H₂O, rispetto a pressioni di plateau più elevate

Raccomandazione forte, evidenze di qualità moderata

Questa raccomandazione è rimasta invariata rispetto alle linee guida precedenti, poiché da allora non sono stati pubblicati nuovi studi che valutano la pressione di plateau. Da notare che i 3 RCT alla base di questa raccomandazione [424, 426, 427] hanno selezionato pazienti utilizzando i criteri dell'American-European Consensus Criteria Definition for Acute Lung Injury and ARDS [422]; tuttavia per il presente documento abbiamo utilizzato la definizione di Berlino del 2012 e i termini ARDS lieve, moderata e grave (rispettivamente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$, ≤ 200 e ≤ 100 mm Hg) [423]. Questi tre RCT hanno confrontato una strategia di basso volume corrente e pressione di plateau limitata con una strategia che utilizza un volume corrente e una pressione di plateau maggiori; i dati raccolti indicano una mortalità ridotta (RR 0,83; 95% CI 0,70-0,97) e più giorni senza ventilatore (MD 1,8 giorni; 95% CI 0,35-3,25) nei pazienti gestiti con basse pressioni di plateau.

Una recente revisione sistematica che ha incluso cinque RCT ha anche identificato una forte relazione tra la pressione di plateau e la mortalità [434]. La raccomandazione è anche supportata da dati osservazionali. LUNGSAFE, un grande studio osservazionale internazionale, ha riportato che la pressione di plateau era correlata alla mortalità; tuttavia, tale relazione non era chiara quando la pressione di plateau era inferiore a 20 cm H₂O [435]. Un'analisi secondaria di cinque studi osservazionali ha identificato un valore di cut-off della pressione di plateau di 29 cm H₂O, oltre il quale un aumento ordinale era accompagnato da un aumento del rischio di decesso [436]. Raccomandiamo quindi che l'obiettivo limite superiore per la pressione di plateau sia inferiore a 30 cm H₂O.

51. Per gli adulti con ARDS da moderata a grave indotta da sepsi, suggeriamo di usare una PEEP più alta rispetto a una PEEP più bassa

Raccomandazione debole, evidenze di qualità moderata

Questa raccomandazione è rimasta invariata rispetto alle linee guida del 2016. Dalla pubblicazione delle linee guida del 2016 [12, 13] sono stati pubblicati altri due RCT [437, 438] ma non li abbiamo inclusi nelle metanalisi perché in entrambi gli studi sono state eseguite manovre di reclutamento per titolare i livelli di PEEP. Le nostre conclusioni sono rimaste inalterate in un'analisi di sensibilità che include questi due studi.

Una PEEP più alta nei pazienti con ARDS può permettere alle unità polmonari di partecipare allo scambio di gas e può aumentare la PaO_2 . Abbiamo incluso tre RCT multicentrici [439–441] e un RCT pilota [442] in cui è stato studiato l'uso di strategie di PEEP più alte rispetto a strategie di PEEP più basse *in combinazione con bassi volumi correnti* per la gestione dei pazienti con ARDS. Tra i pazienti con ARDS che ricevono VT inferiori, non abbiamo identificato un beneficio significativo per l'uso di una strategia PEEP più alta rispetto a quella più bassa per il miglioramento della mortalità (RR=0,93; 95% CI 0,83-1,03), dei giorni di ventilazione

meccanica (RR = 0,00; 95% CI - 1,02 a 1,02), o dei giorni senza ventilatore (RR=1,48; 95% CI 0,19-2,76); e non si è verificato alcun aumento del rischio di barotrauma (RR = 1,49; 95% CI 0,99-2,23).

Una metanalisi a livello di paziente non ha mostrato alcun beneficio della PEEP più alta *in tutti i pazienti* con ARDS; tuttavia, i pazienti con ARDS moderata o grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg) la mortalità è diminuita con l'uso di una PEEP più alta, mentre non è stato così nei pazienti con ARDS lieve [443]. Un'analisi a livello di paziente di due studi randomizzati sulla PEEP [440, 441] suggerisce che il rischio di decesso è minore nei pazienti con ARDS che rispondono all'aumento della PEEP con una migliore ossigenazione; questa associazione era più forte nei pazienti con ARDS più grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg) rispetto ai pazienti con ARDS meno grave [444].

Non è chiaro quale sia il metodo ottimale per selezionare un livello di PEEP più alto. Un'opzione è quella di titolare la PEEP in base alle misurazioni al letto della compliance toracopolmonare con l'obiettivo di ottenere la migliore compliance o la più bassa driving pressure, che rifletta un equilibrio favorevole tra reclutamento polmonare e sovradistensione [445]. La seconda opzione consiste nel titolare la PEEP verso l'alto mentre il paziente riceve un volume corrente di 6 mL/kg PBW, fino a quando la pressione di plateau delle vie aeree è di 28 cm H₂O [441]. Una terza opzione è quella di utilizzare una tabella di titolazione PEEP/FiO₂ che titola la PEEP in base alla combinazione di FiO₂ e PEEP necessaria per mantenere un'adeguata ossigenazione [439–441]. Solitamente è necessaria una PEEP > 5 cm H₂O per evitare il collasso polmonare [446]. La titolazione della PEEP guidata dalla pressione esofagea è stata valutata in due studi [447, 448]. Mentre lo studio pilota suggeriva un beneficio [448], il successivo RCT multicentrico su 200 pazienti che ha confrontato la titolazione della PEEP guidata dalla misurazione esofagea (P_{ES}) rispetto alla titolazione empirica della PEEP-FiO₂ alta non ha mostrato alcuna differenza significativa in un outcome composito di morte e giorni senza ventilazione meccanica al giorno 28 [449].

Volume corrente basso nell'insufficienza respiratoria non ARDS

52. Per gli adulti con insufficienza respiratoria indotta da sepsi (senza ARDS), suggeriamo di utilizzare una ventilazione a basso volume corrente rispetto alla ventilazione ad alto volume corrente

Raccomandazione debole, evidenze di bassa qualità

Le versioni precedenti delle linee guida SSC hanno formulato una raccomandazione forte con evidenze di qualità moderata per l'utilizzo di una ventilazione a basso volume corrente (Vt) (Vt 4-8 mL/kg di peso corporeo predetto), rispetto a volumi correnti più alti (Vt > 8 mL/kg) nella gestione dei pazienti con ARDS [12, 13, 226]. Non c'è una base di prove altrettanto solida, tuttavia, per i pazienti che presentano un'insufficienza respiratoria acuta con necessità di ventilazione

meccanica e che non soddisfano i criteri per l'ARDS. Una revisione sistematica e metanalisi del 2015 hanno riscontrato una riduzione del rischio di un endpoint composito di ARDS o polmonite durante la permanenza in ospedale nel gruppo di ventilazione a basso volume corrente rispetto al gruppo di ventilazione ad alto volume corrente (RR 0,72; 95% CI 0,52-0,98) [450]. La nostra analisi di tre RCT (1129 pazienti) non ha mostrato alcuna differenza in termini di mortalità con la ventilazione a basso Vt (RR 1,07; 95% CI 0,91-1,26), con una tendenza verso un minor rischio di sviluppare ARDS (RR 0,59; 95% CI 0,34-1,02) (Allegato 4 supplementare).

I dati sulle strategie di ventilazione per i pazienti con insufficienza respiratoria indotta da sepsi che non soddisfano i criteri per l'ARDS sono limitati. Tuttavia, la sepsi è un fattore di rischio indipendente nello sviluppo dell'ARDS, e i ritardi nella diagnosi dell'ARDS possono comportare un uso ritardato di bassi volumi correnti. Sugeriamo quindi di utilizzare la ventilazione a basso volume corrente in tutti i pazienti con sepsi che ricevono la ventilazione meccanica per evitare il sottoutilizzo o l'uso ritardato di questa terapia. Inoltre, l'uso della ventilazione a basso volume corrente evita il rischio di promuovere il danno polmonare indotto dal ventilatore nei pazienti settici in cui non è stata diagnosticata l'ARDS.

Manovre di reclutamento

53. Per gli adulti con ARDS moderata-grave indotta da sepsi, suggeriamo di utilizzare le manovre di reclutamento tradizionali

Raccomandazione debole, evidenze di qualità moderata

54. Quando si utilizzano manovre di reclutamento, raccomandiamo di evitare l'uso di una titolazione/strategia di PEEP incrementale

Raccomandazione forte, evidenze di qualità moderata

Esistono molte strategie per trattare l'ipossiemia refrattaria nei pazienti con ARDS grave [451]. L'aumento temporaneo della pressione transpolmonare può facilitare l'apertura degli alveoli atelettasici per permettere lo scambio di gas [446], ma potrebbe anche distendere eccessivamente le unità polmonari ventilate portando a lesioni polmonari indotte dal ventilatore e a ipotensione transitoria. In seguito alla pubblicazione delle precedenti linee guida SSC, sono stati pubblicati due importanti RCT che utilizzano entrambi un approccio "non tradizionale" alle manovre di reclutamento. Invece della manovra di reclutamento "tradizionale", che consiste nell'applicazione di una pressione positiva sostenuta nelle vie aeree (per esempio, 30-40 cm H₂O per 30-40 s), entrambi gli studi hanno eseguito il reclutamento polmonare con livelli incrementali di PEEP, seguiti da una titolazione decrementale della PEEP a seconda della migliore compliance statica del sistema respiratorio [452] o della saturazione di ossigeno [437]. Quando gli studi di

reclutamento con PEEP incrementale vengono analizzati separatamente dagli studi che utilizzano manovre di reclutamento tradizionali, il reclutamento con PEEP incrementale è associato a un aumento della mortalità a 28 giorni (RR 1,12; 95% CI 1,00-1,25), il che giustifica la raccomandazione forte contro l'utilizzo della titolazione della PEEP incrementale per il reclutamento. Le manovre di reclutamento tradizionali sembrano migliorare la mortalità a 28 giorni (RR 0,79; 95% CI 0,64-0,96) nei pazienti con ARDS (Allegato 4 supplementare). Sebbene, inizialmente, gli effetti delle manovre di reclutamento migliorino l'ossigenazione, gli effetti possono essere transitori [453]. Pazienti selezionati con ipossiemia grave possono beneficiare delle manovre di reclutamento insieme a livelli più alti di PEEP, ma sono poche le evidenze a sostegno dell'uso di routine in tutti i pazienti con ARDS; pertanto, abbiamo incentrato le nostre raccomandazioni sui pazienti con ARDS da moderata a grave [453]. Tutti i pazienti che ricevono manovre di reclutamento devono essere monitorati attentamente e le manovre di reclutamento devono essere interrotte se si osserva un peggioramento dello stato clinico.

Ventilazione prona

55. Per gli adulti con ARDS moderata-grave indotta da sepsi, raccomandiamo di utilizzare la ventilazione prona per più di 12 ore al giorno

Raccomandazione forte, evidenze di qualità moderata

Non sono stati pubblicati nuovi studi randomizzati e controllati che valutino l'uso della ventilazione prona nella sepsi indotta da ARDS grave dopo le linee guida del 2016. Pertanto, non è stata apportata alcuna modifica alla raccomandazione. Nel 2017 è stata pubblicata una metanalisi [454] aggiornata da una precedente metanalisi pubblicata nel 2010 [455], alla quale è stato aggiunto solo lo studio PROSEVA, pubblicato nel 2013 [456]. Questa nuova metanalisi ha confermato i risultati del precedente lavoro pubblicato: nei pazienti con ARDS e un rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$, l'uso della posizione prona rispetto a quella supina entro le prime 36 ore dall'intubazione, se eseguita per >12 ore al giorno, ha mostrato una migliore sopravvivenza. Una metanalisi che include questo studio ha dimostrato una ridotta mortalità nei pazienti con ARDS grave trattati in posizione prona rispetto alla posizione supina (RR 0,74; 95% CI 0,56-0,99), nonché una migliore ossigenazione misurata dal cambiamento del rapporto $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mediana 23,5 superiore; 95% CI 12,4-34,5 superiore) [454]. La maggior parte dei pazienti risponde alla posizione prona con una migliore ossigenazione e può anche presentare una migliore compliance polmonare [457-459]. Mentre la posizione prona può essere associata a complicanze potenzialmente letali, compresa la rimozione accidentale del tubo endotracheale, ciò non era evidente nella pooled analisi (RR 1,09; 95% CI 0,85-1,39). Tuttavia, la posizione prona è stata associata a un aumento delle piaghe da

decubito (RR 1,22; 95% CI 1,05-1,41) [460, 461] e per alcuni pazienti la posizione prona è controindicata [460, 461].

Agenti bloccanti neuromuscolari

56. Per gli adulti con ARDS moderata-grave indotta da sepsi, suggeriamo di utilizzare boli intermittenti di NMBA, rispetto all'infusione continua di NMBA

Raccomandazione debole, evidenze di qualità moderata

L'indicazione più comune per l'uso di agenti bloccanti neuromuscolari (NMBA) in TI è quella di facilitare la ventilazione meccanica [462]. Tali farmaci possono migliorare la compliance della parete toracica, prevenire l'asincronia respiratoria e ridurre la pressione di picco delle vie aeree [463]. Inoltre, l'uso di NMBA può ridurre il consumo di ossigeno diminuendo il lavoro respiratorio [464]. Nelle linee guida SSC del 2016, abbiamo formulato una raccomandazione debole a favore dell'uso dell'infusione di NMBA per 48 ore nell'ARDS da moderata a grave indotta da sepsi [12, 13]. Questa raccomandazione si basava su una metanalisi di 3 studi che esaminavano il ruolo degli NMBA nell'ARDS [465-467], mostrando rischi ridotti di morte (RR 0,72; 95% CI 0,58-0,91) e di barotrauma (RR 0,43; 95% CI 0,20-0,90) con l'uso dell'infusione di cisatracurio [468].

Da allora, sono stati pubblicati diversi RCT [469- 471], il più grande dei quali è il ROSE Trial [471]. A causa della presenza di una significativa eterogeneità statistica e clinica, non è stata necessaria una metanalisi di tutti e sette gli studi. Un'infusione continua di NMBA non ha migliorato la mortalità rispetto a una strategia di sedazione leggera con boli di NMBA secondo necessità ma senza infusione continua (RR 0,99; 95% CI 0,86-1,15). D'altra parte, l'infusione continua di NMBA ha ridotto la mortalità rispetto alla sedazione profonda con boli di NMBA secondo necessità (RR 0,71; 95% CI 0,57-0,89). Nel complesso, l'infusione continua di NMBA ha ridotto il rischio di barotrauma (RR 0,55; 95% CI 0,35-0,85), ma l'effetto sui giorni liberi dalla ventilazione, sulla durata della ventilazione meccanica e sulla debolezza acquisita in TI non erano chiari [472, 473].

Data l'incertezza che ancora permane riguardo a questi importanti risultati e l'equilibrio tra benefici e potenziali danni, il panel ha formulato una raccomandazione debole a favore dei boli intermittenti di NMBA rispetto a un'infusione continua. È importante sottolineare che, se si utilizzano gli NMBA, i professionisti devono garantire un'adeguata sedazione e analgesia del paziente [191, 474]. Sono disponibili anche linee guida di pratica clinica recentemente aggiornate per indicazioni specifiche [472].

Ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO)

57. Per gli adulti con ARDS grave indotta da sepsi, suggeriamo di usare l'ECMO veno-venoso (VV) quando la ventilazione meccanica convenzionale fallisce in

centri esperti con l'infrastruttura necessaria per sostenerne l'uso
Raccomandazione debole, evidenze di bassa qualità

L'ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO) veno-venosa (VV) è adottata nei pazienti con grave insufficienza respiratoria acuta per facilitare lo scambio di gas in caso di ipossiemia refrattaria o acidosi respiratoria ipercapnica [475]. Può anche essere usata per facilitare un abbassamento dell'intensità della ventilazione meccanica. Le evidenze relative all'uso della ECMO VV nell'ARDS indotta da sepsi sono limitate, con due RCT completati negli ultimi 10 anni per valutare la potenziale efficacia dell'ECMO VV per l'ARDS grave [476, 477]. I criteri di inclusione degli studi erano rigorosi e si concentravano su una popolazione di pazienti estremamente malati con ARDS grave refrattaria alle strategie di ventilazione convenzionali e ad altre terapie di salvataggio come la posizione prona. Le evidenze di questa linea guida sono state declassate a qualità molto bassa a causa del carattere indiretto. Gli studi inclusi presentavano limitazioni metodologiche. In uno studio, tutti i partecipanti all'intervento sono stati trattati in un centro, il che potrebbe aver aumentato il valore dell'effetto perché il centro era specializzato nella gestione dell'ECMO [477]. Inoltre, alcuni dei partecipanti a questo studio non hanno ricevuto la terapia [477]. Tuttavia, una recente revisione sistematica ha rilevato che l'ECMO VV erogata in centri esperti ha ridotto la mortalità dei pazienti con ARDS grave [475]. Nella pratica clinica, la selezione dei pazienti è importante e di solito viene discussa prima dell'inizio dell'ECMO in un centro ECMO. I costi e l'equità sono questioni sostanziali e i dati di registro saranno molto importanti per documentare i risultati a lungo termine in questi pazienti al di fuori del contesto degli studi clinici.

Terapie supplementary- Corticosteroidi

58. Per gli adulti con shock settico e una continua richiesta di terapia con vasopressori, suggeriamo di usare corticosteroidi per via intravenosa

Raccomandazione debole, evidenze di qualità moderata

Osservazione

Il corticosteroide solitamente usato negli adulti con shock settico è l'idrocortisone per via intravenosa alla dose di 200 mg/giorno, somministrato come 50 mg per via intravenosa ogni 6 ore o come infusione continua. Si suggerisce di iniziare la terapia cortisonica ad una dose di noradrenalina o adrenalina $\geq 0,25$ mcg/kg/min almeno 4

ore dopo l'inizio

Nella guida del 2016, le evidenze accumulate non supportavano una raccomandazione per il loro utilizzo nel caso in cui un'adeguata rianimazione con liquidi e una terapia con vasopressori fossero in grado di ripristinare la stabilità emodinamica [12, 13]. Da allora, sono stati pubblicati tre grandi RCT [354, 478, 479]. Una metanalisi aggiornata [480] ha evidenziato che il corticosteroide sistemico accelera la risoluzione dello shock (MD 1,52 giorni; 95% CI 1,71-1,32). Una metanalisi condotta per la revisione di questa linea guida (Allegato 5 supplementare) ha evidenziato un aumento dei giorni senza vasopressore (MD 1,5 giorni; 95% CI 0,8- 3,11 giorni); tuttavia, l'uso di corticosteroidi ha aumentato la debolezza neuro-muscolare (RR 1,21; 95% CI 1,01-1,45), senza un chiaro effetto sulla mortalità a breve o lungo termine.

Nel complesso la qualità delle evidenze è stata ritenuta moderata. Il panel ha giudicato gli effetti desiderati (risoluzione dello shock, giorni senza vasopressori) superiori agli effetti indesiderati del corticosteroide a basso dosaggio. Questa osservazione, se presa in considerazione con le risorse richieste, il costo dell'intervento e la fattibilità, ha confermato una raccomandazione debole a favore dell'uso della terapia corticosteroidea a basso dosaggio nello shock settico. La dose ottimale, i tempi di inizio e la durata dei corticosteroidi rimangono incerti; recenti RCT hanno utilizzato 200 mg al giorno di idrocortisone per via intravenosa in dosi divise [354, 479]. I tre studi [354, 478, 479] hanno anche utilizzato diversi criteri di inclusione: in ADRENAL [479] i pazienti idonei erano coloro sottoposti a qualsiasi dose di vasopressore o inotropo per ≥ 4 ore per mantenere una MAP > 60 mmHg, e presenti al momento della randomizzazione. In APROCCHSS [478] la dose di vasopressore era $\geq 0,25$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ o ≥ 1 mg/h di noradrenalina o adrenalina, o qualsiasi altro vasopressore per almeno 6 ore per mantenere una PAM ≥ 65 mmHg. Nello studio ADRENAL [479], l'idrocortisone è stato somministrato per un massimo di sette giorni o fino alla dimissione dalla TI o al decesso; in APROCCHSS [478] l'idrocortisone è stato somministrato per sette giorni; in VANISH [354] sono stati somministrati 200 mg di idrocortisone al giorno per 5 giorni e poi diminuiti per altri 6 giorni.

La nostra raccomandazione si focalizza sugli adulti con shock settico e richiesta continua di terapia con vasopressori. Abbiamo definito il requisito continuo come una dose di noradrenalina o adrenalina $\geq 0,25$ mcg/kg/min per almeno 4 ore dopo l'inizio per mantenere la PAM prefissata. La dose di idrocortisone è solitamente di 200 mg/giorno. In una precedente revisione sistematica e metanalisi [480] non è stato riscontrato alcun beneficio in termini di dosaggio-risposta.

Purificazione del sangue

59. Per gli adulti con sepsi o shock settico, suggeriamo di evitare l'uso dell'emoperfusione con polimixina B

Raccomandazione debole, evidenze di bassa qualità

60. Non esistono evidenze sufficienti per formulare una raccomandazione sull'uso di altre tecniche di purificazione del sangue

L'emoperfusione consiste nella circolazione del sangue in un circuito extracorporeo contenente materiale assorbente. Nelle linee guida precedenti non è stata formulata alcuna raccomandazione sull'uso di tecniche di purificazione del sangue [12, 13]. La ricerca aggiornata della letteratura per la linea guida ha identificato un nuovo RCT rilevante [481].

La tecnica più ampiamente studiata prevede l'uso di fibra di polistirene su cui è immobilizzata la polimixina B. Gli studi randomizzati su questa tecnica sono stati precedentemente riassunti in una revisione sistematica e metanalisi [482]. Una metanalisi aggiornata di tutti gli RCT disponibili (Allegato 5 supplementare) ha dimostrato una possibile riduzione della mortalità (RR 0,87; 95% CI 0,77-0,98, bassa qualità), tuttavia questo risultato è stato messo in discussione dalle analisi di sensibilità: dopo aver escluso gli studi ad alto rischio di bias, il rapporto di rischio è 1,14 (95% CI 0,96-1,36); e dopo aver escluso gli studi pubblicati prima del 2010 abbiamo osservato una maggiore mortalità con l'emoperfusione (RR 1,23; 95% CI 1,04-1,46). Nel complesso, la qualità delle evidenze è stata ritenuta bassa (Allegato 5 supplementare).

Esiste una sostanziale incertezza su qualsiasi effetto benefico e la frequenza di effetti indesiderati è riportata in pochi studi. L'emoperfusione con polimixina B è costosa, richiede molte risorse, riduce potenzialmente l'equità sanitaria ed è impraticabile nei paesi a basso reddito. Considerato quanto sopra, il panel ha formulato una raccomandazione debole contro l'uso della terapia di emoperfusione con polimixina B.

Non abbiamo identificato nuove evidenze relative ad altre modalità come l'emofiltrazione, l'emoperfusione e l'emofiltrazione combinate o lo scambio di plasma. Di conseguenza, non viene formulata nessuna raccomandazione riguardo all'uso di tali modalità. Ciò resta invariato rispetto alle linee guida del 2016. Dall'analisi sono emersi nuovi dati, ma in questa fase non erano sufficienti per riconsiderare la raccomandazione [483].

Sono necessarie ulteriori ricerche per determinare l'effetto delle varie tecniche di purificazione del sangue sugli outcome dei pazienti.

Obiettivi della trasfusione di globuli rossi (RBC)

61. Per gli adulti con sepsi o shock settico, raccomandiamo di utilizzare una strategia trasfusionale restrittiva (piuttosto che liberale)

Raccomandazione forte, evidenze di qualità moderata

Osservazione

Una strategia trasfusionale restrittiva include tipicamente un trigger trasfusionale di concentrazione di emoglobina di 70 g/L; tuttavia, la trasfusione di RBC non deve essere basata solo sulla concentrazione di emoglobina. È necessaria la valutazione dello stato clinico generale del paziente e la presa in considerazione di circostanze attenuanti come l'ischemia miocardica acuta, l'ipossiemia grave o l'emorragia acuta

La precedente guida si basava su due RCT [484, 485]. Lo studio Transfusion Requirements in Septic Shock (TRISS) ha esaminato una soglia trasfusionale di 70 g/L contro 90 g/L in 1000 pazienti con shock settico dopo l'ammissione in TI. I risultati hanno mostrato una mortalità a 90 giorni, eventi ischemici e ricorso al supporto vitale simili nei due gruppi di trattamento e meno trasfusioni nel gruppo con soglia inferiore. Il Transfusion requirements in Critical Care trial (TRICC), che ha confrontato una soglia trasfusionale restrittiva di 70 g/L contro 100 g/L in 838 pazienti euvolemici in TI, non ha evidenziato alcuna differenza nell'outcome primario (mortalità a 30 giorni). Nel sottogruppo di 218 pazienti con sepsi o shock settico la mortalità a 30 giorni era simile nei due gruppi (22,8% nel gruppo restrittivo contro il 29,7% nel gruppo liberale, $p = 0,36$). La nostra ricerca della letteratura ha individuato una recente revisione sistematica e metanalisi di RCT [486] e un nuovo RCT: lo studio TRICOP (The Transfusion Requirements in Critically Ill Oncologic Patients) [487]. Questo studio ha randomizzato 300 pazienti oncologici adulti con shock settico a una strategia liberale (soglia di emoglobina, <90 g/L) o restrittiva (soglia di emoglobina, <70 g/L) di trasfusione di RBC. A 28 giorni dalla randomizzazione, il tasso di mortalità nel gruppo liberale era del 45% (67 pazienti) contro il 56% (84 pazienti) nel gruppo restrittivo (HR 0,74; 95% CI 0,53-1,04; $p=0,08$) senza differenze nella durata della degenza in TI e in ospedale. A 90 giorni dalla randomizzazione, il tasso di mortalità nel gruppo liberale era inferiore (59% vs 70%) rispetto al gruppo restrittivo (rapporto di rischio, 0,72; 95% CI 0,53-0,97). Il nostro aggiornamento della metanalisi non ha evidenziato alcuna differenza nella mortalità a 28 giorni (OR 0,99 95% CI 0,67-1,46, qualità moderata). Ciò è dovuto all'inclusione dello studio TRICOP in cui è stata osservata una minore mortalità a 28 giorni con una strategia liberale. Nel complesso, la qualità delle evidenze è stata ritenuta moderata. Il bilancio complessivo degli effetti è incerto e non favorisce né l'una né l'altra strategia. Tuttavia, una strategia restrittiva è stata ritenuta probabilmente vantaggiosa per quanto riguarda le risorse richieste, il rapporto costo-efficacia e le considerazioni di equità sanitaria. Una strategia restrittiva è fattibile nei paesi a basso o medio reddito. La raccomandazione forte del 2016 a favore di una

strategia restrittiva rimane invariata; tuttavia, la qualità complessiva delle evidenze è cambiata da forte a moderata.

Immunoglobuline

62. Per gli adulti con sepsi o shock settico, suggeriamo di evitare l'utilizzo di immunoglobuline per via intravenosa

Raccomandazione debole, evidenze di bassa qualità

I pazienti con sepsi e shock settico possono presentare segni di iperinflamazione e immunosoppressione [488]. Non esistono studi di alta qualità che esaminano l'effetto delle immunoglobuline intravenose (IV) sugli outcome dei pazienti con sepsi o shock settico. La guida precedente conteneva una raccomandazione debole contro il loro uso [12, 13]. Nella nostra ricerca della letteratura sono stati identificati due nuovi RCT [489, 490] e tre metanalisi [350, 491, 492] che valutano gli effetti delle immunoglobuline policlonali IV (IVIG) e delle Ig policlonali arricchite con immunoglobulina M (IVIGM) nei pazienti con sepsi. Le metanalisi aggiornate hanno dimostrato una ridotta mortalità con IVIG (RR 0,73; 95% CI 0,51-0,91) e IVIGM (RR 0,69; 95% CI 0,55-0,85). Tuttavia, la qualità delle evidenze è bassa in quanto molti degli studi inclusi sono ad alto rischio di distorsione, inclusi studi monocentrici con campioni di dimensioni ridotte, procedure non definite di randomizzazione, assegnazione e in cieco, diversi regimi di dosaggio e durata del trattamento, diversi controlli e pochi studi hanno riportato eventi avversi. Inoltre, dopo aver escluso gli studi ad alto rischio di bias, non risulta più evidente la riduzione significativa della mortalità.

Nel complesso, il bilancio degli effetti (benefici e indesiderati) rimane incerto. L'immunoglobulina intravenosa è anche relativamente costosa, probabilmente non è economicamente conveniente e può ridurre l'equità sanitaria. Il suo costo ne limita anche la fattibilità nei paesi a basso o medio reddito. Sulla base di queste valutazioni, i professionisti dovrebbero considerare di evitare l'uso di routine delle immunoglobuline intravenose nei pazienti con sepsi e shock settico. Sono necessari RCT ampi, multicentrici e ben strutturati per risolvere l'incertezza sul ruolo delle terapie con immunoglobuline in questa popolazione di pazienti.

Profilassi per l'ulcera da stress

63. Per gli adulti con sepsi o shock settico, e che presentano fattori di rischio per il sanguinamento gastrointestinale (GI), suggeriamo di ricorrere alla profilassi per l'ulcera da stress

Raccomandazione debole, evidenze di qualità moderata

Le ulcere da stress si sviluppano nel tratto gastrointestinale (GI) dei pazienti critici e possono essere associate a morbilità e mortalità significative [493]. Nel 2016, queste linee guida raccomandavano la profilassi per le ulcere da stress per i pazienti con fattori di rischio [12, 13]. Dalla nostra ricerca della letteratura è emerso un nuovo RCT [494] e la metanalisi della precedente linea guida è stata aggiornata. Non è stato dimostrato alcun effetto sulla mortalità (RR 1,01 95% CI 0,93-1,10), è stata invece riscontrata una riduzione dell'emorragia GI (RR 0,52 95% CI 0,45-0,61). Un'analisi di sensibilità che includeva solo studi a basso rischio di bias ha prodotto risultati simili. Non è stato osservato alcun aumento della colite da *Clostridioides difficile* o della polmonite. Tuttavia, è stato notato che il più recente (e più grande) RCT non ha evidenziato alcun impatto del pantoprazolo rispetto al placebo sulla mortalità a 90 giorni e su un outcome composito di eventi clinicamente importanti [494]. Una recente metanalisi pubblicata dopo la finalizzazione delle ricerche della letteratura ha suggerito che esiste un rischio maggiore di infezioni ricorrenti da *Clostridioides difficile* con gli inibitori della pompa protonica [495].

Nel complesso, si è ritenuto che le evidenze favorissero probabilmente la somministrazione della profilassi per l'ulcera da stress. Ciò è guidato da una modesta riduzione dell'emorragia gastrointestinale per la quale sussistono prove di qualità moderata (Allegato 5 supplementare). Sebbene non siano stati osservati effetti avversi, la qualità delle evidenze per questi outcome è bassa. La profilassi per le ulcere da stress è relativamente poco costosa, richiede risorse limitate ed è applicabile in paesi a basso reddito. Queste valutazioni supportano una raccomandazione debole a favore dell'uso della profilassi per l'ulcera da stress nei pazienti a rischio. Si tratta di un declassamento della raccomandazione forte basata su evidenze di bassa qualità formulata nel 2016.

Una recente revisione sistematica ha valutato i fattori di rischio per il sanguinamento GI clinicamente importante [496]. Una volta esclusi gli studi ad alto rischio di bias, i fattori di rischio includevano: coagulopatia (effetto relativo (RE) 4,76; 95% CI 2,62-8,63), shock (RE 2,60; 95% CI 1,25-5,42), e malattia epatica cronica (RE 7,64; 95% CI 3,32-17,58). Non era chiaro l'effetto della ventilazione meccanica sul sanguinamento clinicamente importante (RE 1,93, 0,57-6,50, certezza molto bassa).

Profilassi per il tromboembolismo venoso (TEV)

64. Per gli adulti con sepsi o shock settico, raccomandiamo di ricorrere alla profilassi farmacologica per il TEV, a meno che non esista una controindicazione a tale terapia

Raccomandazione forte, evidenze di qualità moderata

65. Per gli adulti con sepsi o shock settico, raccomandiamo di utilizzare l'eparina a basso peso molecolare (LMWH) rispetto all'eparina non frazionata (UFH) per la profilassi del TEV

Raccomandazione forte, evidenze di qualità moderata

66. Per gli adulti con sepsi o shock settico, suggeriamo di evitare di ricorrere alla profilassi meccanica per il TEV in aggiunta alla profilassi farmacologica, rispetto alla sola profilassi farmacologica

Raccomandazione debole, evidenze di bassa qualità

I pazienti critici sono a rischio di trombosi venosa profonda (TVP) e di embolia polmonare (EP). L'incidenza della TVP acquisita in TI può raggiungere il 10% [497], l'incidenza dell'EP acquisita può essere del 2-4% [498, 499].

Non sono state identificate nuove evidenze da RCT. La nostra precedente metanalisi ha dimostrato una riduzione significativa sia della TVP che dell'EP e nessun aumento delle complicanze emorragiche.

Nel complesso, la qualità delle evidenze è moderata e gli effetti sono favorevoli all'intervento. Il costo dell'intervento non è elevato, ed è probabilmente fattibile nei paesi a basso o medio reddito. Questi giudizi supportano una raccomandazione a favore dell'uso della profilassi farmacologica per il tromboembolismo venoso (TEV), a meno che non sussistano controindicazioni. La raccomandazione è rimasta invariata rispetto alle linee guida del 2016.

Nella revisione della letteratura non abbiamo trovato nuove evidenze da RCT che confrontino la somministrazione di eparina a basso peso molecolare (LMWH) all'eparina non frazionata (UFH). La precedente metanalisi ha dimostrato tassi significativamente più bassi di TVP in seguito alla somministrazione di LMWH rispetto a UFH (RR 0,84 95% CI 0,71-0,98). Non sono state osservate differenze nei tassi di emorragie clinicamente significative, mortalità o EP. La qualità complessiva delle evidenze viene giudicata moderata: è stata declassata per imprecisione. Si è determinato che il bilanciamento degli effetti complessivi favorisce la LMWH rispetto all'UFH. Qualsiasi differenza nelle risorse richieste tra i due interventi è stata considerata trascurabile, e la somministrazione della LMWH era fattibile e applicabile in paesi a basso o medio reddito. Inoltre, la LMWH può essere maggiormente accettata dai pazienti in quanto richiede una sola iniezione sottocutanea al giorno. Tali valutazioni supportano una raccomandazione a favore dell'uso della LMWH rispetto all'UFH per la profilassi per il TEV nei pazienti con sepsi o shock settico. Questa raccomandazione è rimasta invariata rispetto alle linee guida del 2016.

La combinazione della profilassi farmacologica e della profilassi meccanica con compressione pneumatica intermittente (IPC) e/o le calze graduate rappresentano un'altra opzione per i pazienti con sepsi e shock settico. Nelle linee guida del 2016, il suggerimento di ricorrere alla terapia combinata quando possibile si basava su dati indiretti e imprecisi [12, 13]. Dalla nostra ricerca della letteratura è emerso un nuovo RCT che ha confrontato la combinazione di profilassi meccanica e farmacologica con la sola profilassi farmacologica [500].

Lo studio PREVENT ha randomizzato 2003 pazienti critici alla compressione pneumatica intermittente del polpaccio da sola o in combinazione con la profilassi farmacologica [500]. Non sono state osservate differenze nella mortalità (RR 0,98 95% CI 0,84-1,13), o nei tassi di TVP ed EP. Non è stata dimostrata alcuna differenza in termini di ischemia degli arti inferiori. Lo studio è stato declassato durante la valutazione della qualità per imprecisione. Per quanto riguarda l'outcome della mortalità, la qualità è stata valutata come moderata; per altri outcome è stata ulteriormente declassata per rischio di distorsione.

Si è ritenuto che eventuali effetti dell'intervento (profilassi meccanica oltre a quella farmacologica), sia benefici che indesiderati, fossero probabilmente irrilevanti (Allegato 5 supplementare). Tuttavia, esistono implicazioni di risorse e costi associati all'uso della profilassi meccanica per il TEV. Questi, insieme alla mancanza di qualsiasi effetto sugli outcome incentrati sul paziente, supportano una raccomandazione debole contro l'uso della combinazione di profilassi meccanica e farmacologica.

Si riconosce che in alcuni pazienti con sepsi e shock settico la profilassi farmacologica può essere controindicata. Questi pazienti possono beneficiare della profilassi meccanica per il TEV. Non esistono dati per questa popolazione. Sono indicate ulteriori ricerche.

Terapia renale sostitutiva

67. Negli adulti con sepsi o shock settico e AKI che richiedono una terapia renale sostitutiva, suggeriamo di utilizzare una terapia renale sostitutiva continua o intermittente

Raccomandazione debole, evidenze di bassa qualità

68. Negli adulti con sepsi o shock settico e AKI, senza indicazioni finali per la terapia renale sostitutiva, suggeriamo di evitare di ricorrere alla terapia renale sostitutiva
Raccomandazione debole, evidenze di qualità moderata

Due revisioni sistematiche e metanalisi [501, 502] hanno riepilogato il corpus delle evidenze: non sono emerse differenze in termini di mortalità tra i pazienti che ricevono l'emodialisi continua (CRRT) rispetto a quella intermittente (IHD). I risultati sono rimasti gli stessi quando l'analisi è stata circoscritta agli RCT [502].

Dalla nostra ricerca aggiornata della letteratura non sono emersi nuovi RCT, ma due metanalisi che confrontavano le terapie renali sostitutive continue e intermittenti [503, 504]. La qualità delle evidenze è stata giudicata bassa. Il bilanciamento degli effetti non ha favorito né la (IHD) né la CRRT. È stato riconosciuto che le risorse richieste per gli interventi variano. Nei paesi a basso o medio reddito, le attrezzature specializzate, le competenze e il personale necessari per le modalità continue potrebbero non essere disponibili. La raccomandazione, per entrambi gli interventi,

rimane invariata rispetto alle linee guida del 2016.

Il tempo di inizio della terapia renale sostitutiva è importante. Ricerche precedenti hanno evidenziato benefici [505] o danni [506] in caso di inizio “precoce” o “ritardato” della RRT.

La nostra ricerca ha identificato un nuovo RCT che confronta la RRT precoce con quella ritardata [507]. Questo studio comprendeva 488 pazienti con AKI e shock settico. È stato interrotto in anticipo, dopo la seconda analisi intermedia prevista, per futilità. I pazienti idonei erano quelli con shock settico (entro 48 ore dall’inizio della terapia vasopressoria) e AKI definita come oliguria (<0,3 ml/kg/h per ≥ 24 h), anuria per 12 ore o più, o un livello di creatinina sierica 3 volte il basale accompagnato da un rapido aumento di $\geq 0,5$ mg/dl. Successivamente alla data di raccolta della nostra ricerca in letteratura, sono stati pubblicati i risultati dello studio STARRT- AKI. Lo studio, che ha randomizzato 3000 partecipanti, non ha dimostrato alcuna differenza in termini di mortalità nei soggetti assegnati a una strategia accelerata di RRT rispetto a quelli assegnati a una strategia “standard”. Nessun effetto diverso è stato osservato nel sottogruppo a priori dei 1689 pazienti con sepsi [508].

I risultati di questo studio sono stati inclusi in una metanalisi aggiornata (Allegato 5 supplementare). Non è stato osservato alcun effetto del tempo di inizio della terapia renale sostitutiva sulla mortalità e sul recupero renale. Lo studio IDEAL- ICU [507] non ha riportato le infezioni da dispositivo di accesso venoso centrale (CVAD): i risultati per questo outcome sono rimasti invariati dal 2016. La certezza delle evidenze per gli outcome chiave di mortalità, recupero renale e infezione da CVAD è risultata almeno moderata ed è stata declassata solo per imprecisione (Allegato 5 supplementare). Nel complesso, il bilanciamento degli effetti è a favore di un inizio ritardato piuttosto che precoce della RRT. Ciò è dovuto principalmente al maggior tasso di infezione da CVAD in caso di inizio “precoce”. Pertanto, dopo aver considerato le risorse necessarie, i costi e le questioni di equità sanitaria, il panel ha formulato una raccomandazione debole contro l’uso della RRT nei pazienti con sepsi e AKI per aumenti di creatinina o sola oliguria, e senza altre indicazioni assolute per la dialisi (complicanze uremiche, acidemia refrattaria, sovraccarico di liquidi refrattario o iperkaliemia).

Controllo del glucosio

69. Per gli adulti con sepsi o shock settico, raccomandiamo di iniziare la terapia insulinica ad un livello di glucosio ≥ 180 mg/dL (10 mmol/L)

Raccomandazione forte, evidenze di qualità moderata

Osservazione

Dopo l'inizio di una terapia insulinica, un range di glicemia target tipico è 144-180

mg/dL (8-10 mmol/L)

L'iperglicemia e l'aumento della variabilità glicemica sono associati a un aumento della mortalità nei pazienti critici [509-511]. L'*American Diabetes Association*, nelle sue più recenti raccomandazioni per il controllo glicemico dei pazienti critici, ha raccomandato l'inizio della terapia insulinica in caso di iperglicemia persistente >180 mg/dL e successivamente un range di glucosio target di 140-180 mg/dL [512].

In uno studio a singolo centro, l'obiettivo della glicemia a 80-110 mg/dL ha ridotto la mortalità in TI [513]; tuttavia, questo risultato non è stato riportato nei successivi RCT multicentrici [514, 515]. Le metanalisi riportano anche una maggiore incidenza di ipoglicemia (glucosio <40 mg/dL) nei pazienti critici in cui la glicemia target era 80-110 mg/dL [516, 517]. La precedente raccomandazione di somministrare insulina quando due livelli consecutivi di glucosio nel sangue sono >180 mg/dL deriva dallo studio NICE-SUGAR [518]. Un riassunto delle evidenze per questo trigger di >180 mg/dL si trova nell'Allegato 5 supplementare. In questa versione della linea guida, è stata posta una nuova domanda: negli adulti con sepsi o shock settico, quale livello di glucosio dovrebbe indurre ad iniziare un'infusione di insulina (>180 o >150 mg/dl)?

Abbiamo identificato una recente network metanalisi di 35 RCT [519]. L'analisi ha confrontato quattro diversi livelli di glicemia target (<110, 110-144, 144-180 e >180 mg/dl). Non è stata osservata alcuna differenza significativa nel rischio di mortalità ospedaliera tra i quattro intervalli di glicemia. Le concentrazioni target <110 e 110-144 mg/dL erano associate a un aumento da quattro a nove volte del rischio di ipoglicemia rispetto a 144-180 e >180 mg/dL. Non è stata dimostrata alcuna differenza significativa nel rischio di ipoglicemia confrontando gli intervalli 144-180 e >180 mg/dL (OR 1,72; 95% CI 0,79-3,7).

La qualità complessiva delle prove è stata valutata come moderata (Allegato 5 supplementare). Nel complesso, il bilanciamento degli effetti ha favorito l'inizio della terapia insulinica ad un livello di glucosio >180 mg/dl. Ciò è stato determinato principalmente dall'aumento del rischio di ipoglicemia osservato con target più bassi. Non sono state riscontrate differenze significative tra i due livelli di glicemia di inizio insulina presi in esame. Dopo aver considerato le risorse necessarie, i costi, le questioni di equità sanitaria e l'applicabilità nei paesi a basso o medio reddito, il panel ha formulato una raccomandazione forte a favore dell'inizio della terapia insulinica a un livello di glucosio

≥180 mg/dl (10 mmol/L). Ulteriori ricerche sono indicate per: (1) identificare quali tecnologie, tra cui la gestione elettronica del glucosio, il monitoraggio continuo del glucosio e i sistemi a circuito chiuso, possono ottenere in modo più sicuro un migliore controllo glicemico e tassi più bassi di ipoglicemia; e (2) determinare il controllo glicemico ottimale per diverse popolazioni di pazienti, tra cui pazienti diabetici e non, pazienti chirurgici e non.

Vitamina C

70. Per gli adulti con sepsi o shock settico, suggeriamo di evitare l'uso della vitamina C per via intravenosa

Raccomandazione debole, evidenze di bassa qualità

La vitamina C è nota per avere proprietà antinfiammatorie [520]. Nel 2017, uno studio prima e dopo a singolo centro ha riportato una minore durata della terapia vasopressoria e una minore mortalità in seguito alla somministrazione di una combinazione di vitamina C ad alto dosaggio, idrocortisone e tiamina a pazienti con sepsi e shock settico [521]. Dalla nostra revisione della letteratura sono emerse una revisione sistematica e una metanalisi [522] (contenente sei RCT) e un ulteriore RCT [523].

La nostra analisi aggiornata (Allegato 5 supplementare) ha incluso sette RCT (416 pazienti critici). L'uso della vitamina C non ha ridotto la mortalità rispetto alle cure abituali (RR 0,79; 95% CI 0,57-1,1, bassa qualità). Uno studio ha riportato un uso ridotto di vasopressori a 168 h [523]. Dei pazienti vivi a 7 giorni, il 22% (16/72) a cui è stata somministrata la vitamina C ha continuato a ricevere la terapia vasopressoria rispetto al 10% (6/59) dei controlli.

Successivamente alla data di raccolta dei dati per la nostra ricerca della letteratura, sono stati pubblicati i risultati di altri due RCT sulla vitamina C in confronto al placebo [524, 525]. Nello studio di Fujii et al. [524], 211 adulti con shock settico sono stati randomizzati alla combinazione di vitamina C, idrocortisone e tiamina rispetto al solo idrocortisone. Gli autori non hanno segnalato differenze per l'outcome primario del tempo di vita e senza vasopressori fino a 168 h tra il gruppo di intervento e quello di controllo (mediana 122,1 h [IQR 76,3-145,4 h] vs 124,6 h [IQR 82,1-147 h]; $p = 0,83$). La mortalità a novanta giorni era del 28,6% (30/105) nel gruppo della vitamina C e del 24,5% (25/102) nel gruppo di controllo (HR 1,18; 95% CI 0,69-2,0). Nello studio condotto da Moskowitz et al. [525], 200 pazienti sono stati randomizzati a una combinazione di vitamina C, idrocortisone e tiamina in confronto al placebo. Non è stata osservata alcuna differenza nell'outcome primario della variazione media del punteggio SOFA a 72 ore dal reclutamento. A 30 giorni, il 34,7% (35/101) dei pazienti randomizzati alla terapia combinata era deceduto rispetto al

29,3% (29/99) randomizzato al placebo (HR, 1,3; 95% CI 0,8-2,2; $p = 0,26$). Aggiungendo questi dati alla nostra metanalisi, la stima puntuale per la mortalità passa a RR 0,9 (95% CI 0,69-1,18; bassa qualità).

La dimensione complessiva di qualsiasi effetto desiderato è stata giudicata ridotta con evidenze di bassa qualità (Allegato 5 supplementare). I dati disponibili sugli effetti indesiderati sono limitati: è stato notato che la stima puntuale dell'HR per la mortalità a 90 giorni nel più grande RCT [524] era 1,18 (95% CI 0,69-2,00), cioè a favore del gruppo di controllo. Il bilanciamento degli effetti è stato quindi giudicato come non favorevole a nessuno dei due gruppi. L'intervento stesso richiede risorse limitate ed è fattibile nei paesi a basso o medio reddito.

Il panel ha emesso una raccomandazione debole contro l'uso della vitamina C nei pazienti con sepsi e shock settico. I risultati degli RCT in corso possono influenzare la qualità delle evidenze e i futuri aggiornamenti delle linee guida.

Terapia con bicarbonato

71. Per gli adulti con shock settico e acidosi lattica indotta da ipoperfusione, suggeriamo di evitare di utilizzare la terapia con bicarbonato di sodio per migliorare l'emodinamica o per ridurre la necessità di vasopressori

Raccomandazione debole, evidenze di bassa qualità

72. Per gli adulti con shock settico, acidosi metabolica grave ($\text{pH} \leq 7,2$) e AKI (punteggio AKIN 2 o 3), suggeriamo di ricorrere alla terapia con bicarbonato di sodio

Raccomandazione debole, evidenze di bassa qualità

La precedente guida si basava su due piccoli RCT crossover in cieco che confrontavano la soluzione salina equimolare con il bicarbonato di sodio in pazienti con acidosi lattica e non sono state rilevate differenze nelle variabili emodinamiche o nelle richieste di vasopressori [526, 527]. È stata formulata una raccomandazione debole contro l'uso della terapia con bicarbonato per migliorare l'emodinamica o per ridurre la necessità di vasopressori in pazienti con acidemia lattica indotta da ipoperfusione con $\text{pH} \geq 7,15$.

Dalla nostra ricerca della letteratura è emerso un nuovo RCT [528]. In questo studio multicentrico, 400 pazienti con acidemia metabolica severa ($\text{pH} \leq 7,20$) sono stati suddivisi in modo casuale in due gruppi, uno sottoposto a terapia con bicarbonato di sodio al 4,2% per via intravenosa allo scopo di raggiungere un pH arterioso di 7,3, e uno di controllo (senza bicarbonato). Non è stata evidenziata nessuna differenza tra i gruppi nell'outcome primario di mortalità a 28 giorni e insufficienza d'organo al giorno 7. Tuttavia,

ipernatriemia, ipocalcemia e alcalosi metabolica sono state riscontrate più frequentemente nel gruppo sottoposto alla terapia con bicarbonato. Nel sottogruppo di pazienti con AKI, definito come AKI Network (AKIN) di stadio 2 o 3 al momento della randomizzazione (182/389-47%), è stata osservata una mortalità inferiore con la terapia a base di bicarbonato: controllo 57/90 (63%), bicarbonato 42/92 (46%), riduzione assoluta del rischio (ARR) -17,7% (-33,0 a -2,3), $p = 0,016$. È stato rilevato un effetto differenziale significativo tra i pazienti con un punteggio AKIN di 2 o 3 rispetto a quelli con un punteggio di 0-1 (valore p per l'eterogeneità = 0,023).

La sepsi era presente nel 61% (238/389) dei pazienti al momento della randomizzazione. Nessun effetto differenziale è stato osservato tra i pazienti con e senza sepsi. Gli outcome dei pazienti con sepsi e AKI non sono stati riportati.

Nel complesso, la qualità delle prove è bassa (Allegato 5 supplementare). Il riassunto delle valutazioni ha supportato una raccomandazione debole contro tale approccio. La raccomandazione del 2016 rimane sostanzialmente invariata. Tuttavia, se si considera il sottogruppo di pazienti con shock settico, grave acidosi metabolica e AKI, il bilanciamento degli effetti è probabilmente a favore del bicarbonato per via intravenosa. È stata formulata una raccomandazione debole a favore dell'uso del bicarbonato per via intravenosa in questa popolazione.

Nutrizione

73. Per i pazienti adulti con sepsi o shock settico idonei alla nutrizione enterale, suggeriamo un inizio precoce (entro 72 ore) della nutrizione enterale

Raccomandazione debole, evidenze di qualità molto bassa

Il ricorso precoce alla nutrizione enterale nei pazienti con sepsi e shock settico presenta potenziali vantaggi fisiologici legati al mantenimento dell'integrità intestinale e alla prevenzione della permeabilità intestinale, all'attenuazione della risposta infiammatoria e alla modulazione delle risposte metaboliche che possono ridurre la resistenza all'insulina [529, 530]. Dalla nostra ricerca in letteratura è emerso che per nutrizione enterale precoce si intende la nutrizione enterale iniziata entro 72 ore dal ricovero in TI. Il termine di paragone è stata la nutrizione enterale iniziata dopo 72 ore.

Dalla ricerca della letteratura è emerso un nuovo RCT [531]. Questo studio multicentrico condotto in 44 unità di TI francesi ha randomizzato 2410 pazienti con shock e ventilazione meccanica invasiva a una nutrizione enterale precoce rispetto alla nutrizione parenterale precoce. 1504 (62%) partecipanti soffrivano di sepsi. I risultati di questo studio sono stati inclusi in una metanalisi con quattro studi pertinenti contenuti nelle linee guida del 2016 [532-535]. Per tutti gli outcome valutati, non è stato osservato alcun effetto significativo a favore della nutrizione enterale precoce. La qualità delle evidenze è stata giudicata bassa o molto bassa: il declassamento è stato

causato da rischio di bias, incoerenza e imprecisione.

Il bilanciamento complessivo degli effetti non ha favorito la nutrizione enterale precoce (entro 72 ore) rispetto alla nutrizione enterale iniziata oltre tale termine. Sebbene le evidenze disponibili siano di bassa qualità, non indicano danni in seguito al ricorso alla nutrizione enterale precoce. Nessuno dei due approcci è stato considerato più vantaggioso se si prendono in considerazione l'utilizzo delle risorse, il rapporto costo-efficacia e le questioni di equità. Il ricorso alla nutrizione enterale precoce è stato considerato fattibile anche nei paesi a basso o medio reddito.

Data la plausibile possibilità di beneficio alla luce dei dati fisiologici disponibili e l'assenza di qualsiasi danno apparente, è stata formulata una raccomandazione debole a favore della nutrizione precoce nei pazienti con sepsi e shock settico. È necessario condurre ulteriori ricerche che affrontino la questione nei pazienti con sepsi e shock settico.

Outcome a lungo termine e obiettivi di cura

Solitamente, i pazienti che sopravvivono a un periodo prolungato di cura per sepsi in TI affrontano un percorso di recupero lungo e complicato. Non solo dovranno superare le sfide della riabilitazione fisica, ma anche una grande incertezza sulle modalità di organizzazione e di coordinamento delle cure, sia per promuovere il recupero/evitare complicanze/ricadute, sia per garantire che le cure si adattino agli obiettivi di cura del paziente e della famiglia.

Si è ampiamente concordi nell'affermare che l'attuale sistema sanitario è probabilmente carente rispetto a ciò che potrebbe essere l'assistenza ottimale durante il periodo di recupero per questa popolazione di pazienti. Tuttavia, generare una solida base di evidenze su cui formulare raccomandazioni concrete sui cambiamenti nel paradigma di cura si è rivelato estremamente difficile. Alcune delle difficoltà:

- i pazienti non sono tutti uguali e manca chiarezza su quali pazienti dovrebbero ricevere quali interventi;
- non tutti i sistemi di erogazione dell'assistenza sanitaria sono uguali (anche all'interno di un sistema, alcuni pazienti possono essere molto ben supportati mentre altri no) il che complica notevolmente l'identificazione di cosa sia lo standard di assistenza ;
- mancanza di chiarezza su dosaggio e intensità di molti degli interventi proposti, e quando/se debbano essere combinati in pacchetti.

Sebbene questi problemi di eterogeneità del paziente, di cure di controllo variabili e di mancanza

di comprensione della configurazione ideale degli interventi siano proteiformi, sono estremamente reali in questo contesto: mentre due unità di TI possono essere diverse, ogni unità di TI dimette i pazienti in un ampio e variabile contesto. La variazione nella gestione dei pazienti critici, sia in TI che nel post TI, aumenta la complessità della comprensione e della definizione delle migliori pratiche.

Pertanto, considerando tutto ciò, esistono alcune caratteristiche concettuali generali sulla “buona pratica” che il panel approva; riconoscendo, tuttavia, che la natura, i tempi e la combinazione di tali aspetti generali dell’assistenza possono variare e che spesso mancano evidenze forti e inequivocabili sul “come fare”.

Obiettivi di cura

74. Per gli adulti con sepsi o shock settico, raccomandiamo di discutere gli obiettivi di cura e la prognosi con i pazienti e le famiglie piuttosto che non parlarne

Dichiarazione di buona pratica

75. Per gli adulti con sepsi o shock settico, suggeriamo di discutere gli obiettivi di cura in anticipo (entro 72 ore) piuttosto che posticipare (oltre le 72 ore)

Raccomandazione debole, evidenze di bassa qualità

76. Non esistono evidenze sufficienti per formulare una raccomandazione relativa a un criterio specifico standardizzato per procedere alla discussione sugli obiettivi di cura

I pazienti con sepsi o shock settico sono ad alto rischio di insufficienza multiorgano, sequele funzionali a lungo termine e decesso. Alcuni pazienti potrebbero accettare qualsiasi trattamento, ma altri potrebbero valutare delle limitazioni a seconda della prognosi, dell’invasività degli interventi e della qualità di vita prevista (QoL). È essenziale discutere gli obiettivi di cura e la prognosi per determinare quali trattamenti sono accettabili e quali invece non sono desiderati [536].

Non sono stati identificati studi in cui sono state confrontate le discussioni sugli obiettivi di cura e sulla prognosi rispetto all’assenza di tali discussioni nei pazienti critici o settici. Mentre la pianificazione anticipata delle cure nei pazienti con malattie life-limiting può ridurre l’uso dei trattamenti salvavita, può anche aumentare il ricorso all’hospice e alle cure palliative, e migliorare la sintonia tra il trattamento e i valori del paziente [537]. Non è chiara l’importanza della pianificazione anticipata delle cure per i bisogni di salute futuri rispetto alle discussioni sugli obiettivi di cura al momento di una malattia critica. Nonostante la mancanza di evidenze, il panel ha riconosciuto che la discussione della prognosi e l’esplorazione degli obiettivi di cura con i

pazienti e/o la famiglia è un prerequisito necessario per determinare le preferenze di trattamento del paziente e per fornire cure coerenti con i valori. Pertanto, il panel ha formulato una raccomandazione di buona pratica che prevede la discussione degli obiettivi di cura e della prognosi con i pazienti e le famiglie.

Quale sia il momento migliore per discutere sugli obiettivi di cura e sulla prognosi in TI è stato esaminato in uno studio in cui il 26% dei pazienti presentava un'infezione o una sepsi come diagnosi primaria [538]. Un intervento multicomponente di sostegno alle famiglie comprendeva un incontro a 48 ore dal ricovero in TI che prevedeva la discussione degli obiettivi di cura e della prognosi. L'intervento di sostegno non ha influenzato gli outcome psicologici della famiglia, ma ha migliorato la qualità percepita della comunicazione e la percezione della centralità del paziente e della famiglia nell'assistenza. È stata notata una riduzione della durata della permanenza in TI, ma non si sa se la riduzione sia dovuta all'aumento della mortalità. Sulla base di questo studio, si suggerisce una discussione precoce (entro 72 ore dall'ammissione in TI) degli obiettivi di cura.

Abbiamo identificato diversi studi che hanno esaminato l'uso di criteri specifici per iniziare una discussione sugli obiettivi di cura nei pazienti critici, anche se nessuno riporta la proporzione di pazienti con sepsi o shock settico. Il conflitto sul trattamento basato sui valori è stato utilizzato per innescare la consultazione etica nel gruppo di intervento in tre studi randomizzati in TI [539-541]. In due studi [539, 540] sono state riscontrate riduzioni dei giorni in TI e di ventilazione nei pazienti sottoposti a trattamento che sono deceduti prima della dimissione dall'ospedale, mentre il terzo studio ha riscontrato una permanenza in TI e in ospedale complessivamente più breve nel gruppo di consultazione etica [541]. La consultazione etica non ha influenzato la mortalità complessiva in nessuno studio. La durata della ventilazione meccanica e la durata della permanenza in TI sono state utilizzate per innescare interventi specifici in due studi randomizzati [542, 543]. Lo studio di Carson et al. ha randomizzato i pazienti dopo 7 giorni di ventilazione meccanica in un gruppo che riceveva un opuscolo informativo e due incontri familiari con specialisti di cure palliative per affrontare gli obiettivi di cura e un gruppo che riceveva un opuscolo informativo e incontri condotti dal team della TI [543]. Gli incontri relativi alle cure palliative non hanno mostrato benefici nel diminuire l'ansia e la depressione nei decisori sostitutivi nel gruppo di intervento, ma hanno aumentato i sintomi del disturbo da stress post-traumatico (PTSD). Non è stato dimostrato alcun beneficio per quanto riguarda la soddisfazione della famiglia, i giorni di TI o i giorni di ospedale. Andreck et al. hanno randomizzato pazienti dopo 5 o più giorni in un'unità di TI medico-chirurgica a una consultazione etica proattiva rispetto all'assistenza abituale [542]. La consultazione etica non ha portato a una riduzione della permanenza in TI, della degenza in ospedale o dei trattamenti salvavita nei pazienti che non sono arrivati alla dimissione. Nessuno dei due studi ha dimostrato

un effetto degli interventi sulla mortalità. Uno studio [544] ha esaminato l'uso di un sistema automatico di allarme precoce in pazienti ricoverati in unità mediche (27% con infezione). Il sistema di allerta precoce non ha avuto un impatto sulla mortalità ospedaliera o sulla durata della degenza, ma ha ridotto i trasferimenti in TI e la durata della degenza in TI e ha aumentato la documentazione relativa alle disposizioni anticipate e allo stato di rianimazione rispetto al gruppo delle cure abituali.

Data la varietà di trigger utilizzati in questi studi e la mancanza di prevalenza di un singolo trigger, non è possibile raccomandare criteri specifici per iniziare una discussione sugli obiettivi di cura. La tempistica e i fattori scatenanti tali discussioni dovrebbero essere presi in considerazione in base alle condizioni attuali del paziente, la salute e la QoL premorbosa, la prognosi, la risposta al trattamento, gli interventi presi in considerazione, la QoL prevista dopo il trattamento, la disponibilità di risorse, la disponibilità e capacità del paziente o della famiglia di partecipare alla discussione.

I membri del panel hanno ritenuto importante valutare la comprensione da parte del paziente e della famiglia delle informazioni fornite nella discussione sugli obiettivi di cura e il fatto che un membro del team di cura si accerti se siano necessarie ulteriori spiegazioni. Un ulteriore spunto riguarda la raccomandazione che la discussione sugli obiettivi di cura prenda in considerazione le condizioni mediche croniche oltre alla sepsi.

Cure palliative

77. Per gli adulti con sepsi o shock settico, raccomandiamo di integrare i principi delle cure palliative (che possono includere una consultazione per le cure palliative basata sul giudizio del medico) nel piano di trattamento, quando opportuno, per affrontare i sintomi e la sofferenza del paziente e della famiglia

Dichiarazione di buona pratica

78. Per gli adulti con sepsi o shock settico, suggeriamo di evitare una consultazione formale di routine di cure palliative per tutti i pazienti, rispetto alla consultazione per cure palliative basata sul giudizio del medico

Raccomandazione debole, evidenze di bassa qualità

Mentre l'obiettivo del trattamento della maggior parte dei pazienti con sepsi o shock settico è quello di migliorare la sopravvivenza, alcuni pazienti presentano comorbidità significative che possono limitare la vita o compromettere significativamente la QoL. Le cure palliative (di supporto) possono

essere particolarmente utili nei pazienti con sepsi che non rispondono al trattamento o per i quali la sepsi è una manifestazione finale della loro malattia cronica principale. Alcuni studi hanno analizzato gli interventi di cure palliative in TI, ma non in modo specifico nei pazienti con sepsi [543, 545- 548]. Tuttavia, l'evidenza indiretta di questi studi è stata ritenuta probabilmente applicabile ai pazienti con sepsi.

I criteri di inclusione dei pazienti e gli interventi in questi studi dimostrano una significativa eterogeneità. I criteri di inclusione per i pazienti in TI consistevano nella ventilazione meccanica per 7 giorni [543], alto rischio nello screening per cure palliative [548], decisione del medico che l'assistenza non dovesse essere incrementata o abbandonata [545], parere del medico che il paziente sarebbe deceduto in pochi giorni [547], o deceduto in TI o entro 30 ore dal trasferimento fuori dalla TI [546]. Gli interventi comprendevano una consultazione formale di cure palliative [543, 545, 548], un complesso progetto di miglioramento della qualità per migliorare l'assistenza di fine vita [546] e una riunione programmata di fine vita condotta da intensivisti secondo specifiche linee guida insieme a un opuscolo sulla gestione del lutto [547].

Sono stati riportati diversi parametri di outcome, ma nessuno degli studi ha valutato gli outcome incentrati sul paziente come la QoL, il recupero fisico o cognitivo, gli outcome psicologici o i sintomi. Solo uno studio con un intervento strutturato di cure palliative [547] ha evidenziato un effetto benefico consistente in una minore prevalenza di sintomi di ansia e depressione e sintomi di PTSD nei membri della famiglia 90 giorni dopo il decesso del paziente. Al contrario, Carson et al. hanno riscontrato un aumento dei sintomi di PTSD nei familiari decisori sostitutivi con la consultazione di cure palliative [543]. Gli interventi di cure palliative non hanno avuto un impatto significativo sulla soddisfazione della famiglia riguardo alle cure, alla durata della permanenza in TI [543, 545-548], alla durata della permanenza in ospedale [543, 545, 548], o alla mortalità [543, 545, 548].

Nel complesso le evidenze per gli interventi formali di routine di cure palliative nei pazienti in TI sono di bassa qualità e offrono evidenze miste riguardo ai benefici. Pertanto, il panel suggerisce di evitare la consultazione formale di routine di cure palliative per tutti i pazienti con sepsi o shock settico, utilizzando invece il giudizio clinico per determinare quali pazienti e famiglie possono beneficiare di una consultazione per le cure palliative.

Nonostante la mancanza di prove per la consultazione formale di cure palliative, il panel e i membri del pubblico hanno ritenuto che i principi delle cure palliative, istituiti da specialisti di cure palliative, intensivisti o altri medici, sono essenziali per affrontare i sintomi e la sofferenza dei pazienti e delle loro famiglie. Pertanto, il panel ha formulato una dichiarazione di buona pratica che raccomanda di integrare i principi delle cure palliative nella cura dei pazienti con sepsi e shock

settico.

Gruppi di sostegno tra pari

79. Per gli adulti sopravvissuti alla sepsi o allo shock settico e per le loro famiglie, suggeriamo di fare riferimento a gruppi di sostegno tra pari piuttosto che non avere nessun riferimento

Raccomandazione debole, evidenze di qualità molto bassa

I gruppi di sostegno tra pari sono utilizzati per migliorare il recupero dalla malattia quando i sopravvissuti presentano una disabilità di lunga durata, ma sono stati utilizzati solo di recente nella cura critica e nella sepsi [549-551]. Con l'aumento del riconoscimento della sindrome post-terapia intensiva (PICS) nei sopravvissuti a malattie critiche e nelle loro famiglie, il sostegno tra pari rappresenta un approccio centrato sul paziente per migliorare gli outcome a lungo termine [552, 553]. I membri del pubblico hanno indicato che rivolgersi a una persona di sostegno tra pari individuale durante l'ospedalizzazione per sepsi può fornire un mezzo di sostegno e di speranza per il recupero, mentre indirizzare i sopravvissuti alla sepsi e le loro famiglie a un gruppo di sostegno tra pari può aiutarli a recuperare la salute funzionale ed emotiva.

I modelli di sostegno tra pari sono numerosi e comprendono il sostegno tra pari di persona o virtuale basato sulla comunità; le cliniche ambulatoriali di follow-up per la TI (con o senza sostegno di uno psicologo); il sostegno tra pari all'interno della TI; e i tutor individuali tra pari [551]. Non abbiamo identificato studi sufficienti per realizzare una metanalisi. Quattro studi osservazionali hanno esaminato l'impatto dei gruppi di sostegno tra pari sui pazienti in TI, sebbene non fossero specifici per i pazienti affetti da sepsi. Questi studi hanno valutato l'impatto del sostegno tra pari nei sopravvissuti in TI da una TI chirurgica [554], due TI generali [555-557] e due TI cardiologiche [555, 558]. I modelli di gruppo variavano, con facilitazioni di persona [554, 557], basati su gruppi integrati con la riabilitazione [555, 556] o un "compagno" con un precedente programma paziente-paziente [558]. In diversi studi qualitativi, i sopravvissuti alla TI hanno descritto il sostegno tra pari come un aiuto valido per il recupero [559-563]. Tre studi qualitativi hanno identificato due temi comuni del sostegno tra pari, (1) il beneficio di sapere che altri hanno condiviso esperienze simili e (2) il beneficio di condividere il resistere con altri [564].

La qualità complessiva delle evidenze è stata giudicata molto bassa per l'impatto dei gruppi di sostegno tra pari sugli outcome. Nessuno studio ha descritto i costi associati ai gruppi di sostegno,

che varieranno a seconda del modello e della disponibilità di risorse. È necessaria una ricerca che valuti i gruppi di sostegno con almeno due RCT programmati [564-566].

Nonostante la bassissima certezza delle evidenze, il panel ha formulato una raccomandazione debole a favore del rinvio di pazienti e famiglie al sostegno tra pari, che aumenterà l'equità di accesso a tali servizi. Poiché gli individui che vengono indirizzati al sostegno tra pari possono scegliere se partecipare o meno (in base alle preferenze personali, ai tempi, al luogo, allo stato funzionale e alle risorse richieste), una raccomandazione debole offre l'opportunità di accedere al sostegno a quei sopravvissuti alla sepsi che altrimenti potrebbero non sapere a chi rivolgersi [552].

Transizioni di cura

80. Per gli adulti con sepsi o shock settico, suggeriamo di utilizzare un processo di consegna delle informazioni di importanza critica durante le transizioni di cura, piuttosto che non adottare nessun processo

Raccomandazione debole, evidenze di qualità molto bassa

81. Non esistono evidenze sufficienti per formulare una raccomandazione sull'uso di uno specifico strumento strutturato di trasferimento rispetto ai processi di trasferimento abituali

Le transizioni di cura sono soggette a errori di comunicazione, identificati come una barriera alla tempestiva individuazione e gestione della sepsi [567]. Migliorare la consegna nelle transizioni di cura rappresenta un'opportunità per migliorare gli outcome dei pazienti nell'intero spettro di cura della sepsi, dall'ospedalizzazione al ritorno in comunità.

Non abbiamo identificato nessuno studio che valutasse specificamente i pazienti con sepsi. Gli interventi strutturati di trasferimento per i pazienti critici sono stati valutati in molte transizioni di cura del paziente (PS/TI, SO/TI, TI/reparto, e ospedale/casa). Si tratta per lo più di studi osservazionali prima e dopo che riportano indicatori di processo quali la completezza e l'accuratezza della comunicazione piuttosto che i risultati clinici. I dati erano insufficienti per effettuare una metanalisi.

Un singolo RCT con stepped-wedge design in 8 TI ha valutato l'impatto di un processo di consegna standardizzato, non trovando alcun effetto sulla durata della ventilazione meccanica, sulla durata della degenza in TI o sulla durata della consegna [568]. Gli studi osservazionali sul processo di consegna strutturato hanno evidenziato effetti misti, alcuni hanno riscontrato riduzioni degli eventi clinici inattesi [569] o della riammissione in TI [570, 571] e altri non hanno rilevato effetti sulla durata della degenza [572], sulla mortalità [572, 573] o sulla riammissione in ospedale [572, 573].

La qualità complessiva delle evidenze è stata giudicata molto bassa. Sebbene non sia chiaro se le consegne strutturate abbiano un impatto sugli outcome importanti per il paziente, molti interventi e test per la sepsi dipendono dal tempo e gli errori di comunicazione possono aumentare le possibilità di errori medici critici. I processi di consegna strutturati sembrano risultare in un trasferimento di informazioni più completo e preciso, senza effetti indesiderati. Pertanto, nonostante la bassa certezza delle evidenze, il panel ha formulato una raccomandazione debole a favore dei processi di consegna strutturati nelle transizioni di cura. Degli strumenti di consegna strutturati studiati, nessuno è specificamente applicabile alla sepsi. Data l'ampia varietà di modelli del personale ospedaliero, cartelle cliniche e processi di dimissione, insieme alla mancanza di evidenze per raccomandare uno strumento piuttosto che un altro, il panel ha scelto di non formulare alcuna raccomandazione a favore di uno specifico strumento di consegna strutturato.

Screening per supporto economico o sociale

82. Per gli adulti con sepsi o shock settico e le loro famiglie, raccomandiamo uno screening per supporto economico e sociale (incluso supporto abitativo, nutrizionale, finanziario e morale), e di indirizzarli, se possibile, a soddisfare questi bisogni

Dichiarazione di buona pratica

I bisogni sociali di natura non medica e i fattori potenzialmente modificabili, come il supporto economico e sociale, influenzano notevolmente gli outcome in termini di salute. Mentre la sopravvivenza alla sepsi sta migliorando, la salute a lungo termine richiede che i sopravvissuti abbiano le risorse per recuperare e migliorare. In particolare, i malati critici registrano un declino dello status socio-economico (SES) in seguito alla malattia [574]. Molti studi osservazionali descrivono la relazione tra vari supporti socioeconomici e gli outcome dei pazienti che suggeriscono che un basso SES, l'abuso di sostanze e un cattivo stato nutrizionale portano a outcome negativi, e che la malattia critica stessa si traduce in un SES post- malattia più basso. Inoltre, vivere in quartieri con un basso SES è associato a un maggior rischio di sepsi [575], batteriemia acquisita in comunità [575] e morte per batteriemia [576] e a outcome peggiori [577]. Le disparità razziali nella sepsi [578] sono almeno parzialmente spiegate dalla residenza in quartieri poco serviti dal punto di vista medico [579].

Lo screening per il supporto economico e sociale può aiutare a ridurre queste disparità. Anche se lo screening socioeconomico è considerato parte della pratica clinica standard, non tutti i team clinici in molti contesti lo eseguono. Ciò è particolarmente vero nei contesti di cura critica, dove i pazienti spesso non sono in grado di comunicare e i determinanti sociali della salute potrebbero non essere affrontati durante la gestione della malattia acuta.

Non sono stati identificati studi che confrontano i casi di screening con quelli senza screening per il supporto economico e sociale. Inoltre, è improbabile che vengano condotti molti studi di ricerca, poiché i bisogni e i supporti sociali disponibili a livello locale variano. Nei paesi meno sviluppati, dove le risorse sono limitate, i bisogni possono essere enormi. Nonostante queste variazioni, lo screening sociale ed economico può individuare le sfide che i sopravvissuti alla sepsi stanno affrontando, permettendo ai medici di identificare potenziali risorse e riferimenti, che possono aiutare a migliorare gli outcome di salute a lungo termine.

Informazioni sulla sepsi per pazienti e famiglie

83. Per gli adulti con sepsi o shock settico e le loro famiglie, suggeriamo di fornire informazioni scritte e orali sulla sepsi (diagnosi, trattamento e sindrome post-TI/post-sepsi) prima della dimissione dall'ospedale e nel follow-up

Raccomandazione debole, evidenze di qualità molto bassa

Quasi il 40% dei sopravvissuti alla sepsi viene nuovamente ricoverato entro 3 mesi, spesso per problemi prevenibili [580], contribuendo ad aumentare i costi sanitari [581]. Dato il rischio di morbilità post-sepsi, attività di informazione sulla sepsi possono essere importanti per la ricerca tempestiva di assistenza sanitaria nei sopravvissuti alla sepsi che presentano complicanze. In un sondaggio internazionale sui sopravvissuti alla sepsi di 41 paesi, alcuni hanno riferito di essere insoddisfatti delle informazioni relative alla sepsi in fase acuta (il 45%) e post-acuta (il 63%) [582]. Abbiamo identificato sei RCT in cui sono state valutate attività informative per pazienti critici e le loro famiglie [583-588]. Solo uno di questi si occupava specificamente di pazienti con sepsi [588], valutando un intervento complesso, che includeva l'attività informativa insieme al follow-up delle cure primarie e al monitoraggio post-dimissione. Sono stati impiegati diversi metodi informativi, tra cui la divulgazione da parte di infermieri formati [586, 588], formazione infermieristica multimediale [585], opuscoli informativi realizzati da infermieri [584], un opuscolo informativo per la famiglia [583] e video informativi con contenuti correlati disponibili sul web [587].

Questi studi hanno fornito dati limitati per la review. L'attività informativa in terapia intensiva non sembra avere un impatto sull'ansia e la depressione dei pazienti [584, 586, 588], ma ha migliorato la soddisfazione delle famiglie per le cure [583]. Secondo il panel, l'accettazione dell'attività informativa è probabilmente variabile, poiché uno studio qualitativo ha mostrato che i pazienti sopravvissuti alla sepsi avevano diversi punti di vista che andavano dall'apprezzare l'attività informativa sulla sepsi al non essere in grado di ricordare la sessione, fino a non apprezzarla in quanto promemoria della gravità della loro malattia [587]. Sulla base di questi dati e del feedback del panel pubblico, suggeriamo di offrire molteplici opportunità di attività informativa prima della

dimissione dall'ospedale e nel contesto di follow-up, tenendo conto della disponibilità dei pazienti e/o delle famiglie ad elaborare le informazioni. L'attività informativa sulla sepsi è considerata un intervento a basso costo e fattibile, anche in contesti con scarse risorse, poiché esistono numerose risorse online e pubblicate relative alla sepsi [589]. Sono necessari ulteriori studi per comprendere meglio gli effetti, il rapporto costo-efficacia e l'approccio ottimale per informare i pazienti e le famiglie dopo la sepsi.

Processo decisionale condiviso

84. Per gli adulti con sepsi o shock settico e le loro famiglie, raccomandiamo che il team clinico fornisca l'opportunità di partecipare al processo decisionale condiviso per la pianificazione della dimissione post-TI e ospedaliera, per garantire che i progetti di dimissione siano accettabili e fattibili

Dichiarazione di buona pratica

Il processo decisionale condiviso (SDM) è un processo in cui gli operatori sanitari, i pazienti e i loro caregiver collaborano nel prendere decisioni sulle opzioni di cura del paziente [590]. Questo approccio incentrato sul paziente potrebbe essere meno utilizzato di routine nella pianificazione della dimissione post-TI e ospedaliera rispetto ad altri aspetti di cura dei pazienti acuti. Non sono stati identificati studi che hanno confrontato il SDM con altri tipi di pianificazione della dimissione dalla TI o dall'ospedale. Nonostante la mancanza di prove, con il SDM nella pianificazione della dimissione, come in altre decisioni di assistenza, è più probabile che le decisioni siano coerenti con i valori e le preferenze del paziente e della famiglia. Il coinvolgimento del paziente e della famiglia nella pianificazione della dimissione può anche aumentare la soddisfazione della famiglia. Un piccolo studio sui parenti dei pazienti in TI ha evidenziato che i tassi di ansia e depressione erano più bassi in coloro che avevano preferito un ruolo attivo o una responsabilità condivisa nel processo decisionale rispetto a quelli che avevano preferito un ruolo passivo [591]. Un incontro tra la famiglia e il personale infermieristico al momento della dimissione dalla TI ha portato a punteggi di ansia più bassi per i membri della famiglia rispetto a un gruppo di controllo, anche se non è chiaro se le famiglie abbiano partecipato al SDM [592]. I caregiver familiari di pazienti critici dimessi a casa si sentivano sopraffatti e impreparati e avevano difficoltà a gestire le aspettative [593]. La comunicazione attraverso il SDM al momento della dimissione dalla TI o dall'ospedale può migliorare il supporto per i caregiver familiari, dato che la comunicazione è risultata essere importante per il processo decisionale dei caregiver familiari di pazienti critici cronici [594]. Gli studi sugli strumenti impiegati per promuovere il SDM in pazienti con altre malattie gravi mostrano una migliore conoscenza del paziente e la consapevolezza delle opzioni di trattamento [595]. Dati i

potenziali benefici del SDM e l'attuale enfasi sulle cure incentrate sul paziente, l'opportunità per i pazienti e/o la famiglia di partecipare al SDM per la pianificazione della dimissione dalla TI e dall'ospedale è raccomandata come dichiarazione di buona pratica.

Pianificazione della dimissione

85. Per gli adulti con sepsi e shock settico e le loro famiglie, suggeriamo di utilizzare un programma di transizione di cure critiche, rispetto alle cure abituali, al momento del trasferimento al reparto

Raccomandazione debole, evidenze di qualità molto bassa

86. Per gli adulti con sepsi e shock settico, raccomandiamo la pianificazione dei farmaci sia in TI che alla dimissione dall'ospedale

Dichiarazione di buona pratica

87. Per gli adulti sopravvissuti alla sepsi e allo shock settico e le loro famiglie, raccomandiamo di includere informazioni sulla permanenza in TI, la sepsi e le relative diagnosi, trattamenti e danni comuni conseguenti alla sepsi nella sintesi scritta e verbale della dimissione dall'ospedale

Dichiarazione di buona pratica

Il trasferimento dalla TI al reparto generale e la dimissione dall'ospedale sono entrambi periodi vulnerabili per i pazienti, con un'alta frequenza di errori di medicazione e perdita di informazioni [596-602]. I pazienti affetti da sepsi, con ricoveri più lunghi della media e con un carico di comorbidità più elevato possono essere particolarmente a rischio di outcome sfavorevoli durante i trasferimenti. Diversi studi, per lo più con un disegno prima e dopo, hanno esaminato l'impatto dei programmi di transizione in cura critica sulla riduzione della riammissione in TI o della morte tra i pazienti trasferiti dalla TI al reparto [597, 601, 603-611]. Questi programmi hanno utilizzato diversi modelli, ma generalmente coinvolgevano i professionisti della TI (per esempio, infermieri, terapisti respiratori e/o medici) che seguivano quotidianamente i pazienti nei reparti dopo il trasferimento dalla TI per alcuni giorni o fino alla stabilità clinica. La metanalisi di questi studi suggerisce che i programmi di transizione delle cure critiche riducono il rischio di mortalità in ospedale e, potenzialmente, anche il rischio di riammissione in TI. Gli effetti sul carico di lavoro della TI e sul flusso di lavoro non sono stati esaminati sistematicamente. I membri del panel erano favorevoli a tali programmi, in quanto possono fornire rassicurazioni e un senso di protezione ai pazienti dopo aver lasciato la TI. La riconciliazione dei farmaci è universalmente riconosciuta come importante durante le transizioni dei pazienti. L'ospedalizzazione e il ricovero in TI sono periodi ad alto rischio di errori involontari di somministrazione dei farmaci, sia la continuazione di farmaci per indicazioni temporanee che la sospensione involontaria di farmaci cronici [596, 599, 600, 602]. La

pianificazione dei farmaci è stata associata a un minor numero di errori terapeutici [598, 612] e può contribuire a ridurre la riammissione in ospedale [613, 614]. Data la frequenza delle modifiche dei farmaci durante la permanenza in TI, raccomandiamo di pianificare i farmaci sia in TI che alla dimissione dall'ospedale. La pianificazione dei farmaci durante il ricovero per sepsi comporta un elenco corretto dei farmaci e un adeguamento periodico del dosaggio dei farmaci in risposta ai cambiamenti fisiologici dinamici durante e dopo la malattia critica [580].

Le informazioni chiave dell'ospedalizzazione spesso mancano nella documentazione della dimissione ospedaliera [615-618]. Le informazioni sulla sindrome post-terapia intensiva (PICS) vengono fornite solo a un sopravvissuto alla TI su tre [550, 618]. Raccomandiamo di fornire informazioni sulla permanenza in TI, sulla diagnosi di sepsi, sui trattamenti chiave (per esempio ventilazione meccanica, dialisi) e sulla sindrome post-TI/post-sepsi". I membri del panel pubblico hanno sottolineato l'importanza di fornire informazioni sia in forma verbale che scritta e di verificare che le informazioni siano state comprese. Esiste un numero crescente di risorse online e opuscoli informativi riguardanti il "post terapia intensiva" / "sindrome post-sepsi" [580], ma sono necessarie ulteriori ricerche per determinare gli approcci ottimali per fornire una guida anticipata ai pazienti e alle famiglie in seguito a una malattia critica [582, 619].

88. Per gli adulti con sepsi o shock settico che hanno sviluppato nuove sequele, raccomandiamo che i piani di dimissione ospedaliera includano un follow-up con medici in grado di sostenere e gestire sequele nuove e a lungo termine

Dichiarazione di buona pratica

89. Non esistono evidenze sufficienti per formulare una raccomandazione in merito al follow-up precoce post-dimissione ospedaliera rispetto al follow-up di routine post-dimissione ospedaliera

Molti sopravvissuti alla sepsi sperimentano sequele a breve e/o lungo termine come la disabilità cognitiva e/o fisica, con un recupero continuo che dura per mesi o anni [620]. Il panel pubblico ha valutato il recupero cognitivo e fisico, i sintomi psicologici nei sopravvissuti e nelle loro famiglie, la QoL e la riammissione in ospedale e/o in TI come outcome di importanza critica. Questi outcome erano coerenti con un'analisi qualitativa del 2019 sui domini della QoL relativi alla salute identificati dai sopravvissuti alla sepsi [621]. Il follow-up con un professionista in seguito alla dimissione dall'ospedale è una fase del processo di recupero.

I sopravvissuti alla sepsi sono a rischio di riammissione in ospedale, che è stata associata a un aumento della mortalità o alla degenza in hospice [622, 623]. La riammissione in ospedale entro 90 giorni dalla dimissione si verifica in circa il 40% dei sopravvissuti alla sepsi ed è associata a costi elevati [624]. Inoltre, i sopravvissuti alla sepsi sono a maggior rischio di infezioni ricorrenti,

AKI e nuovi eventi cardiovascolari rispetto ai pazienti ricoverati per altre diagnosi [580]. Studi osservazionali in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia hanno associato un follow-up precoce post-dimissione (entro 7-14 giorni) a una riduzione delle riammissioni in ospedale [625]. Tra gli adulti più anziani, il follow-up precoce post-dimissione (entro 7 giorni) con un medico di base è stato associato a un minor rischio di riammissione a 30 giorni [626, 627].

Tre studi, un RCT [628] e due studi osservazionali [629, 630] hanno valutato il follow-up precoce post-ospedaliero in pazienti con malattie critiche. Nessuno dei tre studi ha valutato specificamente una popolazione con sepsi o ha riportato la proporzione di pazienti con sepsi. Gli interventi e le misure di QoL variavano tra i tre studi, ciascuno con gravi limitazioni. In un'analisi condotta su adulti anziani con sepsi grave, uno studio ha evidenziato che la combinazione di un'assistenza sanitaria domiciliare precoce e una visita medica era associata a una riduzione del rischio di riammissione [631]. Gli studi non erano sufficienti per consentire una metanalisi e le evidenze limitate sono di qualità molto bassa.

Nonostante queste limitazioni, il panel raccomanda il follow-up con un professionista dopo la dimissione dall'ospedale per gestire le nuove menomazioni associate alla sepsi. A causa della bassa qualità e della mancanza di evidenze specifiche per la sepsi, non siamo in grado di formulare una raccomandazione riguardo al follow-up precoce (7-14 giorni) da parte del medico rispetto al follow-up di routine dopo la dimissione dall'ospedale. La tempestività, il coordinamento delle risorse e il follow-up del medico possono portare a un miglioramento della QoL per i sopravvissuti alla sepsi, tuttavia sono necessarie ulteriori ricerche circa l'impatto del follow-up post-dimissione.

Terapia cognitiva

90. Non esistono evidenze sufficienti per formulare una raccomandazione in merito alla terapia cognitiva precoce per gli adulti sopravvissuti alla sepsi o allo shock settico

La sepsi è associata a un nuovo deterioramento cognitivo acquisito e a una disabilità funzionale tra i sopravvissuti [620]. I deterioramenti a lungo termine della memoria, dell'attenzione, della fluidità verbale, del processo decisionale e del funzionamento esecutivo possono essere legati a una varietà di meccanismi come le alterazioni metaboliche, l'ischemia cerebrale, l'infiammazione travolgente, il danneggiamento della barriera emato-encefalica, lo stress ossidativo e la grave attivazione della microglia, in particolare nel sistema limbico [632]. Uno studio pilota randomizzato di fattibilità in sopravvissuti alla TI di medicina generale/chirurgica che ha confrontato l'assistenza usuale con un intervento combinato di riabilitazione cognitiva, fisica e funzionale a domicilio dopo la dimissione ha mostrato un miglioramento del funzionamento esecutivo a 3 mesi [633]. Alcuni

piccoli studi a singolo centro hanno testato specifiche terapie cognitive precoci per migliorare il recupero cognitivo e funzionale generale dopo una malattia critica [634, 635]. Uno studio pilota monocentrico proof-of-concept mirava a valutare l'efficacia e la sicurezza del ricorso a un intervento precoce multifattoriale (terapia cognitiva in TI) in pazienti con insufficienza respiratoria e/o shock [634]. I pazienti in TI sono stati randomizzati a ricevere una terapia cognitiva e fisica combinata o la sola terapia fisica. I risultati hanno dimostrato che l'intervento era fattibile e sicuro, ma lo studio era sottopotenziato e quindi inconcludente per quanto riguarda i suoi effetti clinici sulla funzione cognitiva e sugli outcome di QoL legata alla salute al follow-up di 3 mesi. Inoltre, uno studio prospettico di coorte che ha testato una serie di sessioni di training cognitivo iniziate in TI e continuate per un massimo di 2 mesi ha riscontrato una rilevanza clinica minima, poiché la minima differenza clinicamente importante (MID) del Montreal Cognitive Assessment (MOCA) era piccola, con alcuni risultati significativi nei pazienti più giovani, ma non nella popolazione di mezza età o anziana [635, 636].

Alla luce di questi risultati, il panel ha ritenuto che non sussistano evidenze sufficienti per formulare una raccomandazione. È ragionevolmente possibile continuare a ricorrere alla terapia cognitiva nei centri in cui viene utilizzata in quanto è probabilmente accettabile e fattibile, ma non ci sono evidenze sufficienti per cambiare la pratica nei centri senza tale terapia. Sono necessari ulteriori studi più ampi nei pazienti con sepsi per determinare l'impatto della terapia cognitiva precoce, così come i costi e il tipo di intervento.

Follow-up post-dimissione

91. Per gli adulti sopravvissuti alla sepsi o allo shock settico, raccomandiamo di valutare e monitorare i problemi fisici, cognitivi ed emotivi in seguito alla dimissione dall'ospedale

Dichiarazione di buona pratica

92. Per gli adulti sopravvissuti alla sepsi o allo shock settico, suggeriamo il rinvio a un programma di follow-up della malattia post-critica, se disponibile

Raccomandazione debole, evidenze di qualità molto bassa

93. Per gli adulti sopravvissuti alla sepsi o allo shock settico sottoposti a ventilazione meccanica per >48 h o con una permanenza in TI >72 h, suggeriamo il rinvio a un programma di riabilitazione post-ospedaliera

Raccomandazione debole, evidenze di qualità molto bassa

Data la prevalenza dell'insorgenza o del peggioramento di problemi fisici, cognitivi ed emotivi sperimentati dai sopravvissuti alla sepsi [580, 620], raccomandiamo la valutazione e il follow-up di

questi problemi dopo la dimissione dall'ospedale. Non ci sono dati sufficienti per suggerire uno strumento specifico per valutare questi problemi e l'approccio ottimale varierà a seconda del paziente e del contesto. I professionisti dovrebbero, come minimo, chiedere ai pazienti e alle famiglie quali sono i nuovi problemi riscontrati.

Sono stati sviluppati dei programmi per la malattia post-critica come mezzo di screening e per affrontare i problemi multiformi affrontati dai sopravvissuti alla TI. Questi programmi variano nella struttura e non sono disponibili in modo coerente in tutto il mondo [637]. Pochi studi randomizzati hanno valutato le cliniche post-malattia critica [588, 628, 638, 639] e, in linea con una recente review di Cochrane [640], la nostra metanalisi non ha trovato differenze rispetto alle cure usuali in termini di mortalità, QoL, funzione fisica o cognitiva, con possibili piccoli miglioramenti nei sintomi psicologici (ansia, depressione, PTSD). Altri studi sui programmi di follow-up post-sepsi sono attualmente in corso [641, 642]. Suggeriamo di offrire un rinvio alle cliniche post-malattia critica, se disponibili. Mentre i dati sull'efficacia sono equivoci, questi programmi sono costantemente ben apprezzati dai pazienti e costituiscono un ambiente per comprendere le sfide che i sopravvissuti alla sepsi devono affrontare, così come per pilotare e testare interventi per migliorare il recupero [637, 643]. Quanto appreso nelle cliniche di assistenza post-malattia critica potrebbe essere adattato ad altri interventi più modulabili, come la tele-salute.

Diversi studi randomizzati hanno valutato programmi di riabilitazione fisica per i sopravvissuti alla malattia critica [581, 606, 644-651]. Questi studi si sono concentrati su pazienti critici, generalmente definiti da giorni in TI o da giorni con ventilazione meccanica e inizio in reparto o in ambiente post-ospedaliero. La metanalisi suggerisce possibili piccoli miglioramenti nella QoL e nei sintomi depressivi, ma nessuna differenza in termini di mortalità, funzione fisica o ansia. Ciononostante, sulla base del loro forte razionale e dei benefici in popolazioni correlate [580] (per esempio, pazienti anziani con deterioramento cognitivo, pazienti che hanno subito un ictus o una lesione cerebrale traumatica), suggeriamo di fare riferimento a programmi di riabilitazione per i sopravvissuti alla sepsi. Questo suggerimento è coerente con la guida di diversi panel di esperti [646, 652, 653]. Sono necessarie ulteriori ricerche per determinare quale sia l'approccio ottimale alla riabilitazione funzionale (tempi, dosaggio, intensità, durata) e la selezione dei pazienti [643].

Informazioni aggiuntive

La versione online contiene materiale supplementare disponibile all' indirizzo <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>.

Ringraziamenti

Con grande piacere ringraziamo i membri del panel pubblico che hanno condiviso le proprie opinioni ed esperienze in qualità di pazienti/parenti e hanno fornito consigli fondamentali per la formulazione delle linee guida aggiornate. In particolare, ringraziamo: Dana Mirman, sopravvissuta alla sepsi e membro del consiglio di amministrazione di Sepsis Alliance, Idelette Nutma e Marie Mach, e altri tre membri del panel pubblico.

Approvazioni

Il presente documento è stato approvato dalle seguenti associazioni: European Society of Intensive Care Medicine, Society of Critical Care Medicine, American Association of Critical Care Nurses, American College of Chest Physicians, American College of Emergency Physicians, American Thoracic Society, African Sepsis Alliance, Asia and Pacific Sepsis Alliance, Association De Medicina Intensiva Brasileira, Australian and New Zealand Intensive Care Society, Canadian Critical Care Society, Chinese Society of Critical Care Medicine, Chest, European Respiratory Society, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Indian Society of Critical Care Medicine, Infectious Diseases Society of North America, Japanese Society of Intensive Care Medicine, Latin American Sepsis Institute, Society for Academic Emergency Medicine, Scandinavian Critical Care Trials Group, Surgical Infection Society, World Federation of Critical Care Nurses, World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine.

Governance della Surviving Sepsis Campaign

Co-presidenti del Comitato linee guida SSC: Andrew Rhodes, Laura Evans; Co vicepresidenti del Comitato linee guida SSC: Hallie Prescott, Marlies Ostermann; Gruppo di supervisione del Comitato linee guida SSC: Andrew Rhodes, Laura Evans, Waleed Alhazzani; Capigruppo del Comitato linee guida SSC: Craig French, Flavia Machado, Mitchell Levy, Lauralyn McIntyre, Christa Schorr, Steven Simpson, Joost Wiersinga; Copresidenti del Comitato per i conflitti di interesse SSC: Massimo Antonelli, Craig Coopersmith; Gruppo metodologia GUIDA: Waleed Alhazzani (presidente), Emilie Belley-Cote, Fayez Alshamsi, John Centofanti, Mark Nunnally, Morten Hylander-Moller, Simon Oczkowski.

Dichiarazioni Conflitto di interessi

Dr. Alhazzani è il presidente del capitolo linee guida per la Saudi Critical Care Society ed è il presidente del gruppo linee guida in terapia intensiva, sviluppo e valutazione (GUIDE), McMaster University Canada. Dr. Antonelli ha ricevuto finanziamenti da GE, Toray-Estor, Baxter, Pfizer, Orion, Maquet, e Fisher and Paykel; è stato nel comitato di Baxter e Pfizer, ed è membro del comitato esecutivo e Past President della Società Italiana Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI). Dr. French ha contribuito alle linee guida ANZICS e alle linee guida nazionali per il COVID-19. Dr. Machado è membro del comitato esecutivo dello studio Basics (per il quale Baxter ha fornito i farmaci e la logistica) e dell'AMIB. Dr. McIntyre è membro della Canadian Critical Care Society e fa parte del comitato direttivo della Surviving Sepsis Campaign. Dr. Ostermann è membro del consiglio della Intensive Care Society UK e membro della Renal Association UK e della World Sepsis Alliance. Dr. Prescott è membro del comitato del programma di cura critica dell'ATS. Dr. Simpson è presidente eletto e presidente del CHEST, è membro del consiglio di amministrazione e direttore sanitario della Sepsis Alliance e presidente del comitato consultivo del Sepsis



Institute. Dr. Wiersinga è membro di ISF, ESCMID e SWAB. Dr. Angus ha ricevuto finanziamenti da Ferring Pharmaceuticals, Inc e ALung Technologies, Inc. Dr. Beale fornisce servizi di consulenza per Philips Healthcare e il tempo è fatturato dalla sua organizzazione. Dr. Beilman è il presidente della Surgical Infection Society. Dr. Belley-Cote ha ricevuto sovvenzioni da Roche e Bayer ed è un membro del panel delle linee guida sulla trombosi COVID-19 della Saudi Critical Care Society. Dr. Cecconi è consulente di Edwards Lifesciences, Cheetah Medical e Directed Systems ed è presidente della European Society of Intensive Care Medicine. Dr. Coz è un membro del consiglio dell'American College of Chest Physicians. Dr. De Waele ha svolto attività di consulenza per Accelerate, Bayer, Grifols, Pfizer e MSD e tutti gli onorari sono stati versati all'Università di Gand; è un Senior Clinical Investigator della Research Foundation Flanders. Dr. Dellinger svolge il ruolo di testimone esperto per review occasionali di casi medico-legali. Dr. Doi è membro della Japanese Society of Intensive Care Medicine. Dr. Du è membro della Chinese Society of Critical Care Medicine e del Chinese College of Intensive Care Medicine. Dr. Ferrer ha ricevuto finanziamenti da Grifols, MSD, Pfizer, Shionogi, Toray, Jafron, e Cytosorbents; è membro del SEMICYUC. Dr. Gomersall è membro di un sottogruppo educativo dell'International Forum of Acute Care Trialists. Dr. Hodgson è membro delle linee guida dell'Australian National Health and Medical Research Council (COVID-19) e conduce trial finanziati sulla riabilitazione precoce e sull'ECMO. Dr. Møller ha contribuito al lavoro sulle linee guida per DASAİM, SSAI, GUIDE e ESA. Dr. Iwashyna è membro dell'ATS, del NIH e di un'organizzazione informale (non costituito in società) denominata Critical and Acute Illness Recovery Organization. Dr. Jacob co-dirige l'African Research Collaboration on Sepsis (ARCS, finanziato dal National Institute for Health Research del Regno Unito, sponsorizzato dalla Liverpool School of Tropical Medicine), è segretario generale dell'African Sepsis Alliance, ed è un esperto tecnico per i panel dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Dr. Kleinpell è un membro del consiglio della World Federation of Intensive and Critical Care, dell'American Nurses Credentialing Center e del Tennessee Nurses Association Political Action Committee. Dr. Klompas ha ricevuto finanziamenti da Up-to-Date; è membro dei comitati delle linee guida della Infectious Disease Society of America (IDSA) e della Society of Healthcare Epidemiologists of America (SHEA). Dr. Koh è membro della Korean Society of Critical Care Medicine, della Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases, della Korean Society of Medical Ethics e dell'Asia Ventilation Forum. Dr. Kumar ha svolto il ruolo di testimone esperto in merito a un dosaggio letale di narcotici. Dr. Kwizera è presidente della Intensive Care Society of Uganda e PRO dell'Association of Anesthesiologists of Uganda. Dr. Lobo ha ricevuto finanziamenti da Pfizer, MSD, Edwards e Nestle; è la ricercatrice principale nella ricerca sui nuovi antibiotici condotta da CRO/industria; è membro del consiglio esecutivo dell'AMIB ed è stata eletta presidente per il 2020-2021. Dr. McGloughlin è membro dell'ANZICS (Australian New Zealand Intensive Care Society). Dr. Mehta ha partecipato a due studi non interventistici di ISCCM-Hermes e Indicaps. Dr. Mer è stato invitato come relatore per discorsi educativi in simposi sponsorizzati dall'industria per i quali ha ricevuto onorari; è l'attuale vicepresidente della Southern African Society of Thrombosis and Haemostasis (SASTH) ed è coinvolto nell'organizzazione del congresso annuale; è un autore invitato delle linee guida globali per la diagnosi e la gestione della mucormicosi: un'iniziativa della European Confederation of Medical Mycology in collaborazione con il Mycoses Study Group Education and Research Consortium. Dr. Nunnally è tesoriere della SOCCA, membro del comitato di ASA, NYSSA, IARS, AUA e SAAAPM e fa parte del Board of Regents dell'American College of Critical Care Medicine. Dr. Oczkowski è membro della European Respiratory Society e ha contribuito alle linee guida riguardanti la cannula nasale ad alto flusso e la ventilazione non invasiva nella BPCO. Dr. Osborn ha ricevuto finanziamenti da Viven Inc, Inflammatrix, Beckman, e dalla Foundation for Barnes Jewish Hospital; è nel comitato consultivo di Beckman, Inflammatrix, e Viven; è membro dell'American College of Emergency Physicians, American College of Chest Physicians, American Medical Association, Society of Academic Emergency Medicine, e American Academy of Emergency Physicians; è stata testimone esperto in un caso relativo alla sepsi virale rispetto a quella batterica. Dr. Papatthanassoglou è membro della World Federation of Critical Care Nurses (Editor of Journal) e della Canadian Association of Critical Care Nurses. Dr. Perner ha ricevuto una sovvenzione di ricerca da Pfizer Danimarca. Dr. Puskarich è co-inventore di un brevetto per valutare la reattività dei farmaci a base di L0carnitina nella sepsi (USPO 10330685); è membro della Society for Academic Emergency Medicine, American College of Emergency Physicians (ACEP); è stato invitato a una task force di recente riunita dall'ACEP sulla politica di trattamento della sepsi precoce, incaricata di elaborare raccomandazioni specifiche per il trattamento della sepsi precoce. Dr. Roberts ha ricevuto finanziamenti da MSD, The Medicines Company, Cardeas Pharma, Biomerieux, QPEX, Cipla, e Pfizer; è stato consulente per MSD, QPEX, Discuva Ltd, Accelerate Diagnostics, Bayer, Biomerieux, UptoDate, e Australian Therapeutic Guidelines; è membro dei comitati della Society of Hospital Pharmacists of Australia Leadership Committees for Critical Care and Infectious Diseases e del Lead of Sepsis Working group per la International Society of

Anti-infective Chemotherapy. Dr. Schweickert è un consulente retribuito per l'American College of Physicians (ultima prestazione nella primavera del 2019). Dr. Seckel è volontario per l'AACN ed è un consulente retribuito per la revisione del Critical Care Orientation online. Dr. Sevransky ha ricevuto finanziamenti dalla Marcus Foundation- PI VICTAS Trial e fa parte del Board of Regents dell'American College of Critical Care Medicine. Dr. Welte ha ricevuto finanziamenti da Astellas, AstraZeneca, Boehringer, Basilea, Bayer, Berlin-Chemie, Grifols, Infectopharm, Mundipharma, MSD, Novartis, Pfizer, DFG, EU, BMBF, e Insmmed; è nel comitato consultivo di AstraZeneca, Boehringer, Bayer, Gilead, GSK, Insmmed, Novartis, Pfizer, Roche; è membro della European Respiratory Society, German Society of Pneumology e Paul Ehrlich Gesellschaft. Dr. Zimmerman è membro dell'ACP, AACP e WFPICCS. Dr. Levy è un consulente legale per alcuni casi di sepsi e ricopre il ruolo di co-presidente del comitato direttivo della Surviving Sepsis Campaign. I restanti autori hanno dichiarato di non avere potenziali conflitti di interesse.

Bibliografia

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al (2016) The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 315(8):801–810
2. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK et al (2016) Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 193(3):259–272
3. Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N et al (2020) Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 46(8):1552–1562
4. Rhee C, Dantes R, Epstein L et al (2017) Incidence and trends of sepsis in US hospitals using clinical vs claims data, 2009–2014. *JAMA* 318(13):1241–1249
5. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ et al (2016) Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 315(8):762–774
6. Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al (2003) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ ATLS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 31(4):1250–1256
7. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al (2013) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 39(2):165–228
8. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al (2013) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 41(2):580–637
9. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H et al (2004) Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 32(3):858–873
10. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM (2008) Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 (vol 36, pg 296, 2008). *Crit Care Med* 36(4):1394–1396
11. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al (2008) surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 36(1):296–327
12. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W et al (2017) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med* 45(3):486–552
13. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W et al (2017) surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 43(3):304–377
14. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W et al (2020) Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med* 46(Suppl 1):10–67
15. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W et al (2020) Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Pediatr Crit Care Med* 21(2):e52–e106
16. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al (2011) GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 64(4):395–400
17. Akl EA, Johnston BC, Alonso-Coello P et al (2013) Addressing dichotomous data for participants excluded from trial analysis: a guide for systematic reviewers. *PLoS One* 8(2):e57132
18. DerSimonian R, Laird N (1986) Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 7(3):177–188
19. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al (2008) GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 336(7650):924–926
20. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ et al (2011) GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 64(4):401–406
21. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD et al (2013) GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* 66(7):719–725
22. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N et al (2013) GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables-binary outcomes. *J Clin Epidemiol* 66(2):158–172
23. Schunemann HJ, Wiercioch W, Brozek J et al (2017) GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *J Clin Epidemiol* 81:101–110
24. Guyatt GH, Schunemann HJ, Djulbegovic B et al (2015) Guideline panels should not GRADE good practice statements. *J Clin Epidemiol* 68(5):597–600
25. Dellinger RP (2015) The future of sepsis performance improvement. *Crit Care Med* 43(9):1787–1789
26. Schorr C, Odden A, Evans L et al (2016) Implementation of a multicenter performance improvement

- program for early detection and treatment of severe sepsis in general medical–surgical wards. *J Hosp Med* 11(S1):S32–S39
27. Damiani E, Donati A, Serafini G et al (2015) Effect of performance improvement programs on compliance with sepsis bundles and mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 10(5):e0125827
 28. Alberto L, Marshall AP, Walker R et al (2017) Screening for sepsis in general hospitalized patients: a systematic review. *J Hosp Infect* 96(4):305–315
 29. Bhattacharjee P, Edelson DP, Churpek MM (2017) Identifying patients with sepsis on the hospital wards. *Chest* 151(4):898–907
 30. Makam AN, Nguyen OK, Auerbach AD (2015) Diagnostic accuracy and effectiveness of automated electronic sepsis alert systems: a systematic review. *J Hosp Med* 10(6):396–402
 31. Warttig S, Alderson P, Evans DJ et al (2018) Automated monitoring compared to standard care for the early detection of sepsis in critically ill patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 6(6):CD012404-CD
 32. Islam MM, Nasrin T, Walther BA et al (2019) Prediction of sepsis patients using machine learning approach: a meta-analysis. *Comput Methods Programs Biomed* 170:1–9
 33. Downing NL, Rolnick J, Poole SF et al (2019) Electronic health record- based clinical decision support alert for severe sepsis: a randomised evaluation. *BMJ Qual Saf* 28(9):762–768
 34. Hooper MH, Weavind L, Wheeler AP et al (2012) Randomized trial of automated, electronic monitoring to facilitate early detection of sepsis in the intensive care unit*. *Crit Care Med* 40(7):2096–2101
 35. Shimabukuro DW, Barton CW, Feldman MD et al (2017) Effect of a machine learning-based severe sepsis prediction algorithm on patient survival and hospital length of stay: a randomised clinical trial. *BMJ Open Respir Res* 4(1):e000234
 36. Rao TSS, Radhakrishnan R, Andrade C (2011) Standard operating procedures for clinical practice. *Indian J Psychiatry* 53(1):1–3
 37. Osborn TM (2017) Severe sepsis and septic shock trials (ProCESS, ARISE, ProMISe): what is optimal resuscitation? *Crit Care Clin* 33(2):323–344
 38. Kahn JM, Davis BS, Yabes JG et al (2019) Association between state- mandated protocolized sepsis care and in-hospital mortality among adults with sepsis. *JAMA* 322(3):240–250
 39. Morton B, Stolbrink M, Kagima W et al (2018) The early recognition and management of sepsis in Sub-Saharan African adults: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 15(9):2017
 40. Fernando SM, Tran A, Taljaard M et al (2018) Prognostic accuracy of the quick sequential organ failure assessment for mortality in patients with suspected infection: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 168(4):266–275
 41. Herwanto V, Shetty A, Nalos M et al (2019) Accuracy of quick sequential organ failure assessment score to predict sepsis mortality in 121 studies including 1,716,017 individuals: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Explor.* 1(9):e0043
 42. Serafim R, Gomes JA, Salluh J et al (2018) A comparison of the Quick- SOFA and systemic inflammatory response syndrome criteria for the diagnosis of sepsis and prediction of mortality: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 153(3):646–655
 43. Cinel I, Kasapoglu US, Gul F et al (2020) The initial resuscitation of septic shock. *J Crit Care* 57:108–117
 44. Liu VX, Lu Y, Carey KA et al (2020) Comparison of early warning scoring systems for hospitalized patients with and without infection at risk for in-hospital mortality and transfer to the intensive care unit. *JAMA Netw Open* 3(5):e205191
 45. Borthwick HA, Brunt LK, Mitchem KL et al (2012) Does lactate measurement performed on admission predict clinical outcome on the intensive care unit? A concise systematic review. *Ann Clin Biochem* 49(Pt 4):391–394
 46. Liu G, An Y, Yi X et al (2017) Early lactate levels for prediction of mortality in patients with sepsis or septic shock: a meta-analysis. *Int J Exp Med* 10:37–47
 47. Levy MM, Evans LE, Rhodes A (2018) The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Crit Care Med* 46(6):997–1000
 48. Levy MM, Evans LE, Rhodes A (2018) The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Intensive Care Med* 44(6):925–928
 49. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML et al (2016) 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* 315(8):775–787
 50. Contenti J, Corraze H, Lemoel F et al (2015) Effectiveness of arterial, venous, and capillary blood

lactate as a sepsis triage tool in ED patients. *Am J Emerg Med* 33(2):167–172

51. Karon BS, Tolan NV, Wockenfus AM et al (2017) Evaluation of lactate, white blood cell count, neutrophil count, procalcitonin and immature granulocyte count as biomarkers for sepsis in emergency department patients. *Clin Biochem* 50(16–17):956–958

52. Ljungstrom L, Pernestig AK, Jacobsson G et al (2017) Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *PLoS One* 12(7):e0181704

53. Morris E, McCartney D, Lasserson D et al (2017) Point-of-care lactate testing for sepsis at presentation to health care: a systematic review of patient outcomes. *Br J Gen Pract* 67(665):e859–e870

54. Abdu M, Wilson A, Mhango C et al (2018) Resource availability for the management of maternal sepsis in Malawi, other low-income countries, and lower-middle-income countries. *Int J Gynaecol Obstet* 140(2):175–183

55. Baelani I, Jochberger S, Laimer T et al (2011) Availability of critical care resources to treat patients with severe sepsis or septic shock in Africa: a self-reported, continent-wide survey of anaesthesia providers. *Crit Care* 15(1):R10

56. Baelani I, Jochberger S, Laimer T et al (2012) Identifying resource needs for sepsis care and guideline implementation in the Democratic Republic of the Congo: a cluster survey of 66 hospitals in four eastern provinces. *Middle East J Anaesthesiol* 21(4):559–575

57. Bataar O, Lundeg G, Tsenddorj G et al (2010) Nationwide survey on resource availability for implementing current sepsis guidelines in Mongolia. *Bull World Health Organ* 88(11):839–846

58. Hernandez G, Ospina-Tascon GA, Damiani LP et al (2019) Effect of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status vs serum lactate levels on 28-day mortality among patients with septic shock: the ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA* 321(7):654–664

59. Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA et al (2017) The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. *Lancet Infect Dis* 17(11):1180–1189

60. Shrestha GS, Kwizera A, Lundeg G et al (2017) International Surviving Sepsis Campaign guidelines 2016: the perspective from low-income and middle-income countries. *Lancet Infect Dis* 17(9):893–895

61. Taniguchi LU, Azevedo LCP, Bozza FA et al (2019) Availability of resources to treat sepsis in Brazil: a random sample of Brazilian institutions. *Rev Bras Ter Intensiva* 31(2):193–201

62. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR et al (2010) The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med* 36(2):222–231

63. Kuttub HI, Lykins JD, Hughes MD et al (2019) Evaluation and predictors of fluid resuscitation in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 47(11):1582–1590

64. Investigators P, Yealy DM, Kellum JA et al (2014) A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 370(18):1683–1693

65. Peake SL, Delaney A, Bellomo R et al (2015) Goal-directed resuscitation in septic shock. *N Engl J Med* 372(2):190–191

66. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS et al (2015) Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 372(14):1301–1311

67. Rowan KM, Angus DC, Bailey M et al (2017) Early, goal-directed therapy for septic shock—a patient-level meta-analysis. *N Engl J Med* 376(23):2223–2234

68. Ehrman RR, Gallien JZ, Smith RK et al (2019) Resuscitation guided by volume responsiveness does not reduce mortality in sepsis: a meta-analysis. *Crit Care Explor.* 1(5):e0015

69. Andrews B, Semler MW, Muchemwa L et al (2017) Effect of an early resuscitation protocol on in-hospital mortality among adults with sepsis and hypotension: a randomized clinical trial. *JAMA* 318(13):1233–1240

70. Aya HD, Rhodes A, Chis Ster I et al (2017) Hemodynamic effect of different doses of fluids for a fluid challenge: a quasi-randomized controlled study. *Crit Care Med* 45(2):e161–e168

71. Cherpanath TG, Hirsch A, Geerts BF et al (2016) Predicting fluid responsiveness by passive leg raising: a systematic review and meta-analysis of 23 clinical trials. *Crit Care Med* 44(5):981–991

72. Misango D, Pattnaik R, Baker T et al (2017) Haemodynamic assessment and support in sepsis and septic shock in resource-limited settings. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 111(11):483–489

73. Levy B (2006) Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care* 12(4):315–321

74. Gu WJ, Zhang Z, Bakker J (2015) Early lactate clearance-guided therapy in patients with sepsis: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med* 41(10):1862–

1863

75. Simpson SQ, Gaines M, Hussein Y et al (2016) Early goal-directed therapy for severe sepsis and septic shock: a living systematic review. *J Crit Care* 36:43–48
76. Cecconi M, Hernandez G, Dunser M et al (2019) Fluid administration for acute circulatory dysfunction using basic monitoring: narrative review and expert panel recommendations from an ESICM task force. *Intensive Care Med* 45(1):21–32
77. Lara B, Enberg L, Ortega M et al (2017) Capillary refill time during fluid resuscitation in patients with sepsis-related hyperlactatemia at the emergency department is related to mortality. *PLoS One* 12(11):e0188548
78. Shrestha GS, Dunser M, Mer M (2017) The forgotten value of the clinical examination to individualize and guide fluid resuscitation in patients with sepsis. *Crit Care* 21(1):306
79. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM et al (2000) Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 28(8):2729–2732
80. Asfar P, Meziani F, Hamel JF et al (2014) High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 370(17):1583–1593
81. Hylands M, Moller MH, Asfar P et al (2017) A systematic review of vasopressor blood pressure targets in critically ill adults with hypotension. *Can J Anaesth* 64(7):703–715
82. Lamontagne F, Meade MO, Hebert PC et al (2016) Higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy in shock: a multicentre pilot randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 42(4):542–550
83. Lamontagne F, Richards-Belle A, Thomas K et al (2020) Effect of reduced exposure to vasopressors on 90-day mortality in older critically ill patients with vasodilatory hypotension: a randomized clinical trial. *JAMA* 323(10):938–949
84. Mohr NM, Wessman BT, Bassin B et al (2020) Boarding of critically ill patients in the emergency department. *Crit Care Med* 48(8):1180–1187
85. Cardoso LT, Grion CM, Matsuo T et al (2011) Impact of delayed admission to intensive care units on mortality of critically ill patients: a cohort study. *Crit Care* 15(1):R28
86. Groenland CNL, Termorshuizen F, Rietdijk WJR et al (2019) emergency department to icu time is associated with hospital mortality: a registry analysis of 14,788 patients from six University Hospitals in The Netherlands. *Crit Care Med* 47(11):1564–1571
87. Chalfin DB, Trzeciak S, Likourezos A et al (2007) Impact of delayed transfer of critically ill patients from the emergency department to the intensive care unit. *Crit Care Med* 35(6):1477–1483
88. Harris S, Singer M, Sanderson C et al (2018) Impact on mortality of prompt admission to critical care for deteriorating ward patients: an instrumental variable analysis using critical care bed strain. *Intensive Care Med* 44(5):606–615
89. Montgomery A, Panagopoulou E, Kehoe I et al (2011) Connecting organisational culture and quality of care in the hospital: is job burnout the missing link? *J Health Organ Manag* 25(1):108–123
90. Klein Klouwenberg PM, Cremer OL, van Vught LA et al (2015) Likelihood of infection in patients with presumed sepsis at the time of intensive care unit admission: a cohort study. *Crit Care* 19:319
91. Levin PD, Idrees S, Sprung CL et al (2012) Antimicrobial use in the ICU: indications and accuracy—an observational trial. *J Hosp Med* 7(9):672–678
92. Minderhoud TC, Spruyt C, Huisman S et al (2017) Microbiological outcomes and antibiotic overuse in Emergency Department patients with suspected sepsis. *Neth J Med* 75(5):196–203
93. Heffner AC, Horton JM, Marchick MR et al (2010) Etiology of illness in patients with severe sepsis admitted to the hospital from the emergency department. *Clin Infect Dis* 50(6):814–820
94. Tidswell R, Parker T, Brealey D, et al (2020) Sepsis—the broken code how accurately is sepsis being diagnosed? *J Infect* 81(6):e31–e32.
95. Deuster S, Roten I, Muehlebach S (2010) Implementation of treatment guidelines to support judicious use of antibiotic therapy. *J Clin Pharm Ther* 35(1):71–78
96. Ferrer R, Artigas A, Suarez D et al (2009) Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 180(9):861–866
97. Kalil AC, Johnson DW, Lisco SJ et al (2017) Early goal-directed therapy for sepsis: a novel solution for discordant survival outcomes in clinical trials. *Crit Care Med* 45(4):607–614
98. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC et al (2017) Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *N Engl J Med* 376(23):2235–2244
99. Klompas M, Calandra T, Singer M (2018) Antibiotics for sepsis-finding the equilibrium. *JAMA* 320(14):1433–1434

100. Prescott HC, Iwashyna TJ (2019) Improving sepsis treatment by embracing diagnostic uncertainty. *Ann Am Thorac Soc* 16(4):426–429
101. Baggs J, Jernigan JA, Halpin AL et al (2018) Risk of subsequent sepsis within 90 days after a hospital stay by type of antibiotic exposure. *Clin Infect Dis* 66(7):1004–1012
102. Branch-Elliman W, O'Brien W, Strymish J et al (2019) Association of duration and type of surgical prophylaxis with antimicrobial-associated adverse events. *JAMA Surg* 154(7):590–598
103. Hranjec T, Rosenberger LH, Swenson B et al (2012) Aggressive versus conservative initiation of antimicrobial treatment in critically ill surgical patients with suspected intensive-care-unit-acquired infection: a quasi-experimental, before and after observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 12(10):774–780
104. Ong DSY, Frencken JF, Klein Klouwenberg PMC et al (2017) Short-course adjunctive gentamicin as empirical therapy in patients with severe sepsis and septic shock: a prospective observational cohort study. *Clin Infect Dis* 64(12):1731–1736
105. Tamma PD, Avdic E, Li DX et al (2017) Association of adverse events with antibiotic use in hospitalized patients. *JAMA Intern Med* 177(9):1308–1315
106. Teshome BF, Vouri SM, Hampton N et al (2019) Duration of exposure to antipseudomonal beta-lactam antibiotics in the critically ill and development of new resistance. *Pharmacotherapy* 39(3):261–270
107. Contou D, Roux D, Jochmans S et al (2016) Septic shock with no diagnosis at 24 hours: a pragmatic multicenter prospective cohort study. *Crit Care* 20(1):360
108. Rhee C, Kadri SS, Danner RL et al (2016) Diagnosing sepsis is subjective and highly variable: a survey of intensivists using case vignettes. *Crit Care* 20:89
109. Kumar A, Roberts D, Wood KE et al (2006) Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 34(6):1589–1596
110. Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD et al (2017) The timing of early antibiotics and hospital mortality in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 196(7):856–863
111. Peltan ID, Brown SM, Bledsoe JR et al (2019) ED door-to-antibiotic time and long-term mortality in sepsis. *Chest* 155(5):938–946
112. Abe T, Kushimoto S, Tokuda Y et al (2019) Implementation of earlier antibiotic administration in patients with severe sepsis and septic shock in Japan: a descriptive analysis of a prospective observational study. *Crit Care* 23(1):360
113. Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA et al (2010) Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med* 38(4):1045–1053
114. Ko BS, Choi SH, Kang GH et al (2020) Time to antibiotics and the outcome of patients with septic shock: a propensity score analysis. *Am J Med* 133(4):485–91e4
115. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI et al (2011) Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. *Crit Care Med* 39(9):2066–2071
116. Rothrock SG, Cassidy DD, Barneck M, et al (2020) Outcome of immediate versus early antibiotics in severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med* 76(4):427–441
117. Ryoo SM, Kim WY, Sohn CH et al (2015) Prognostic value of timing of antibiotic administration in patients with septic shock treated with early quantitative resuscitation. *Am J Med Sci* 349(4):328–333
118. Weinberger J, Rhee C, Klompas M (2020) A critical analysis of the literature on time-to-antibiotics in suspected sepsis. *J Infect Dis* 222(Supplement_2):S110–S118
119. Alam N, Oskam E, Stassen PM et al (2018) Prehospital antibiotics in the ambulance for sepsis: a multicentre, open label, randomised trial. *Lancet Respir Med* 6(1):40–50
120. Bloos F, Ruddel H, Thomas-Ruddel D et al (2017) Effect of a multi-faceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: a cluster randomized trial. *Intensive Care Med* 43(11):1602–1612
121. Chalya PL, Mabula JB, Koy M et al (2012) Typhoid intestinal perforations at a University teaching hospital in Northwestern Tanzania: a surgical experience of 104 cases in a resource-limited setting. *World J Emerg Surg* 7:4
122. Phua J, Koh Y, Du B et al (2011) Management of severe sepsis in patients admitted to Asian intensive care units: prospective cohort study. *BMJ* 342:d3245
123. Thwaites CL, Lundeg G, Dondorp AM et al (2016) Recommendations for infection management in patients with sepsis and septic shock in resource-limited settings. *Intensive Care Med* 42(12):2040–2042
124. Urayeneza O, Mujiyarugamba P, Rukemba Z et al (2018) Increasing evidence-based interventions in

patients with acute infections in a resource-limited setting: a before-and-after feasibility trial in Gitwe, Rwanda. *Crit Care Med* 46(8):1357–1366

125. Urayeneza O, Mujiyarugamba P, Rukemba Z et al (2018) Increasing evidence-based interventions in patients with acute infections in a resource-limited setting: a before-and-after feasibility trial in Gitwe, Rwanda. *Intensive Care Med* 44(9):1436–1446

126. Yokota PK, Marra AR, Martino MD et al (2014) Impact of appropriate antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock— a quality improvement study. *PLoS One* 9(11):e104475

127. Peng F, Chang W, Xie JF et al (2019) Ineffectiveness of procalcitonin-guided antibiotic therapy in severely critically ill patients: a meta-analysis. *Int J Infect Dis* 85:158–166

128. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM et al (2013) Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 13(5):426–435

129. Jensen JU, Hein L, Lundgren B et al (2011) Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. *Crit Care Med* 39(9):2048–2058

130. Layios N, Lambermont B, Canivet JL et al (2012) Procalcitonin usefulness for the initiation of antibiotic treatment in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 40(8):2304–2309

131. Najafi A, Khodadadian A, Sanatkar M et al (2015) The comparison of procalcitonin guidance administer antibiotics with empiric antibiotic therapy in critically ill patients admitted in intensive care unit. *Acta Med Iran* 53(9):562–567

132. Metlay JP, Waterer GW, Long AC et al (2019) Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 200(7):e45–e67

133. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, et al (2020) Prevalence and outcomes of infection among patients in intensive care units in 2017. *JAMA* 323(15):1478–1487

134. Jernigan JA, Hatfield KM, Wolford H et al (2020) Multidrug-resistant bacterial infections in U.S. hospitalized patients, 2012–2017. *N Engl J Med* 382(14):1309–1319

135. Jones M, Jernigan JA, Evans ME et al (2019) Vital Signs: trends in *Staphylococcus aureus* infections in veterans affairs medical centers—United States, 2005–2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 68(9):220–224

136. Aliberti S, Reyes LF, Faverio P et al (2016) Global initiative for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia (GLIMP): an international, observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 16(12):1364–1376

137. Rhee C, Kadri SS, Dekker JP et al (2020) Prevalence of antibiotic-resistant pathogens in culture-proven sepsis and outcomes associated with inadequate and broad-spectrum empiric antibiotic use. *JAMA Netw Open* 3(4):e202899

138. Callejo-Torre F, Eiros Bouza JM, Olaechea Astigarraga P et al (2016) Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonisation or infection in intensive care units and their reliability for predicting MRSA on ICU admission. *Infez Med* 24(3):201–209

139. Epstein L, Mu Y, Belflower R et al (2016) Risk factors for invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after recent discharge from an acute-care hospitalization, 2011–2013. *Clin Infect Dis* 62(1):45–52

140. Shorr AF, Myers DE, Huang DB et al (2013) A risk score for identifying methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients presenting to the hospital with pneumonia. *BMC Infect Dis* 13:268

141. Torre-Cisneros J, Natera C, Mesa F et al (2018) Clinical predictors of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in nosocomial and healthcare-associated pneumonia: a multicenter, matched case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 37(1):51–56

142. Wooten DA, Winston LG (2013) Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients with community-onset and hospital-onset pneumonia. *Respir Med* 107(8):1266–1270

143. Gasch O, Camoez M, Dominguez MA et al (2013) Predictive factors for early mortality among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 68(6):1423–1430

144. Gasch O, Camoez M, Dominguez MA et al (2013) Predictive factors for mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: impact on outcome of host, microorganism and therapy. *Clin Microbiol Infect* 19(11):1049–1057

145. Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L et al (2003) Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 36(11):1418–1423

146. Paul M, Kariv G, Goldberg E et al (2010) Importance of appropriate empirical antibiotic therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 65(12):2658–2665

147. Schramm GE, Johnson JA, Doherty JA et al (2006) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sterile-site infection: the importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Crit Care Med* 34(8):2069–2074
148. Fang CT, Shau WY, Hsueh PR et al (2006) Early empirical glycopeptide therapy for patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: impact on the outcome. *J Antimicrob Chemother* 57(3):511–519
149. Gomez J, Garcia-Vazquez E, Banos R et al (2007) Predictors of mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteraemia: the role of empiric antibiotic therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 26(4):239–245
150. Griffin AT, Peyrani P, Wiemken TL et al (2013) Empiric therapy directed against MRSA in patients admitted to the intensive care unit does not improve outcomes in community-acquired pneumonia. *Infection* 41(2):517–523
151. Kett DH, Cano E, Quartin AA et al (2011) Implementation of guidelines for management of possible multidrug-resistant pneumonia in intensive care: an observational, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis* 11(3):181–189
152. Khatib R, Saeed S, Sharma M et al (2006) Impact of initial antibiotic choice and delayed appropriate treatment on the outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 25(3):181–185
153. Kim SH, Park WB, Lee KD et al (2004) Outcome of inappropriate initial antimicrobial treatment in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 54(2):489–497
154. Yoon YK, Park DW, Sohn JW et al (2016) Effects of inappropriate empirical antibiotic therapy on mortality in patients with healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: a propensity-matched analysis. *BMC Infect Dis* 16:331
155. Jones BE, Ying J, Stevens V, et al (2020) Empirical anti-MRSA vs standard antibiotic therapy and risk of 30-day mortality in patients hospitalized for pneumonia. *JAMA Intern Med* 180(4):552–560
156. Webb BJ, Sorensen J, Jephson A, et al (2019) Broad-spectrum antibiotic use and poor outcomes in community-onset pneumonia: a cohort study. *Eur Respir J* 54(1):1900057
157. Baby N, Faust AC, Smith T, et al (2017) Nasal methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) PCR testing reduces the duration of MRSA-targeted therapy in patients with suspected MRSA pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 61(4):e02432-16
158. Cowley MC, Ritchie DJ, Hampton N et al (2019) Outcomes associated with de-escalating therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in culture-negative nosocomial pneumonia. *Chest* 155(1):53–59
159. Paonessa JR, Shah RD, Pickens CI et al (2019) Rapid detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in BAL: a pilot randomized controlled trial. *Chest* 155(5):999–1007
160. Sjovall F, Perner A, Hylander MM (2017) Empirical mono- versus combination antibiotic therapy in adult intensive care patients with severe sepsis—a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Infect* 74(4):331–344
161. Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G et al (2012) Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial. *JAMA* 307(22):2390–2399
162. Alevizakos M, Karanika S, Detsis M et al (2016) Colonisation with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae and risk for infection among patients with solid or haematological malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 48(6):647–654
163. Rottier WC, Bamberg YR, Dorigo-Zetsma JW et al (2015) Predictive value of prior colonization and antibiotic use for third-generation cephalosporin-resistant enterobacteriaceae bacteremia in patients with sepsis. *Clin Infect Dis* 60(11):1622–1630
164. Rottier WC, van Werkhoven CH, Bamberg YRP et al (2018) Development of diagnostic prediction tools for bacteraemia caused by third-generation cephalosporin-resistant enterobacteria in suspected bacterial infections: a nested case-control study. *Clin Microbiol Infect* 24(12):1315–1321
165. Arulkumaran N, Routledge M, Schlebusch S et al (2020) Antimicrobial-associated harm in critical care: a narrative review. *Intensive Care Med* 46(2):225–235
166. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F et al (2014) A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med* 40(6):839–845
167. Kollef M, Micek S, Hampton N et al (2012) Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis* 54(12):1739–1746
168. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W et al (2014) Multistate point-prevalence survey of health care-

- associated infections. *N Engl J Med* 370(13):1198–1208
169. Mean M, Marchetti O, Calandra T (2008) Bench-to-bedside review: *Candida* infections in the intensive care unit. *Crit Care* 12(1):204
170. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR et al (2016) Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 62(4):e1-50
171. Garey KW, Rege M, Pai MP et al (2006) Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 43(1):25–31
172. Marriott DJ, Playford EG, Chen S et al (2009) Determinants of mortality in non-neutropenic ICU patients with candidaemia. *Crit Care* 13(4):R115
173. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH (2005) Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 49(9):3640–3645
174. Timsit JF, Azoulay E, Schwebel C et al (2016) Empirical micafungin treatment and survival without invasive fungal infection in adults with ICU-acquired sepsis, candida colonization, and multiple organ failure: the EMPIRICUS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 316(15):1555–1564
175. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA et al (2011) Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 52(4):e56-93
176. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ et al (2018) Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 36(14):1443–1453
177. Clancy CJ, Nguyen MH (2018) Diagnosing invasive candidiasis. *J Clin Microbiol* 56(5):e01909-17
178. Kullberg BJ, Arendrup MC (2015) Invasive candidiasis. *N Engl J Med* 373(15):1445–1456
179. Sandven P, Qvist H, Skovlund E et al (2002) Significance of *Candida* recovered from intraoperative specimens in patients with intra-abdominal perforations. *Crit Care Med* 30(3):541–547
180. Hachem R, Hanna H, Kontoyiannis D et al (2008) The changing epidemiology of invasive candidiasis: *Candida glabrata* and *Candida krusei* as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. *Cancer* 112(11):2493–2499
181. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ et al (2009) Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis* 48(12):1695–1703
182. Andes DR, Safdar N, Baddley JW et al (2012) Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis* 54(8):1110–1122
183. Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM et al (2011) *Candida* bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med* 39(4):665–670
184. Cleveland AA, Harrison LH, Farley MM et al (2015) Declining incidence of candidemia and the shifting epidemiology of *Candida* resistance in two US metropolitan areas, 2008–2013: results from population-based surveillance. *PLoS One* 10(3):e0120452
185. Zhang AY, Shrum S, Williams S et al (2020) The changing epidemiology of candidemia in the united states: injection drug use as an increasingly common risk factor-active surveillance in selected sites, United States, 2014–2017. *Clin Infect Dis* 71(7):1732–1737
186. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM et al (2001) Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey. *Clin Infect Dis* 33(2):177–186
187. Fan D, Coughlin LA, Neubauer MM et al (2015) Activation of HIF-1alpha and LL-37 by commensal bacteria inhibits *Candida albicans* colonization. *Nat Med* 21(7):808–814
188. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R et al (2008) Risk factors for albicans and non-albicans candidemia in the intensive care unit. *Crit Care Med* 36(7):1993–1998
189. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG (2006) Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 34(3):857–863
190. Vergidis P, Clancy CJ, Shields RK et al (2016) Intra-abdominal candidiasis: the importance of early source control and antifungal treatment. *PLoS One* 11(4):e0153247
191. Ballard N, Robley L, Barrett D et al (2006) Patients' recollections of therapeutic paralysis in the intensive care unit. *Am J Crit Care* 15(1):86–94 (quiz 5)
192. Horvath EE, Murray CK, Vaughan GM et al (2007) Fungal wound infection (not colonization) is independently associated with mortality in burn patients. *Ann Surg* 245(6):978–985
193. Murray CK, Loo FL, Hospenthal DR et al (2008) Incidence of systemic fungal infection and related

- mortality following severe burns. *Burns* 34(8):1108–1112
194. Baughman RP, Rhodes JC, Dohn MN et al (1992) Detection of crypto- cocal antigen in bronchoalveolar lavage fluid: a prospective study of diagnostic utility. *Am Rev Respir Dis* 145(5):1226–1229
195. Ford N, Shubber Z, Jarvis JN et al (2018) CD4 cell count threshold for cryptococcal antigen screening of HIV-infected individuals: a system- atic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 66(2):S152–S159
196. Hage CA, Ribes JA, Wengenack NL et al (2011) A multicenter evaluation of tests for diagnosis of histoplasmosis. *Clin Infect Dis* 53(5):448–454
197. Clumeck N, Sonnet J, Taelman H et al (1984) Acquired immunodeficiency syndrome in African patients. *N Engl J Med* 310(8):492–497
198. Hajjeh RA, Conn LA, Stephens DS et al (1999) Cryptococcosis: population-based multistate active surveillance and risk factors in human immunodeficiency virus-infected persons. Cryptococcal Active Surveillance Group. *J Infect Dis* 179(2):449–454
199. Maziarz EK, Perfect JR (2016) Cryptococcosis. *Infect Dis Clin N Am* 30(1):179–206
200. McCarthy KM, Morgan J, Wannemuehler KA et al (2006) Population- based surveillance for cryptococcosis in an antiretroviral-naive South African province with a high HIV seroprevalence. *AIDS* 20(17):2199–2206
201. Husain S, Wagener MM, Singh N (2001) *Cryptococcus neoformans* infection in organ transplant recipients: variables influencing clinical characteristics and outcome. *Emerg Infect Dis* 7(3):375–381
202. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR et al (2010) Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant- Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis* 50(8):1101–1111
203. Singh N, Gayowski T, Wagener MM et al (1997) Clinical spectrum of invasive cryptococcosis in liver transplant recipients receiving tacrolimus. *Clin Transplant* 11(1):66–70
204. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ et al (2010) Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001–2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis* 50(8):1091–1100
205. Nath DS, Kandaswamy R, Gruessner R et al (2005) Fungal infections in transplant recipients receiving alemtuzumab. *Transplant Proc* 37(2):934–936
206. Tsiodras S, Samonis G, Boumpas DT et al (2008) Fungal infections complicating tumor necrosis factor alpha blockade therapy. *Mayo Clin Proc* 83(2):181–194
207. Nsenga L, Kajjimu J, Olum R et al (2021) Cryptococcosis complicating diabetes mellitus: a scoping review. *Ther Adv Infect Dis* 8:20499361211014770
208. Wald A, Leisenring W, van Burik JA et al (1997) Epidemiology of *Aspergillus* infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. *J Infect Dis* 175(6):1459–1466
209. Mengoli C, Cruciani M, Barnes RA et al (2009) Use of PCR for diagnosis of invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 9(2):89–96
210. White PL, Bretagne S, Klingspor L et al (2010) *Aspergillus* PCR: one step closer to standardization. *J Clin Microbiol* 48(4):1231–1240
211. White PL, Wingard JR, Bretagne S et al (2015) *Aspergillus* polymerase chain reaction: systematic review of evidence for clinical use in comparison with antigen testing. *Clin Infect Dis* 61(8):1293–1303
212. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J et al (2007) Invasive aspergillosis in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 45(2):205–216
213. Barnes PD, Marr KA (2006) Aspergillosis: spectrum of disease, diagnosis, and treatment. *Infect Dis Clin N Am*. 20(3):545–561 (vi)
214. Gavalda J, Len O, San Juan R et al (2005) Risk factors for invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: a case-control study. *Clin Infect Dis* 41(1):52–59
215. Fukuda T, Boeckh M, Carter RA et al (2003) Risks and outcomes of invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants after nonmyeloablative conditioning. *Blood* 102(3):827–833
216. Pagano L, Busca A, Candoni A et al (2017) Risk stratification for invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: SEIFEM recommendations. *Blood Rev* 31(2):17–29
217. Baddley JW (2011) Clinical risk factors for invasive aspergillosis. *Med Mycol* 49(Suppl 1):S7–S12
218. Ruiz-Camps I, Aguilar-Company J (2021) Risk of infection associated with targeted therapies for solid organ and hematological malignancies. *Ther Adv Infect Dis* 8:2049936121989548
219. Cantan B, Luyt CE, Martin-Loeches I (2019) Influenza infections and emergent viral infections in intensive care unit. *Semin Respir Crit Care Med* 40(4):488–497

220. Legoff J, Zucman N, Lemiale V et al (2019) Clinical significance of upper airway virus detection in critically ill hematology patients. *Am J Respir Crit Care Med* 199(4):518–528
221. Muscedere J, Ofner M, Kumar A et al (2013) The occurrence and impact of bacterial organisms complicating critical care illness associated with 2009 influenza A(H1N1) infection. *Chest* 144(1):39–47
222. van Someren GF, Juffermans NP, Bos LDJ et al (2018) Respiratory viruses in invasively ventilated critically ill patients—a prospective multicenter observational study. *Crit Care Med* 46(1):29–36
223. Aziz S, Arabi YM, Alhazzani W, et al (2020) Managing ICU surge during the COVID-19 crisis: rapid guidelines. *Intensive Care Med* 46(7):1303–1325
224. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC et al (2020) Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA* 324(8):782–793
225. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR et al (2014) Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med* 2(5):395–404
226. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM et al (2020) Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 46(5):854–887
227. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC et al (2008) The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 47(3):303–327
228. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS et al (2019) Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis* 68(6):895–902
229. Lin GL, McGinley JP, Drysdale SB et al (2018) Epidemiology and immune pathogenesis of viral sepsis. *Front Immunol* 9:2147
230. Goncalves-Pereira J, Pova P (2011) Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of beta-lactams. *Crit Care* 15(5):R206
231. Mohd Hafiz AA, Staatz CE, Kirkpatrick CM et al (2012) Continuous infusion vs. bolus dosing: implications for beta-lactam antibiotics. *Minerva Anesthesiol* 78(1):94–104
232. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS et al (2016) Continuous versus intermittent beta-lactam infusion in severe sepsis. A meta-analysis of individual patient data from randomized trials. *Am J Respir Crit Care Med* 194(6):681–691
233. Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaros A et al (2018) Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal beta-lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Infect Dis* 18(1):108–120
234. De Waele JJ, Lipman J, Carlier M et al (2015) Subtleties in practical application of prolonged infusion of beta-lactam antibiotics. *Int J Antimicrob Agents* 45(5):461–463
235. Roberts JA, Paratz J, Paratz E et al (2007) Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe infections: a review of its role. *Int J Antimicrob Agents* 30(1):11–18
236. Lipman J, Brett SJ, De Waele JJ et al (2019) A protocol for a phase 3 multicentre randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam antibiotic infusion in critically ill patients with sepsis: BLING III. *Crit Care Resusc* 21(1):63–68
237. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J et al (2014) Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis* 14(6):498–509
238. Roberts JA, Paul SK, Akova M et al (2014) DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis* 58(8):1072–1083
239. Veiga RP, Paiva JA (2018) Pharmacokinetics-pharmacodynamics issues relevant for the clinical use of beta-lactam antibiotics in critically ill patients. *Crit Care* 22(1):233
240. Nelson NR, Morbitzer KA, Jordan JD et al (2019) The impact of capping creatinine clearance on achieving therapeutic vancomycin concentrations in neurocritically ill patients with traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 30(1):126–131
241. Gregoire N, Marchand S, Ferrandiere M et al (2019) Population pharmacokinetics of daptomycin in critically ill patients with various degrees of renal impairment. *J Antimicrob Chemother* 74(1):117–125
242. Uldemolins M, Roberts JA, Rello J et al (2011) The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet* 50(2):99–110
243. Choi G, Gomersall CD, Tian Q et al (2009) Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med* 37(7):2268–2282
244. Roberts JA, Joynt G, Lee A, et al (2020) The effect of renal replacement therapy and antibiotic dose on antibiotic concentrations in critically ill patients: data from the multinational SMARTT Study. *Clin Infect Dis*

72(8):1369–1378

245. Bougle A, Dujardin O, Lepere V et al (2019) PHARMECMO: Therapeutic drug monitoring and adequacy of current dosing regimens of antibiotics in patients on Extracorporeal Life Support. *Anaesth Crit Care Pain Med* 38(5):493–497

246. Cheng V, Abdul-Aziz MH, Roberts JA et al (2019) Overcoming barriers to optimal drug dosing during ECMO in critically ill adult patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 15(2):103–112

247. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y et al (2019) Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Societe Francaise de Pharmacologie et Therapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Societe Francaise d'Anesthesie et Reanimation-SFAR). *Crit Care* 23(1):104

248. Turner RB, Kojiro K, Shephard EA et al (2018) Review and validation of bayesian dose-optimizing software and equations for calculation of the vancomycin area under the curve in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 38(12):1174–1183

249. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC et al (2009) Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 66(1):82–98

250. McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ (2008) Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration (T>MIC) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents* 31(4):345–351

251. Rayner CR, Forrest A, Meagher AK et al (2003) Clinical pharmacodynamics of linezolid in seriously ill patients treated in a compassionate use programme. *Clin Pharmacokinet* 42(15):1411–1423

252. Rubino CM, Bhavnani SM, Forrest A et al (2012) Pharmacokinetics-pharmacodynamics of tigecycline in patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 56(1):130–136

253. Wong G, Taccone F, Villosio P et al (2020) beta-Lactam pharmacodynamics in Gram-negative bloodstream infections in the critically ill. *J Antimicrob Chemother* 75(2):429–433

254. Fleuren LM, Roggeveen LF, Guo T et al (2019) Clinically relevant pharmacokinetic knowledge on antibiotic dosing among intensive care professionals is insufficient: a cross-sectional study. *Crit Care* 23(1):185

255. Ehmann L, Zoller M, Minichmayr IK et al (2019) Development of a dosing algorithm for meropenem in critically ill patients based on a population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. *Int J Antimicrob Agents* 54(3):309–317

256. Wong G, Briscoe S, McWhinney B et al (2018) Therapeutic drug monitoring of beta-lactam antibiotics in the critically ill: direct measurement of unbound drug concentrations to achieve appropriate drug exposures. *J Antimicrob Chemother* 73(11):3087–3094

257. Williams P, Beall G, Cotta MO et al (2020) Antimicrobial dosing in critical care: a pragmatic adult dosing nomogram. *Int J Antimicrob Agents* 55(2):105837

258. Williams P, Cotta MO, Roberts JA (2019) Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of beta-Lactams and Therapeutic Drug Monitoring: From Theory to Practical Issues in the Intensive Care Unit. *Semin Respir Crit Care Med* 40(4):476–487

259. Nation RL, Garonzik SM, Thamlikitkul V et al (2017) Dosing guidance for intravenous colistin in critically-ill patients. *Clin Infect Dis* 64(5):565–571

260. Roberts JA, Taccone FS, Udy AA et al (2011) Vancomycin dosing in critically ill patients: robust methods for improved continuous-infusion regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 55(6):2704–2709

261. Sinnollareddy M, Peake SL, Roberts MS et al (2012) Using pharmacokinetics and pharmacodynamics to optimise dosing of antifungal agents in critically ill patients: a systematic review. *Int J Antimicrob Agents* 39(1):1–10

262. Jimenez MF, Marshall JC, International Sepsis F (2001) Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med* 27(Suppl 1):S49-62

263. Kim H, Chung SP, Choi SH et al (2019) Impact of timing to source control in patients with septic shock: a prospective multi-center observational study. *J Crit Care* 53:176–182

264. Martinez ML, Ferrer R, Torrents E et al (2017) Impact of Source Control in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med* 45(1):11–19

265. Azuhata T, Kinoshita K, Kawano D et al (2014) Time from admission to initiation of surgery for source control is a critical determinant of survival in patients with gastrointestinal perforation with associated septic shock. *Crit Care* 18(3):R87

266. Bloos F, Thomas-Ruddel D, Ruddel H et al (2014) Impact of compliance with infection management

- guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study. *Crit Care* 18(2):R42
267. Buck DL, Vester-Andersen M, Moller MH (2013) Surgical delay is a critical determinant of survival in perforated peptic ulcer. *Br J Surg* 100(8):1045–1049
268. Chao WN, Tsai CF, Chang HR et al (2013) Impact of timing of surgery on outcome of *Vibrio vulnificus*-related necrotizing fasciitis. *Am J Surg* 206(1):32–39
269. Karvellas CJ, Abrales JG, Zepeda-Gomez S et al (2016) The impact of delayed biliary decompression and anti-microbial therapy in 260 patients with cholangitis-associated septic shock. *Aliment Pharmacol Ther* 44(7):755–766
270. Moss RL, Musemeche CA, Kosloske AM (1996) Necrotizing fasciitis in children: prompt recognition and aggressive therapy improve survival. *J Pediatr Surg* 31(8):1142–1146
271. Wong CH, Chang HC, Pasupathy S et al (2003) Necrotizing fasciitis: clinical presentation, microbiology, and determinants of mortality. *J Bone Joint Surg Am* 85(8):1454–1460
272. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS et al (2010) Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 50(2):133–164
273. Mermel LA, Allon M, Bouza E et al (2009) Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 49(1):1–45
274. Rijnders BJ, Peetermans WE, Verwaest C et al (2004) Watchful waiting versus immediate catheter removal in ICU patients with suspected catheter-related infection: a randomized trial. *Intensive Care Med* 30(6):1073–1080
275. Garnacho-Montero J, Aldabo-Pallas T, Palomar-Martinez M et al (2008) Risk factors and prognosis of catheter-related bloodstream infection in critically ill patients: a multicenter study. *Intensive Care Med* 34(12):2185–2193
276. Lorente L, Martin MM, Vidal P et al (2014) Should central venous catheter be systematically removed in patients with suspected catheter related infection? *Crit Care* 18(5):564
277. Tabah A, Bassetti M, Kollef MH et al (2020) Antimicrobial de-escalation in critically ill patients: a position statement from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Critically Ill Patients Study Group (ESGCIP). *Intensive Care Med* 46(2):245–265
278. Leone M, Bechis C, Baumstarck K et al (2014) De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Med* 40(10):1399–1408
279. Tabah A, Cotta MO, Garnacho-Montero J et al (2016) A systematic review of the definitions, determinants, and clinical outcomes of antimicrobial de-escalation in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 62(8):1009–1017
280. De Bus L, Depuydt P, Steen J, et al (2020) Antimicrobial de-escalation in the critically ill patient and assessment of clinical cure: the DIANA study. *Intensive Care Med* 46(7):1404–1417
281. Fernandez-Lazaro CI, Brown KA, Langford BJ et al (2019) Late-career physicians prescribe longer courses of antibiotics. *Clin Infect Dis* 69(9):1467–1475
282. Hanretty AM, Gallagher JC (2018) Shortened courses of antibiotics for bacterial infections: a systematic review of randomized controlled trials. *Pharmacotherapy* 38(6):674–687
283. Royer S, DeMerle KM, Dickson RP et al (2018) shorter versus longer courses of antibiotics for infection in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Med* 13(5):336–342
284. Spellberg B (2016) The new antibiotic mantra-"Shorter Is Better". *JAMA Intern Med* 176(9):1254–1255
285. Wald-Dickler N, Spellberg B (2019) Short-course antibiotic therapy- replacing constantine units with "Shorter Is Better." *Clin Infect Dis* 69(9):1476–1479
286. Chastre J, Wolff M, Fagon JY et al (2003) Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 290(19):2588–2598
287. Choudhury G, Mandal P, Singanayagam A et al (2011) Seven-day antibiotic courses have similar efficacy to prolonged courses in severe community-acquired pneumonia—a propensity-adjusted analysis. *Clin Microbiol Infect* 17(12):1852–1858
288. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M et al (2016) Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 63(5):e61–e111
289. Vaughn VM, Flanders SA, Snyder A et al (2019) Excess antibiotic treatment duration and adverse

- events in patients hospitalized with pneumonia: a multihospital cohort study. *Ann Intern Med* 171(3):153–163
290. Eliakim-Raz N, Yahav D, Paul M et al (2013) Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection—7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 68(10):2183–2191
291. Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR et al (1991) Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A randomized controlled study of 100 patients. *Gastroenterology* 100(6):1737–1742
292. Yahav D, Franceschini E, Koppel F et al (2019) Seven versus 14 days of antibiotic therapy for uncomplicated gram-negative bacteremia: a non-inferiority randomized controlled Trial. *Clin Infect Dis* 69(7):1091–1098
293. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB et al (2015) Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med* 372(21):1996–2005
294. Corona A, Bertolini G, Ricotta AM et al (2003) Variability of treatment duration for bacteraemia in the critically ill: a multinational survey. *J Antimicrob Chemother* 52(5):849–852
295. Burnham JP, Olsen MA, Stwalley D et al (2018) Infectious diseases consultation reduces 30-day and 1-year all-cause mortality for multidrug-resistant organism infections. *Open Forum Infect Dis* 5(3):ofy06
296. Macheda G, Dyar OJ, Luc A et al (2018) Are infection specialists recommending short antibiotic treatment durations? An ESCMID international cross-sectional survey. *J Antimicrob Chemother* 73(4):1084–1090
297. Madaline T, Wadskier Montagne F, Eisenberg R et al (2019) Early infectious disease consultation is associated with lower mortality in patients with severe sepsis or septic shock who complete the 3-hour sepsis treatment bundle. *Open Forum Infect Dis* 6(10):ofz408
298. Schmitt S, McQuillen DP, Nahass R et al (2014) Infectious diseases specialty intervention is associated with decreased mortality and lower healthcare costs. *Clin Infect Dis* 58(1):22–28
299. Turner RB, Valcarlos E, Won R et al (2016) Impact of infectious diseases consultation on clinical outcomes of patients with staphylococcus aureus bacteremia in a community health system. *Antimicrob Agents Chemother* 60(10):5682–5687
300. Viale P, Tedeschi S, Scudeller L et al (2017) Infectious diseases team for the early management of severe sepsis and septic shock in the emergency department. *Clin Infect Dis* 65(8):1253–1259
301. Pugh R, Grant C, Cooke RP et al (2015) Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD007577
302. Havey TC, Fowler RA, Daneman N (2011) Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 15(6):R267
303. Dimopoulos G, Matthaiou DK, Karageorgopoulos DE et al (2008) Short- versus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Drugs* 68(13):1841–1854
304. Tansarli GS, Andreatos N, Pliakos EE, et al (2019) a systematic review and meta-analysis of antibiotic treatment duration for bacteremia due to enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* 63(5):e02495-18
305. Montravers P, Tubach F, Lescot T et al (2018) Short-course antibiotic therapy for critically ill patients treated for postoperative intra-abdominal infection: the DURAPOP randomised clinical trial. *Intensive Care Med* 44(3):300–310
306. Mazuski JE, Sawyer RG, Nathens AB et al (2002) The Surgical Infection Society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: evidence for the recommendations. *Surg Infect (Larchmt)* 3(3):175–233
307. van Engelen TSR, Wiersinga WJ, Scicluna BP et al (2018) Biomarkers in Sepsis. *Crit Care Clin* 34(1):139–152
308. Annane D, Maxime V, Faller JP, et al (2013) Procalcitonin levels to guide antibiotic therapy in adults with non-microbiologically proven apparent severe sepsis: a randomised controlled trial. *BMJ Open* 3(2):e002186
309. Bloos F, Trips E, Nierhaus A et al (2016) Effect of Sodium Selenite Administration and Procalcitonin-Guided Therapy on Mortality in Patients With Severe Sepsis or Septic Shock: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 176(9):1266–1276
310. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F et al (2010) Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 375(9713):463–474
311. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A et al (2016) Efficacy and safety of procalcitonin guidance in

- reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 16(7):819–827
312. Deliberato RO, Marra AR, Sanches PR et al (2013) Clinical and economic impact of procalcitonin to shorten antimicrobial therapy in septic patients with proven bacterial infection in an intensive care setting. *Diagn Microbiol Infect Dis* 76(3):266–271
313. Hochreiter M, Kohler T, Schweiger AM et al (2009) Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Crit Care* 13(3):R83
314. Liu BH, Li HF, Lei Y et al (2013) Clinical significance of dynamic monitoring of procalcitonin in guiding the use of antibiotics in patients with sepsis in ICU. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 25(11):690–693
315. Nobre V, Harbarth S, Graf JD et al (2008) Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 177(5):498–505
316. Oliveira CF, Botoni FA, Oliveira CR et al (2013) Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: a randomized trial. *Crit Care Med* 41(10):2336–2343
317. Qu R, Ji Y, Ling Y et al (2012) Procalcitonin is a good tool to guide duration of antibiotic therapy in patients with severe acute pancreatitis. A randomized prospective single-center controlled trial. *Saudi Med J* 33(4):382–387
318. Schroeder S, Hochreiter M, Koehler T et al (2009) Procalcitonin (PCT)-guided algorithm reduces length of antibiotic treatment in surgical intensive care patients with severe sepsis: results of a prospective randomized study. *Langenbecks Arch Surg* 394(2):221–226
319. Shehabi Y, Sterba M, Garrett PM et al (2014) Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 190(10):1102–1110
320. Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P et al (2009) Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *Eur Respir J* 34(6):1364–1375
321. Xu XL, Yan FD, Yu JQ et al (2017) Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment of sepsis patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 97(5):343–346
322. Arulkumaran N, Khpal M, Tam K et al (2020) Effect of antibiotic discontinuation strategies on mortality and infectious complications in critically ill septic patients: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Crit Care Med* 48(5):757–764
323. Collins CD, Brockhaus K, Sim T et al (2019) Analysis to determine cost-effectiveness of procalcitonin-guided antibiotic use in adult patients with suspected bacterial infection and sepsis. *Am J Health Syst Pharm* 76(16):1219–1225
324. Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ et al (2018) Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD000567
325. Awad S, Allison SP, Lobo DN (2008) The history of 0.9% saline. *Clin Nutr* 27(2):179–188
326. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST et al (2012) A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte(R) 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg* 256(1):18–24
327. Kellum JA (2002) Fluid resuscitation and hyperchloremic acidosis in experimental sepsis: improved short-term survival and acid-base balance with Hextend compared with saline. *Crit Care Med* 30(2):300–305
328. circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest* 130(4):962–967
329. Waters JH, Gottlieb A, Schoenwald P et al (2001) Normal saline versus lactated Ringer's solution for intraoperative fluid management in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair: an outcome study. *Anesth Analg* 93(4):817–822
330. Williams EL, Hildebrand KL, McCormick SA et al (1999) The effect of intravenous lactated Ringer's solution versus 0.9% sodium chloride solution on serum osmolality in human volunteers. *Anesth Analg* 88(5):999–1003
331. Rochweg B, Alhazzani W, Sindi A et al (2014) Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 161(5):347–355
332. Young P, Bailey M, Beasley R et al (2015) Effect of a buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit: the SPLIT Randomized Clinical Trial. *JAMA* 314(16):1701–1710
333. Semler MW, Wanderer JP, Ehrenfeld JM et al (2017) Balanced crystalloids versus saline in the intensive care unit. The SALT Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 195(10):1362–1372
334. Semler MW, Self WH, Wanderer JP et al (2018) Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med* 378(9):829–839

335. Brown RM, Wang L, Coston TD et al (2019) Balanced crystalloids versus saline in sepsis. A secondary analysis of the SMART clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 200(12):1487–1495
336. Myburgh J (2018) Patient-Centered Outcomes and Resuscitation Fluids. *N Engl J Med* 378(9):862–863
337. Zampieri FG, Azevedo LCP, Correa TD et al (2017) Study protocol for the Balanced Solution versus Saline in Intensive Care Study (BaSICS): a factorial randomised trial. *Crit Care Resusc* 19(2):175–182
338. Institute G (2020) Plasma-Lyte 148 versus Saline Study (PLUS).: *ClinicalTrials.gov*. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02721654>
339. Caironi P, Tognoni G, Gattinoni L (2014) Albumin replacement in severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 371(1):84
340. Martin GS, Bassett P (2019) Crystalloids vs. colloids for fluid resuscitation in the Intensive Care Unit: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 50:144–154
341. Park CHL, de Almeida JP, de Oliveira GQ et al (2019) Lactated ringer's versus 4% albumin on lactated ringer's in early sepsis therapy in cancer patients: a pilot single-center randomized trial. *Crit Care Med* 47(10):e798–e805
342. Kakaei FHS, Asheghvatan A, Zarrintan S, Asvadi T, Beheshtirouy S, Mohajer A (2017) Albumin as a resuscitative fluid in patients with severe sepsis: a randomized clinical trial. *Adv Biosci Clin Med* 5(4):9–16
343. Haase N, Perner A, Hennings LI et al (2013) Hydroxyethyl starch 130/0.38–0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ* 346:f839
344. Annane D, Siami S, Jaber S et al (2013) Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA* 310(17):1809–1817
345. Rochweg B, Alhazzani W, Gibson A et al (2015) Fluid type and the use of renal replacement therapy in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Intensive Care Med* 41(9):1561–1571
346. Moeller C, Fleischmann C, Thomas-Rueddel D et al (2016) How safe is gelatin? A systematic review and meta-analysis of gelatin-containing plasma expanders vs crystalloids and albumin. *J Crit Care* 35:75–83
347. Avni T, Lador A, Lev S et al (2015) Vasopressors for the treatment of septic shock: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 10(8):e0129305
348. Regnier B, Safran D, Carlet J et al (1979) Comparative haemodynamic effects of dopamine and dobutamine in septic shock. *Intensive Care Med* 5(3):115–120
349. De Backer D, Creteur J, Silva E et al (2003) Effects of dopamine, nor-epinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? *Crit Care Med* 31(6):1659–1667
350. Cui J, Wei X, Lv H et al (2019) The clinical efficacy of intravenous IgM-enriched immunoglobulin (pentaglobin) in sepsis or septic shock: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Ann Intensive Care* 9(1):27
351. Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A et al (2008) A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med* 34(12):2226–2234
352. Holmes CL, Patel BM, Russell JA et al (2001) Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest* 120(3):989–1002
353. Landry DW, Levin HR, Gallant EM et al (1997) Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 95(5):1122–1125
354. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N et al (2016) Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH randomized clinical trial. *JAMA* 316(5):509–518
355. Dunser MW, Mayr AJ, Tur A et al (2003) Ischemic skin lesions as a complication of continuous vasopressin infusion in catecholamine-resistant vasodilatory shock: incidence and risk factors. *Crit Care Med* 31(5):1394–1398
356. Russell JA, Walley KR, Singer J et al (2008) Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 358(9):877–887
357. Ukor IF, Walley KR (2019) Vasopressin in Vasodilatory Shock. *Crit Care Clin* 35(2):247–261
358. McIntyre WF, Um KJ, Alhazzani W et al (2018) Association of vasopressin plus catecholamine vasopressors vs catecholamines alone with atrial fibrillation in patients with distributive shock: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 319(18):1889–1900
359. Nagendran M, Russell JA, Walley KR et al (2019) Vasopressin in septic shock: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med* 45(6):844–855
360. Gamper G, Havel C, Arrich J et al (2016) Vasopressors for hypotensive shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD0037709

361. Akinaga J, Lima V, Kiguti LR et al (2013) Differential phosphorylation, desensitization, and internalization of alpha1A-adrenoceptors activated by norepinephrine and oxymetazoline. *Mol Pharmacol* 83(4):870–881
362. Belletti A, Benedetto U, Biondi-Zoccai G et al (2017) The effect of vasoactive drugs on mortality in patients with severe sepsis and septic shock. A network meta-analysis of randomized trials. *J Crit Care* 37:91–98
363. Russell JA, Vincent JL, Kjolbye AL et al (2017) Selepressin, a novel selective vasopressin V1A agonist, is an effective substitute for norepinephrine in a phase IIa randomized, placebo-controlled trial in septic shock patients. *Crit Care* 21(1):213
364. Laterre PF, Berry SM, Blemings A, et al (2019) Effect of selepressin vs placebo on ventilator- and vasopressor-free days in patients with septic shock: the SEPSIS-ACT randomized clinical trial. *JAMA* 322(15):1476–1485
365. Chawla LS, Busse L, Brasha-Mitchell E et al (2014) Intravenous angiotensin II for the treatment of high-output shock (ATHOS trial): a pilot study. *Crit Care* 18(5):534
366. Khanna A, English SW, Wang XS et al (2017) Angiotensin II for the treatment of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 377(5):419–430
367. Liu ZM, Chen J, Kou Q et al (2018) Terlipressin versus norepinephrine as infusion in patients with septic shock: a multicentre, randomised, double-blinded trial. *Intensive Care Med* 44(11):1816–1825
368. Walley KR (2018) Sepsis-induced myocardial dysfunction. *Curr Opin Crit Care* 24(4):292–299
369. Cunha-Goncalves D, Perez-de-Sa V, Larsson A et al (2009) Inotropic support during experimental endotoxemic shock: part II. A comparison of levosimendan with dobutamine. *Anesth Analg* 109(5):1576–1583
370. Dubin A, Lattanzio B, Gatti L (2017) The spectrum of cardiovascular effects of dobutamine—from healthy subjects to septic shock patients. *Rev Bras Ter Intensiva* 29(4):490–498
371. Wilkman E, Kaukonen KM, Pettila V et al (2013) Association between inotrope treatment and 90-day mortality in patients with septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 57(4):431–442
372. Dunser MW, Festic E, Dondorp A et al (2012) Recommendations for sepsis management in resource-limited settings. *Intensive Care Med* 38(4):557–574
373. Gordon AC, Perkins GD, Singer M et al (2016) Levosimendan for the prevention of acute organ dysfunction in sepsis. *N Engl J Med* 375(17):1638–1648
374. Bhattacharjee S, Soni KD, Maitra S et al (2017) Levosimendan does not provide mortality benefit over dobutamine in adult patients with septic shock: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Anesth* 39:67–72
375. Araghi A, Bander JJ, Guzman JA (2006) Arterial blood pressure monitoring in overweight critically ill patients: invasive or noninvasive? *Crit Care* 10(2):R64
376. Bur A, Hirschl MM, Herkner H et al (2000) Accuracy of oscillometric blood pressure measurement according to the relation between cuff size and upper-arm circumference in critically ill patients. *Crit Care Med* 28(2):371–376
377. Kaur B, Kaur S, Yaddanapudi LN et al (2019) Comparison between invasive and noninvasive blood pressure measurements in critically ill patients receiving inotropes. *Blood Press Monit* 24(1):24–29
378. Lehman LW, Saeed M, Talmor D et al (2013) Methods of blood pressure measurement in the ICU. *Crit Care Med* 41(1):34–40
379. Riley LE, Chen GJ, Latham HE (2017) Comparison of noninvasive blood pressure monitoring with invasive arterial pressure monitoring in medical ICU patients with septic shock. *Blood Press Monit* 22(4):202–207
380. Vincent J (2019) Arterial, central venous, and pulmonary artery catheters. In: JE P (ed) *Critical care medicine: principles and diagnosis and management in the adult*, 5th edn. Elsevier, Philadelphia, pp 40–49
381. Scheer B, Perel A, Pfeiffer UJ (2002) Clinical review: complications and risk factors of peripheral arterial catheters used for haemodynamic monitoring in anaesthesia and intensive care medicine. *Crit Care* 6(3):199–204
382. Bhattacharjee S, Maitra S, Baidya DK (2018) Comparison between ultrasound guided technique and digital palpation technique for radial artery cannulation in adult patients: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Anesth* 47:54–59
383. Gu WJ, Wu XD, Wang F et al (2016) Ultrasound guidance facilitates radial artery catheterization: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Chest* 149(1):166–179
384. O'Horo JC, Maki DG, Krupp AE et al (2014) Arterial catheters as a source of bloodstream infection: a

- systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 42(6):1334–1339
385. Delaney A, Finnis M, Bellomo R et al (2020) Initiation of vasopressor infusions via peripheral versus central access in patients with early septic shock: a retrospective cohort study. *Emerg Med Australas* 32(2):210–219
386. Ricard JD, Salomon L, Boyer A et al (2013) Central or peripheral catheters for initial venous access of ICU patients: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 41(9):2108–2115
387. Cardenas-Garcia J, Schaub KF, Belchikov YG et al (2015) Safety of peripheral intravenous administration of vasoactive medication. *J Hosp Med* 10(9):581–585
388. Tian DH, Smyth C, Keijzers G et al (2020) Safety of peripheral administration of vasopressor medications: a systematic review. *Emerg Med Australas* 32(2):220–227
389. Loubani OM, Green RS (2015) A systematic review of extravasation and local tissue injury from administration of vasopressors through peripheral intravenous catheters and central venous catheters. *J Crit Care* 30(3):653e9-17
390. Beck V, Chateau D, Bryson GL et al (2014) Timing of vasopressor initiation and mortality in septic shock: a cohort study. *Crit Care* 18(3):R97
391. Black LP, Puskarich MA, Smotherman C et al (2020) Time to vasopressor initiation and organ failure progression in early septic shock. *J Am Coll Emerg Physicians Open* 1(3):222–230
392. Edaigbini SAAM, Delia IZ, Ibrahim A, Okwunodulo O, Alegbejo- Olarinoye M (2017) Clinical competence with central venous lines by resident doctors in a Nigerian teaching hospital. *Sub-Saharan Afr J Med* 4:47–51
393. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345(19):1368–1377
394. Alphonsus CS, Rodseth RN (2014) The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. *Anaesthesia* 69(7):777–784
395. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA et al (2011) Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 39(2):259–265
396. Marik PE, Linde-Zwirble WT, Bittner EA et al (2017) Fluid administration in severe sepsis and septic shock, patterns and outcomes: an analysis of a large national database. *Intensive Care Med* 43(5):625–632
397. Chen C, Kollef MH (2015) Targeted fluid minimization following initial resuscitation in septic shock: a pilot study. *Chest* 148(6):1462–1469
398. Corl KA, Prodromou M, Merchant RC et al (2019) The restrictive IV Fluid trial in severe sepsis and septic shock (RIFTS): a randomized pilot study. *Crit Care Med* 47(7):951–959
399. Hjortrup PB, Haase N, Bundgaard H et al (2016) Restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management: the CLASSIC randomised, parallel-group, multicentre feasibility trial. *Intensive Care Med* 42(11):1695–1705
400. Macdonald SPJ, Keijzers G, Taylor DM et al (2018) Restricted fluid resuscitation in suspected sepsis associated hypotension (REFRESH): a pilot randomised controlled trial. *Intensive Care Med* 44(12):2070–2078
401. Semler MW, Janz DR, Casey JD, et al (2019) Conservative fluid management after sepsis resuscitation: a pilot randomized trial. *J Intensive Care Med* 35(12):1374–1382. <https://doi.org/10.1177/0885066618823183>
402. Meyhoff TS, Hjortrup PB, Moller MH et al (2019) Conservative vs liberal fluid therapy in septic shock (CLASSIC) trial-Protocol and statistical analysis plan. *Acta Anaesthesiol Scand* 63(9):1262–1271
403. Self WH, Semler MW, Bellomo R et al (2018) Liberal versus restrictive intravenous fluid therapy for early septic shock: rationale for a randomized trial. *Ann Emerg Med* 72(4):457–466
404. Girardis M, Busani S, Damiani E et al (2016) Effect of Conservative vs conventional oxygen therapy on mortality among patients in an intensive care unit: the oxygen-ICU randomized clinical trial. *JAMA* 316(15):1583–1589
405. Investigators I-R, the A, New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials G et al (2020) Conservative Oxygen Therapy during Mechanical Ventilation in the ICU. *N Engl J Med* 382(11):989–998
406. Panwar R, Hardie M, Bellomo R et al (2016) Conservative versus liberal oxygenation targets for mechanically ventilated patients. A pilot multicenter randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 193(1):43–51
407. Chu DK, Kim LH, Young PJ et al (2018) Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 391(10131):1693–1705
408. Young P, Mackle D, Bellomo R et al (2020) Conservative oxygen therapy for mechanically ventilated

- adults with sepsis: a post hoc analysis of data from the intensive care unit randomized trial comparing two approaches to oxygen therapy (ICU-ROX). *Intensive Care Med* 46(1):17–26
409. Barrot L, Asfar P, Mauny F et al (2020) Liberal or conservative oxygen therapy for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 382(11):999–1008
410. Mauri T, Turrini C, Eronia N et al (2017) Physiologic effects of high-flow nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 195(9):1207–1215
411. Frat JP, Thille AW, Mercat A et al (2015) High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 372(23):2185–2196
412. Ni YN, Luo J, Yu H et al (2018) The effect of high-flow nasal cannula in reducing the mortality and the rate of endotracheal intubation when used before mechanical ventilation compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation. A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med* 36(2):226–233
413. Ou X, Hua Y, Liu J et al (2017) Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy in adults with acute hypoxemic respiratory failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 189(7):E260–E267
414. Rochweg B, Granton D, Wang DX et al (2019) High-flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: author's reply. *Intensive Care Med* 45(8):1171
415. Demoule A, Chevret S, Carlucci A et al (2016) Changing use of noninvasive ventilation in critically ill patients: trends over 15 years in francophone countries. *Intensive Care Med* 42(1):82–92
416. Demoule A, Girou E, Richard JC et al (2006) Benefits and risks of success or failure of noninvasive ventilation. *Intensive Care Med* 32(11):1756–1765
417. Bellani G, Laffey JG, Pham T et al (2017) Noninvasive ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study. *Am J Respir Crit Care Med* 195(1):67–77
418. Antonelli M, Conti G, Rocco M et al (1998) A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 339(7):429–435
419. Honrubia T, Garcia Lopez FJ, Franco N et al (2005) Noninvasive vs conventional mechanical ventilation in acute respiratory failure: a multicenter, randomized controlled trial. *Chest* 128(6):3916–3924
420. Belenguer-Muncharaz A, Cubedo-Bort M, Blasco-Asensio D et al (2017) Non-invasive ventilation versus invasive mechanical ventilation in patients with hypoxemic acute respiratory failure in an Intensive Care Unit. A randomized controlled study. *Minerva Pneumologica* 56:1–10
421. Tonelli R, Fantini R, Tabbi L et al (2020) Early inspiratory effort assessment by esophageal manometry predicts noninvasive ventilation outcome in de novo respiratory failure. A pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 202(4):558–567
422. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL et al (1994) The American-European Consensus Conference on ARDS definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 149(3 Pt 1):818–824
423. Force ADT, Ranieri VM, Rubenfeld GD et al (2012) Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 307(23):2526–2533
424. Brower RG, Matthay MA, Acute Respiratory Distress Syndrome N et al (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342(18):1301–1308
425. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM et al (1998) Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 338(6):347–354
426. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E et al (1998) Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 158(6):1831–1838
427. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE et al (1999) Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 27(8):1492–1498
428. Eichacker PQ, Gerstenberger EP, Banks SM et al (2002) Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med* 166(11):1510–1514
429. Marini JJ, Gattinoni L (2004) Ventilatory management of acute respiratory distress syndrome: a consensus of two. *Crit Care Med* 32(1):250–255
430. Tobin MJ (2000) Culmination of an era in research on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342(18):1360–1361
431. Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL et al (2005) Tidal volume reduction in patients with acute lung

- injury when plateau pressures are not high. *Am J Respir Crit Care Med* 172(10):1241–1245
432. Checkley W, Brower R, Korpak A et al (2008) Effects of a clinical trial on mechanical ventilation practices in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 177(11):1215–1222
433. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS et al (2015) Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 372(8):747–755
434. Papazian L, Aubron C, Brochard L et al (2019) Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care* 9(1):69
435. Laffey JG, Bellani G, Pham T et al (2016) Potentially modifiable factors contributing to outcome from acute respiratory distress syndrome: the LUNG SAFE study. *Intensive Care Med* 42(12):1865–1876
436. Villar J, Martin-Rodriguez C, Dominguez-Berrot AM et al (2017) A quantile analysis of plateau and driving pressures: effects on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome receiving lung-protective ventilation. *Crit Care Med* 45(5):843–850
437. Hodgson CL, Cooper DJ, Arabi Y et al (2019) Maximal recruitment open lung ventilation in acute respiratory distress syndrome (PHARLAP). A phase II, multicenter randomized controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 200(11):1363–1372
438. Cavalcanti AB, Suzumura EA, Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial I et al (2017) Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA* 318(14):1335–1345
439. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N et al (2004) Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 351(4):327–336
440. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH et al (2008) Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 299(6):637–645
441. Mercat A, Richard JC, Vielle B et al (2008) Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 299(6):646–655
442. Kacmarek RM, Villar J, Sulemanji D et al (2016) Open lung approach for the acute respiratory distress syndrome: a pilot randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 44(1):32–42
443. Briel M, Meade M, Mercat A et al (2010) Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 303(9):865–873
444. Goligher EC, Kavanagh BP, Rubenfeld GD et al (2014) Oxygenation response to positive end-expiratory pressure predicts mortality in acute respiratory distress syndrome. A secondary analysis of the LOVS and ExPress trials. *Am J Respir Crit Care Med* 190(1):70–76
445. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM et al (1995) Beneficial effects of the “open lung approach” with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. A prospective randomized study on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 152(6 Pt 1):1835–1846
446. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M et al (2006) Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 354(17):1775–1786
447. Beitler JR, Sarge T, Banner-Goodspeed VM et al (2019) Effect of titrating positive end-expiratory pressure (PEEP) with an esophageal pressure-guided strategy vs an empirical high PEEP-Fio2 strategy on death and days free from mechanical ventilation among patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA* 321(9):846–857
448. Talmor D, Sarge T, Malhotra A et al (2008) Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med* 359(20):2095–2104
449. Turbil E, Galerneau LM, Terzi N et al (2019) Positive-end expiratory pressure titration and transpulmonary pressure: the EPVENT 2 trial. *J Thorac Dis* 11(Suppl 15):S2012–S2017
450. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA et al (2012) Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA* 308(16):1651–1659
451. Pipeling MR, Fan E (2010) Therapies for refractory hypoxemia in acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 304(22):2521–2527
452. Cavalcanti AB, Suzumura ÉA, Laranjeira LN et al (2017) Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA* 318(14):1335–1345
453. Fan E, Wilcox ME, Brower RG et al (2008) Recruitment maneuvers for acute lung injury a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 178(11):1156–1163

454. Munshi L, Del Sorbo L, Adhikari NKJ et al (2017) Prone position for acute respiratory distress syndrome. A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 14(Supplement_4):S280-s8
455. Sud S, Friedrich JO, Taccone P et al (2010) Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 36(4):585–599
456. Guérin C, Reignier J, Richard JC et al (2013) Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 368(23):2159–2168
457. Jolliet P, Bulpa P, Chevrolet JC (1998) Effects of the prone position on gas exchange and hemodynamics in severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 26(12):1977–1985
458. Lamm WJ, Graham MM, Albert RK (1994) Mechanism by which the prone position improves oxygenation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 150(1):184–193
459. Stocker R, Neff T, Stein S et al (1997) Prone positioning and low-volume pressure-limited ventilation improve survival in patients with severe ARDS. *Chest* 111(4):1008–1017
460. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A et al (2001) Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 345(8):568–573
461. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S et al (2004) Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 292(19):2379–2387
462. Klessig HT, Geiger HJ, Murray MJ et al (1992) A National Survey on the practice patterns of anesthesiologist intensivists in the use of muscle-relaxants. *Crit Care Med* 20(9):1341–1345
463. Murray MJ, Cowen J, DeBlock H et al (2002) Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. *Crit Care Med* 30(1):142–156
464. Hansenflaschen JH, Brazinsky S, Basile C et al (1991) USE OF sedating drugs and neuromuscular blocking-agents in patients requiring mechanical ventilation for respiratory-failure—a National Survey. *JAMA* 266(20):2870–2875
465. Forel JM, Roch A, Marin V et al (2006) Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 34(11):2749–2757
466. Gainnier M, Roch A, Forel JM et al (2004) Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 32(1):113–119
467. Papazian L, Forel JM, Gacouin A et al (2010) Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 363(12):1107–1116
468. Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R et al (2013) Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 17(2):R43
469. Guervilly C, Bisbal M, Forel JM et al (2017) Effects of neuromuscular blockers on transpulmonary pressures in moderate to severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 43(3):408–418
470. Lyu G, Wang X, Jiang W et al (2014) Clinical study of early use of neuromuscular blocking agents in patients with severe sepsis and acute respiratory distress syndrome. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 26(5):325–329
471. National Heart L, Blood Institute PCTN, Moss M et al (2019) Early Neuro-muscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 380(21):1997–2008
472. Alhazzani W, Belley-Cote E, Moller MH, et al (2020) Neuromuscular blockade in patients with ARDS: a rapid practice guideline. *Intensive Care Med*
473. Tarazan N, Alshehri M, Sharif S et al (2020) Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Intensive Care Med Exp* 8(1):61
474. Johnson KL, Cheung RB, Johnson SB et al (1999) Therapeutic paralysis of critically ill trauma patients: perceptions of patients and their family members. *Am J Crit Care* 8(1):490–498
475. Munshi L, Walkey A, Goligher E et al (2019) Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 7(2):163–172
476. Combes A, Hajage D, Capellier G et al (2018) Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 378(21):1965–1975
477. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R et al (2009) Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 374(9698):1351–1363
478. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C et al (2018) Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med* 378(9):809–818

479. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J et al (2018) Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N Engl J Med* 378(9):797–808
480. Rygård SL, Butler E, Granholm A et al (2018) Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 44(7):1003–1016
481. Dellinger RP, Bagshaw SM, Antonelli M et al (2018) Effect of targeted polymyxin B hemoperfusion on 28-day mortality in patients with septic shock and elevated endotoxin level: the EUPHRATES Randomized Clinical Trial. *JAMA* 320(14):1455–1463
482. Zhou F, Peng Z, Murugan R et al (2013) Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 41(9):2209–2220
483. David S, Bode C, Putensen C et al (2021) Adjuvant therapeutic plasma exchange in septic shock. *Intensive Care Med* 47(3):352–354
484. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA et al (1999) a multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 340(6):409–417
485. Holst LB, Haase N, Wetterslev J et al (2014) Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 371(15):1381–1391
486. Hirano Y, Miyoshi Y, Kondo Y et al (2019) Liberal versus restrictive red blood cell transfusion strategy in sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 23(1):262
487. Bergamin FS, Almeida JP, Landoni G et al (2017) Liberal versus restrictive transfusion strategy in critically ill oncologic patients: the transfusion requirements in critically ill oncologic patients randomized controlled trial. *Crit Care Med* 45(5):766–773
488. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D (2013) Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis* 13(3):260–268
489. Madsen MB, Hjortrup PB, Hansen MB et al (2017) Immunoglobulin G for patients with necrotising soft tissue infection (INSTINCT): a randomised, blinded, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med* 43(11):1585–1593
490. Welte T, Dellinger RP, Ebel H et al (2018) Efficacy and safety of trimodulin, a novel polyclonal antibody preparation, in patients with severe community-acquired pneumonia: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase II trial (CIGMA study). *Intensive Care Med* 44(4):438–448
491. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF et al (2013) Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 9:Cd001090
492. Busani S, Damiani E, Cavazzuti I et al (2016) Intravenous immunoglobulin in septic shock: review of the mechanisms of action and meta-analysis of the clinical effectiveness. *Minerva Anestesiol* 82(5):559–572
493. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH et al (1994) Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 330(6):377–381
494. Krag M, Marker S, Perner A et al (2018) Pantoprazole in patients at risk for gastrointestinal bleeding in the ICU. *N Engl J Med* 379(23):2199–2208
495. D’Silva KM, Mehta R, Mitchell M, et al (2021) Proton pump inhibitor use and risk for recurrent *Clostridioides difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*
496. Granholm A, Zeng L, Dionne JC et al (2019) Predictors of gastrointestinal bleeding in adult ICU patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 45(10):1347–1359
497. Cook D, Crowther M, Meade M et al (2005) Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *Crit Care Med* 33(7):1565–1571
498. Alhazzani W, Lim W, Jaeschke RZ et al (2013) Heparin thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 41(9):2088–2098
499. Kahn SR, Lim W, Dunn AS et al (2012) Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 141(2 Suppl):e195S–e226S
500. Arabi YM, Al-Hameed F, Burns KEA et al (2019) Adjunctive intermittent pneumatic compression for venous thromboprophylaxis. *N Engl J Med* 380(14):1305–1315
501. Kellum JA, Angus DC, Johnson JP et al (2002) Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 28(1):29–37
502. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D (2002) Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis* 40(5):875–885
503. Zha J, Li C, Cheng G et al (2019) The efficacy of renal replacement therapy strategies for septic-acute kidney injury: a PRISMA-compliant network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 98(16):e15257

504. Zhao Y, Chen Y (2020) Effect of renal replacement therapy modalities on renal recovery and mortality for acute kidney injury: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Semin Dial* 33(2):127–132
505. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C et al (2016) Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: the ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA* 315(20):2190–2199
506. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F et al (2016) Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. *N Engl J Med* 375(2):122–133
507. Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A et al (2018) Timing of renal-replacement therapy in patients with acute kidney injury and sepsis. *N Engl J Med* 379(15):1431–1442
508. Investigators S-A, Canadian Critical Care Trials G, Australian et al (2020) Timing of Initiation of Renal-Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. *N Engl J Med* 383(3):240–251
509. Badawi O, Waite MD, Fuhrman SA et al (2012) Association between intensive care unit-acquired dysglycemia and in-hospital mortality. *Crit Care Med* 40(12):3180–3188
510. Krinsley JS (2008) Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 36(11):3008–3013
511. Siegelar SE, Hermanides J, Oudemans-van Straaten HM et al (2010) Mean glucose during ICU admission is related to mortality by a U-shaped curve in surgical and medical patients: a retrospective cohort study. *Crit Care* 14(6):R224
512. Diabetes Care in the Hospital (2018) Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care* 41(Supplement 1):S144–S151
513. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al (2001) Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 345(19):1359–1367
514. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F et al (2008) Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 358(2):125–139
515. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S et al (2009) A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med* 35(10):1738–1748
516. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM et al (2009) Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 180(8):821–827
517. Song F, Zhong LJ, Han L, et al (2014) Intensive insulin therapy for septic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed Res Int* 2014:698265. <https://doi.org/10.1155/2014/698265>
518. The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1283–1297
519. Yatabe T, Inoue S, Sakaguchi M et al (2017) The optimal target for acute glycemic control in critically ill patients: a network meta-analysis. *Intensive Care Med* 43(1):16–28
520. Kuhn SO, Meissner K, Mayes LM et al (2018) Vitamin C in sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol* 31(1):55–60
521. Marik PE, Khangoora V, Rivera R et al (2017) Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: a retrospective before-after study. *Chest* 151(6):1229–1238
522. Putzu A, Daems AM, Lopez-Delgado JC et al (2019) The effect of vitamin c on clinical outcome in critically ill patients: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 47(6):774–783
523. Fowler AA 3rd, Truitt JD, Hite RD et al (2019) Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: the CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *JAMA* 322(13):1261–1270
524. Fujii T, Luethi N, Young PJ et al (2020) Effect of vitamin C, hydrocortisone, and thiamine vs hydrocortisone alone on time alive and free of vasopressor support among patients with septic shock: the VITAMINS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 323(5):423–431
525. Moskowitz A, Huang DT, Hou PC et al (2020) Effect of ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine on organ injury in septic shock: the ACTS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 324(7):642–650
526. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR et al (1990) Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med* 112(7):492–498
527. Mathieu D, Neviere R, Billard V et al (1991) Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med* 19(11):1352–1356
528. Jaber S, Paugam C, Futier E et al (2018) Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase

- 3 trial. *Lancet* 392(10141):31–40
529. Kudsk KA (2002) Current aspects of mucosal immunology and its influence by nutrition. *Am J Surg* 183(4):390–398
530. McClave SA, Heyland DK (2009) The physiologic response and associated clinical benefits from provision of early enteral nutrition. *Nutr Clin Pract* 24(3):305–315
531. Reignier J, Boisramé-Helms J, Brisard L et al (2018) Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2). *Lancet* 391(10116):133–143
532. Ibrahim EH, Mehringer L, Prentice D et al (2002) Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: results of a clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 26(3):174–181
533. Malhotra A, Mathur AK, Gupta S (2004) Early enteral nutrition after surgical treatment of gut perforations: a prospective randomised study. *J Postgrad Med* 50(2):102–106
534. Pupelis G, Austrums E, Jansone A et al (2000) Randomised trial of safety and efficacy of postoperative enteral feeding in patients with severe pancreatitis: preliminary report. *Eur J Surg* 166(5):383–387
535. Singh G, Ram RP, Khanna SK (1998) Early postoperative enteral feeding in patients with nontraumatic intestinal perforation and peritonitis. *J Am Coll Surg* 187(2):142–146
536. Ely EW (2017) The ABCDEF Bundle: science and philosophy of how ICU liberation serves patients and families. *Crit Care Med* 45(2):321–330
537. Brinkman-Stoppelenburg A, Rietjens JA, van der Heide A (2014) The effects of advance care planning on end-of-life care: a systematic review. *Palliat Med* 28(8):1000–1025
538. White DB, Angus DC, Shields AM et al (2018) A randomized trial of a family-support intervention in intensive care units. *N Engl J Med* 378(25):2365–2375
539. Schneiderman LJ, Gilmer T, Teetzel HD (2000) Impact of ethics consultations in the intensive care setting: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 28(12):3920–3924
540. Schneiderman LJ, Gilmer T, Teetzel HD et al (2003) Effect of ethics consultations on nonbeneficial life-sustaining treatments in the intensive care setting: a randomized controlled trial. *JAMA* 290(9):1166–1172
541. Chen C, Michaels J, Meeker MA (2019) Family outcomes and perceptions of end-of-life care in the intensive care unit: a mixed-methods review. *J Palliat Care* 35(3):143–153. <https://doi.org/10.1177/0825859719874767>
542. Andereck WS, McGaughey JW, Schneiderman LJ et al (2014) Seeking to reduce nonbeneficial treatment in the ICU: an exploratory trial of proactive ethics intervention. *Crit Care Med* 42(4):824–830
543. Carson SS, Cox CE, Wallenstein S et al (2016) Effect of palliative care-led meetings for families of patients with chronic critical illness: a randomized clinical trial. *JAMA* 316(1):51–62
544. Picker D, Dans M, Heard K et al (2017) A randomized trial of palliative care discussions linked to an automated early warning system alert. *Crit Care Med* 45(2):234–240
545. Cheung W, Aggarwal G, Fugaccia E et al (2010) Palliative care teams in the intensive care unit: a randomised, controlled, feasibility study. *Crit Care Resusc* 12(1):28–35
546. Curtis JR, Nielsen EL, Treece PD et al (2011) Effect of a quality-improvement intervention on end-of-life care in the intensive care unit: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 183(3):348–355
547. Lautrette A, Darmon M, Megarbane B et al (2007) A communication strategy and brochure for relatives of patients dying in the ICU. *N Engl J Med* 356(5):469–478
548. Ma J, Chi S, Buettner B et al (2019) Early palliative care consultation in the medical ICU: a cluster randomized crossover trial. *Crit Care Med* 47(12):1707–1715
549. Clark E, MacCrosain A, Ward NS et al (2020) The key features and role of peer support within group self-management interventions for stroke? A systematic review. *Disabil Rehabil* 42(3):307–316
550. Govindan S, Iwashyna TJ, Watson SR et al (2014) Issues of survivorship are rarely addressed during intensive care unit stays. Baseline results from a statewide quality improvement collaborative. *Ann Am Thorac Soc* 11(4):587–591
551. Wobma R, Nijland RH, Ket JC et al (2016) Evidence for peer support in rehabilitation for individuals with acquired brain injury: a systematic review. *J Rehabil Med* 48(10):837–840
552. McPeake J, Hirshberg EL, Christie LM et al (2019) Models of peer support to remediate post-intensive care syndrome: a report developed by the Society of Critical Care Medicine Thrive International Peer Support Collaborative. *Crit Care Med* 47(1):e21–e27
553. Mikkelsen ME, Jackson JC, Hopkins RO et al (2016) Peer support as a novel strategy to mitigate post-intensive care syndrome. *AACN Adv Crit Care* 27(2):221–229
554. Halm MA (1990) Effects of support groups on anxiety of family members during critical illness. *Heart Lung* 19(1):62–71

555. Fridlund B, Stener-Bengtsson A, Wannman AL (1993) Social support and social network after acute myocardial infarction; the critically ill male patient's needs, choice and motives. *Intensive Crit Care Nurs* 9(2):88–94
556. McPeake J, Shaw M, Iwashyna TJ et al (2017) Intensive care syndrome: promoting independence and return to employment (InS:PIRE). Early evaluation of a complex intervention. *PLoS One* 12(11):e0188028
557. Sabo KA, Kraay C, Rudy E et al (1989) ICU family support group sessions: family members' perceived benefits. *Appl Nurs Res* 2(2):82–89
558. Parent N, Fortin F (2000) A randomized, controlled trial of vicarious experience through peer support for male first-time cardiac surgery patients: impact on anxiety, self-efficacy expectation, and self-reported activity. *Heart Lung* 29(6):389–400
559. Damianakis T, Tough A, Marziali E et al (2016) Therapy online: A web-based video support group for family caregivers of survivors with traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 31(4):E12-20
560. Harvey C, Dixon M, Padberg N (1995) Support group for families of trauma patients: a unique approach. *Crit Care Nurse* 15(4):59–63
561. Jones C, Macmillan RR, Griffiths RD (1994) Providing psychological support for patients after critical illness. *Clin Intensive Care* 5(4):176–179
562. Peskett M, Gibb P (2009) Developing and setting up a patient and relatives intensive care support group. *Nurs Crit Care* 14(1):4–10
563. Sacco TL, Stapleton MF, Ingersoll GL (2009) Support groups facilitated by families of former patients: creating family-inclusive critical care units. *Crit Care Nurse* 29(3):36–45
564. Haines KJ, Beesley SJ, Hopkins RO et al (2018) Peer support in critical care: a systematic review. *Crit Care Med* 46(9):1522–1531
565. Danesh V (2019) A prospective, 2-arm, single-blind, randomized controlled clinical feasibility trial design is planned. Forty CCI survivors will be randomized (1:1) to either the PS-PICS (peer support) intervention or usual care (control) group. NCT03788096 2019 Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03788096>
566. Haines KJHC, Cranwell K, Skinner EH, Holton S, MacLeod-Smith B, Bates S, Iwashyna TJ, French C, Booth S, Carmody J (2019) Development of a peer support model using experience-based co-design to improve critical care recovery. *Crit Care Explor.* 1(3):e0006
567. Matthaeus-Kraemer CT, Thomas-Rueddel DO, Schwarzkopf D et al (2016) Crossing the handover chasm: Clinicians' perceptions of barriers to the early detection and timely management of severe sepsis and septic shock. *J Crit Care* 36:85–91
568. Parent B, LaGrone LN, Albirair MT et al (2018) Effect of standardized handoff curriculum on improved clinician preparedness in the intensive care unit: a stepped-wedge cluster randomized clinical trial. *JAMA Surg* 153(5):464–470
569. Nanchal R, Aebly B, Graves G et al (2017) Controlled trial to improve resident sign-out in a medical intensive care unit. *BMJ Qual Saf* 26(12):987–992
570. Hess DR, Tokarczyk A, O'Malley M et al (2010) The value of adding a verbal report to written handoffs on early readmission following prolonged respiratory failure. *Chest* 138(6):1475–1479
571. Hoffman RL, Saucier J, Dasani S et al (2017) Development and implementation of a risk identification tool to facilitate critical care transitions for high-risk surgical patients. *Int J Qual Health Care* 29(3):412–419
572. Chaboyer W, Lin F, Foster M et al (2012) Redesigning the ICU nursing discharge process: a quality improvement study. *Worldviews Evid Based Nurs* 9(1):40–48
573. Medlock S, Eslami S, Askari M et al (2011) Improved communication in post-ICU care by improving writing of ICU discharge letters: a longitudinal before-after study. *BMJ Qual Saf* 20(11):967–973
574. Griffiths J, Hatch RA, Bishop J et al (2013) An exploration of social and economic outcome and associated health-related quality of life after critical illness in general intensive care unit survivors: a 12-month follow-up study. *Crit Care* 17(3):R100
575. Donnelly JP, Lakkur S, Judd SE et al (2018) Association of neighborhood socioeconomic status with risk of infection and sepsis. *Clin Infect Dis* 66(12):1940–1947
576. Koch K, Norgaard M, Schonheyder HC et al (2013) Effect of socioeconomic status on mortality after bacteremia in working-age patients A Danish population-based cohort study. *PLoS One* 8(7):e70082
577. Ho KM, Dobb GJ, Knuiman M et al (2008) The effect of socioeconomic status on outcomes for seriously ill patients: a linked data cohort study. *Med J Aust* 189(1):26–30
578. Ogundipe F, Kodadhala V, Ogundipe T et al (2019) Disparities in sepsis mortality by region, urbanization, and race in the USA: a Multiple Cause of Death Analysis. *J Racial Ethn Health Dispar* 6(3):546–551

579. Goodwin AJ, Nadig NR, McElligott JT et al (2016) Where you live matters: the impact of place of residence on severe sepsis incidence and mortality. *Chest* 150(4):829–836
580. Prescott HC, Angus DC (2018) Enhancing recovery from sepsis: a review. *JAMA* 319(1):62–75
581. Gruther W, Pieber K, Steiner I et al (2017) Can early rehabilitation on the general ward after an intensive care unit stay reduce hospital length of stay in survivors of critical illness?: A randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 96(9):607–615
582. Huang CY, Daniels R, Lembo A et al (2019) Life after sepsis: an international survey of survivors to understand the post-sepsis syndrome. *Int J Qual Health Care* 31(3):191–198
583. Azoulay E, Pochard F, Chevret S et al (2002) Impact of a family information leaflet on effectiveness of information provided to family members of intensive care unit patients: a multicenter, prospective, randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 165(4):438–442
584. Bench S, Day T, Heelas K et al (2015) Evaluating the feasibility and effectiveness of a critical care discharge information pack for patients and their families: a pilot cluster randomised controlled trial. *BMJ Open* 5(11):e006852
585. Demircelik MB, Cakmak M, Nazli Y et al (2016) Effects of multimedia nursing education on disease-related depression and anxiety in patients staying in a coronary intensive care unit. *Appl Nurs Res* 29:5–8
586. Fleischer S, Berg A, Behrens J et al (2014) Does an additional structured information program during the intensive care unit stay reduce anxiety in ICU patients?: a multicenter randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol* 14:48
587. Gehrke-Beck S, Bänfer M, Schilling N et al (2017) The specific needs of patients following sepsis: a nested qualitative interview study. *BJGP Open*. 1(1):bjgpopen17X100725
588. Schmidt K, Worrack S, Von Korff M et al (2016) Effect of a primary care management intervention on mental health-related quality of life among survivors of sepsis: a randomized clinical trial. *JAMA* 315(24):2703–2711
589. Oermann MH, McInerney SM (2007) An evaluation of sepsis Web sites for patient and family education. *Plast Surg Nurs* 27(4):192–196
590. Légaré F, Adekpedjou R, Stacey D et al (2018) Interventions for increasing the use of shared decision making by healthcare professionals. *Cochrane Database Syst Rev* 7(7):Cd006732
591. Anderson WG, Arnold RM, Angus DC et al (2009) Passive decision-making preference is associated with anxiety and depression in relatives of patients in the intensive care unit. *J Crit Care* 24(2):249–254
592. Bokinskie JC (1992) Family conferences: a method to diminish transfer anxiety. *J Neurosci Nurs* 24(3):129–133
593. Choi J, Lingler JH, Donahoe MP et al (2018) Home discharge following critical illness: a qualitative analysis of family caregiver experience. *Heart Lung* 47(4):401–407
594. Moss KO, Douglas SL, Baum E et al (2019) Family surrogate decision-making in chronic critical illness: a qualitative analysis. *Crit Care Nurse* 39(3):e18–e26
595. Austin CA, Mohottige D, Sudore RL et al (2015) Tools to promote shared decision making in serious illness: a systematic review. *JAMA Intern Med* 175(7):1213–1221
596. Bell CM, Brener SS, Gunraj N et al (2011) Association of ICU or hospital admission with unintentional discontinuation of medications for chronic diseases. *JAMA* 306:840–847
597. Fabes J, Seligman W, Barrett C et al (2017) Does the implementation of a novel intensive care discharge risk score and nurse-led inpatient review tool improve outcome? A prospective cohort study in two intensive care units in the UK. *BMJ Open* 7(12):e018322
598. Mekonnen AB, McLachlan AJ, Brien JA (2016) Pharmacy-led medication reconciliation programmes at hospital transitions: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 41(2):128–144
599. Morandi A, Vasilevskis E, Pandharipande PP et al (2013) Inappropriate medication prescriptions in elderly adults surviving an intensive care unit hospitalization. *J Am Geriatr Soc* 61:1128–1134
600. Scales DC, Fischer HD, Li P et al (2016) Unintentional continuation of medications intended for acute illness after hospital discharge: A population-based cohort study. *J Gen Intern Med* 31:196–202
601. Stelfox HT, Bastos J, Niven DJ et al (2016) Critical care transition programs and the risk of readmission or death after discharge from ICU. *Intensive Care Med* 42(3):401–410
602. Tomichek JE, Stollings JL, Pandharipande PP et al (2016) Antipsychotic prescribing patterns during and after critical illness: a prospective cohort study. *Crit Care* 20:378
603. Ball C, Kirkby M, Williams S (2003) Effect of the critical care outreach team on patient survival to discharge from hospital and readmission to critical care: non-randomised population based study. *BMJ* 327(7422):1014

604. Baxter AD, Cardinal P, Hooper J et al (2008) Medical emergency teams at The Ottawa Hospital: the first two years. *Can J Anaesth* 55(4):223–231
605. Choi S, Lee J, Shin Y et al (2016) Effects of a medical emergency team follow-up programme on patients discharged from the medical intensive care unit to the general ward: a single-centre experience. *J Eval Clin Pract* 22(3):356–362
606. Elliott D, McKinley S, Alison J et al (2011) Health-related quality of life and physical recovery after a critical illness: a multi-centre randomised controlled trial of a home-based physical rehabilitation program. *Crit Care* 15:R142
607. Garcea G, Thomasset S, McClelland L et al (2004) Impact of a critical care outreach team on critical care readmissions and mortality. *Acta Anaesthesiol Scand* 48(9):1096–1100
608. Green A, Edmonds L (2004) Bridging the gap between the intensive care unit and general wards-the ICU Liaison Nurse. *Intensive Crit Care Nurs* 20(3):133–143
609. Leary T, Ridley S (2003) Impact of an outreach team on re-admissions to a critical care unit. *Anaesthesia* 58(4):328–332
610. Pittard AJ (2003) Out of our reach? Assessing the impact of introducing a critical care outreach service. *Anaesthesia* 58(9):882–885
611. Williams TA, Leslie G, Finn J et al (2010) Clinical effectiveness of a critical care nursing outreach service in facilitating discharge from the intensive care unit. *Am J Crit Care* 19(5):e63–72
612. Pronovost P, Weast B, Schwarz M et al (2003) Medication reconciliation: a practical tool to reduce the risk of medication errors. *J Crit Care* 18(4):201–205
613. Ravn-Nielsen LV, Duckert ML, Lund ML et al (2018) Effect of an in-hospital multifaceted clinical pharmacist intervention on the risk of readmission: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 178(3):375–382
614. Taylor SP, Chou SH, Sierra MF et al (2020) Association between Adherence to Recommended Care and Outcomes for Adult Survivors of Sepsis. *Ann Am Thorac Soc* 17(1):89–97
615. Etesse B, Jaber S, Mura T et al (2010) How the relationships between general practitioners and intensivists can be improved: the general practitioners 'point of view. *Crit Care* 14(3):R112
616. Kripalani S, LeFevre F, Phillips CO et al (2007) Deficits in communication and information transfer between hospital-based and primary care physicians: implications for patient safety and continuity of care. *JAMA* 297:831–841
617. Robelia PM, Kashiwagi DT, Jenkins SM et al (2017) Information transfer and the hospital discharge summary: National primary care provider perspectives of challenges and opportunities. *J Am Board Fam Med* 30(6):758–765
618. Weissman GE, Harhay MO, Lugo RM et al (2016) Natural language processing to assess documentation of features of critical illness in discharge documents of acute respiratory distress syndrome survivors. *Ann Am Thorac Soc* 13(9):1538–1545
619. Needham DM, Davidson J, Cohen H et al (2012) Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stake-holders 'conference. *Crit Care Med* 40:502–509
620. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM et al (2010) Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA* 304:1787–1794
621. Konig C, Matt B, Kortgen A et al (2019) What matters most to sepsis survivors: a qualitative analysis to identify specific health-related quality of life domains. *Qual Life Res* 28(3):637–647
622. Dietz BW, Jones TK, Small DS et al (2017) The relationship between index hospitalizations, sepsis, and death or transition to hospice care during 30-day hospital readmissions. *Med Care* 55(4):362–370
623. Ortego A, Gaieski DF, Fuchs BD et al (2015) Hospital-based acute care use in survivors of septic shock. *Crit Care Med* 43(4):729–737
624. Mayr FB, Talisa VB, Balakumar V et al (2017) Proportion and cost of unplanned 30-day readmissions after sepsis compared with other medical conditions. *JAMA* 317(5):530–531
625. Hernandez AF, Greiner MA, Fonarow GC et al (2010) Relation- ship between early physician follow-up and 30-day readmission among Medicare beneficiaries hospitalized for heart failure. *JAMA* 303(17):1716–1722
626. Field TS, Ogarek J, Garber L et al (2015) Association of early post-dis- charge follow-up by a primary care physician and 30-day rehospitalization among older adults. *J Gen Intern Med* 30(5):565–571
627. Shen E, Koyama SY, Huynh DN et al (2017) Association of a dedicated post-hospital discharge follow-up visit and 30-Day readmission risk in a Medicare Advantage population. *JAMA Intern Med* 177(1):132–135
628. Douglas SL, Daly BJ, Kelley CG et al (2007) Chronically critically ill patients: health-related quality of

- life and resource use after a disease management intervention. *Am J Crit Care* 16(5):447–457
629. Jónasdóttir RJ, Jónsdóttir H, Guðmundsdóttir B et al (2018) Psychological recovery after intensive care: Outcomes of a long-term quasi-experimental study of structured nurse-led follow-up. *Intensive Crit Care Nurs* 44:59–66
630. Kansagara D, Ramsay RS, Labby D et al (2012) Post-discharge intervention in vulnerable, chronically ill patients. *J Hosp Med* 7(2):124–130
631. Deb P, Murtaugh CM, Bowles KH et al (2019) Does early follow-up improve the outcomes of sepsis survivors discharged to home health care? *Med Care* 57(8):633–640
632. Annane D, Sharshar T (2015) Cognitive decline after sepsis. *Lancet Respir Med* 3(1):61–69
633. Jackson JC, Ely EW, Morey MC et al (2012) Cognitive and physical rehabilitation of intensive care unit survivors: results of the RETURN randomized controlled pilot investigation. *Crit Care Med* 40(4):1088–1097
634. Brummel NE, Girard TD, Ely EW et al (2014) Feasibility and safety of early combined cognitive and physical therapy for critically ill medical and surgical patients: the Activity and Cognitive Therapy in ICU (ACT-ICU) trial. *Intensive Care Med* 40(3):370–379
635. Zhao J, Yao L, Li M et al (2019) Effects of early intervention training on cognitive impairment in critical patients. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 31(3):298–302
636. Wong GKC, Mak JSY, Wong A et al (2017) Minimum clinically important difference of Montreal Cognitive Assessment in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. *J Clin Neurosci* 46:41–44
637. Teixeira C, Rosa RG (2018) Post-intensive care outpatient clinic: is it feasible and effective? A literature review. *Rev Bras Ter Intensiva* 30(1):98–111
638. Cuthbertson BH, Rattray J, Campbell MK et al (2009) The PRaCTICaL study of nurse led, intensive care follow-up programmes for improving long term outcomes from critical illness: a pragmatic randomised controlled trial. *BMJ* 339:b3723
639. Jensen JF, Egerod I, Bestle MH et al (2016) A recovery program to improve quality of life, sense of coherence and psychological health in ICU survivors: a multicenter randomized controlled trial, the RAPIT study. *Intensive Care Med* 42(11):1733–1743
640. Schofield-Robinson OJ, Lewis SR, Smith AF et al (2018) Follow-up services for improving long-term outcomes in intensive care unit (ICU) survivors. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD012701
641. Kowalkowski M, Chou SH, McWilliams A et al (2019) Structured, proactive care coordination versus usual care for Improving Morbidity during Post-Acute Care Transitions for Sepsis (IMPACTS): a pragmatic, randomized controlled trial. *Trials* 20(1):660
642. Paratz JD, Kenardy J, Mitchell G et al (2014) IMPOSE (IMProving Outcomes after Sepsis)-the effect of a multidisciplinary follow-up service on health-related quality of life in patients postsepsis syndromes-a double-blinded randomised controlled trial: protocol. *BMJ Open* 4(5):e004966
643. Prescott HC, Iwashyna TJ, Blackwood B et al (2019) Understanding and enhancing sepsis survivorship. Priorities for research and practice. *Am J Respir Crit Care Med* 200(8):972–981
644. Batterham AM, Bonner S, Wright J et al (2014) Effect of supervised aerobic exercise rehabilitation on physical fitness and quality-of-life in survivors of critical illness: an exploratory minimized controlled trial (PIX study). *Br J Anaesth* 113:130–137
645. Battle C, James K, Temblett P et al (2019) Supervised exercise rehabilitation in survivors of critical illness: a randomised controlled trial. *J Intensive Care Soc* 20(1):18–26
646. Connolly B, Thompson A, Douiri A et al (2015) Exercise-based rehabilitation after hospital discharge for survivors of critical illness with intensive care unit-acquired weakness: a pilot feasibility trial. *J Crit Care* 30(3):589–598
647. Jones C, Skirrow P, Griffiths RD et al (2003) Rehabilitation after critical illness: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 31:2456–2461
648. Jones TK, Fuchs BD, Small DS et al (2015) Post-acute care use and hospital readmission after sepsis. *Ann Am Thorac Soc* 12(6):904–913
649. McDowell K, O'Neill B, Blackwood B et al (2017) Effectiveness of an exercise programme on physical function in patients discharged from hospital following critical illness: a randomised controlled trial (the REVIVE trial). *Thorax* 72(7):594–595
650. McWilliams DJ, Benington S, Atkinson D (2016) Outpatient-based physical rehabilitation for survivors of prolonged critical illness: a randomized controlled trial. *Physiother Theory Pract* 32(3):179–190
651. Walsh TS, Salisbury LG, Merriweather JL et al (2015) Increased hospital-based physical rehabilitation and information provision after intensive care unit discharge: The RECOVER randomized clinical trial. *JAMA*

Intern Med 175:901–910

652. Health Nif, Excellence C (2014) Rehabilitation after critical illness in adults: NICE Reino Unido; 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance/qs158/resources/rehabilitation-after-critical-illness-in-adults-pdf-75545546693317>. Accessed 17 Mar 2021

653. Major ME, Kwakman R, Kho ME et al (2016) Surviving critical illness: what is next? An expert consensus statement on physical rehabilitation after hospital discharge. Crit Care 2016 20:354

Metodologia

Ambito di applicazione delle linee guida

Le linee guida della Surviving Sepsis Campaign (SSC) forniscono raccomandazioni per supportare i medici che gestiscono pazienti adulti in ambiente ospedaliero con sepsi o shock settico o a rischio di svilupparlo. I destinatari di queste linee guida sono i medici di prima linea, gli operatori sanitari e i responsabili delle politiche coinvolti nella cura dei pazienti con sepsi o shock settico. Le linee guida si applicano principalmente a contesti ad alto reddito, ma discutiamo l'adattamento di queste raccomandazioni a contesti a medio-basso reddito, laddove i dati lo consentono. I bundle per la sepsi sono strumenti strutturati per il miglioramento della qualità, volti a facilitare il miglioramento dei processi e dei risultati dei pazienti. Oltre alle linee guida di pratica clinica, la SSC ha sviluppato i bundle per la sepsi. I bundle SSC sono sviluppati attraverso un processo distinto dalle linee guida e possono essere utili come strumento per implementare le raccomandazioni delle linee guida SSC. Il bundle Hour-1 è stato sviluppato e pubblicato nel 2018 a questo scopo.

Definizioni

Queste linee guida hanno utilizzato le terze *International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock* (Sepsis-3) (1). La *sepsi* è definita come una disfunzione d'organo pericolosa per la vita dovuta a una risposta disregolata dell'ospite all'infezione. Lo *shock settico* è un sottoinsieme della sepsi con disfunzione circolatoria e cellulare/metabolica associata a un rischio di mortalità più elevato (5). Sebbene le definizioni di Sepsis-3 includessero anche criteri clinici per la sepsi e lo shock settico, la maggior parte degli studi che hanno costituito l'evidenza per queste linee guida, inclusi tutti quelli pubblicati prima del 2016, hanno utilizzato definizioni precedenti di sepsi, sepsi grave e shock settico (6).

Storia delle linee guida

Le presenti linee guida sono una revisione delle linee guida SSC del 2016 per la gestione della sepsi e dello shock settico (7, 8). Le prime linee guida SSC sono state pubblicate nel 2004 (9), riviste nel 2008 (10, 11) 2012 (7, 8) e nel 2016 (12, 13). Questa attuale iterazione descrive le evidenze ottenute dalla letteratura fino a luglio 2019. Le linee guida della SSC pediatrica sono state pubblicate separatamente dalla Society of Critical Care Medicine (SCCM) e dalla European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) (14, 15).

Sponsorizzazione

Le società promotrici, SCCM ed ESICM, hanno finanziato lo sviluppo delle preseti linee guida. Inoltre, le organizzazioni sponsor hanno fornito supporto per il coinvolgimento dei propri membri. Nessun finanziamento (o influenza) è derivato dall'industria sanitaria.

Selezione e organizzazione dei membri del Comitato

Due co-presidenti e due co-vice-presidenti sono stati nominati dagli organi direttivi del SCCM e dell'ESICM. I co-presidenti hanno riunito un gruppo di lavoro che comprendeva membri del comitato esperti in aspetti specifici della sepsi, rappresentanti delle organizzazioni sponsor e 11 membri del pubblico in grado di fornire il punto di vista del paziente nel processo. I membri del panel sono stati selezionati per ottenere un equilibrio di competenze, sesso, posizione geografica e regione economica e per bilanciare la continuità e fornire nuove prospettive rispetto ai membri dei comitati precedenti, nonché per rispondere alle esigenze di contenuto. Il gruppo SSC, proveniente da 22 Paesi, comprendeva specialisti accademici in medicina critica, medicina d'urgenza, malattie infettive, infermieristica, medicina complementare, farmacia clinica ed esperti di metodologia della ricerca. Il gruppo *Guidelines in Intensive Care Development and Evaluation* (GUIDE) ha fornito supporto metodologico, comprese le revisioni sistematiche, durante tutto il processo di sviluppo della linea guida.

Il gruppo SSC è stato suddiviso in sei gruppi: screening e rianimazione iniziale, infezione, emodinamica, ventilazione, terapie aggiuntive e obiettivi di cura ed esiti a lungo termine. Ogni gruppo era composto da almeno un rappresentante di un Paese a basso o medio reddito.

Gestione dei conflitti di interesse

L'industria non ha contribuito allo sviluppo delle linee guida e nessun rappresentante dell'industria ha partecipato alle riunioni. Nessun membro del comitato per le linee guida ha ricevuto onorari per il ruolo svolto nel processo di elaborazione delle linee guida. La gestione dei potenziali conflitti di interesse (COI) è stata supervisionata da un comitato COI, co-presieduto da un membro nominato dall'ESICM e da un membro nominato dal SCCM, con un processo che si è basato sulla divulgazione personale e sulla successiva gestione di ogni potenziale conflitto ritenuto rilevante dal comitato. Sono stati resi noti sia i potenziali COI finanziari che quelli intellettuali. Tutte le informazioni sono state esaminate prima che i membri del gruppo iniziassero il lavoro e influenzassero l'assegnazione ai sottogruppi del gruppo. Sono state poi aggiornate a intervalli durante il processo e di nuovo prima della pubblicazione del manoscritto. I potenziali COI significativi sono stati gestiti modificando l'assegnazione al

gruppo e rifiutando di votare una raccomandazione relativa al potenziale conflitto. I potenziali conflitti ritenuti non risolvibili sarebbero stati gestiti escludendo il partecipante dalla partecipazione al gruppo, ma non ci sono stati conflitti potenziali non risolvibili.

Sviluppo delle domande

Il processo di sviluppo della linea guida è riassunto nella **Figura S1**. La selezione degli argomenti è stata di competenza dei co-presidenti e dei capi gruppo, con il contributo dei metodologi e del gruppo di esperti. La prioritizzazione degli argomenti e dei quesiti è stata effettuata all'interno di ciascuno dei sei gruppi utilizzando un quadro di riferimento che incorpora: 1) i punteggi di valutazione del panel, 2) la variabilità della pratica clinica e 3) l'inclusione dell'argomento o della domanda in una versione precedente delle linee guida.

Tutti i quesiti della linea guida sono stati strutturati secondo il formato PICO (Population, Intervention, Control, and Outcome), con una definizione esplicita di ciascun dominio.

Priorità degli outcome

Abbiamo utilizzato l'approccio *GRADE* (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) per identificare gli outcome che ritenevamo importanti dal punto di vista del paziente (16). Per ogni domanda, il gruppo di esperti ha sviluppato un elenco di outcome rilevanti, quindi ha votato elettronicamente l'importanza di ciascuno di essi dal punto di vista del paziente. I punteggi medi sono stati utilizzati per selezionare gli outcome critici e importanti. Tutte le domande PICO con le prove di supporto sono presentate negli Allegati 1-6 del Contenuto digitale supplementare. I rappresentanti dei pazienti e dei familiari hanno partecipato alla definizione delle priorità degli outcome.

Coinvolgimento dei pazienti

Undici rappresentanti dei pazienti e delle famiglie, provenienti da paesi e ambienti diversi, hanno lavorato direttamente con il gruppo Obiettivi di cura e outcome a lungo termine, data la natura sensibile di queste raccomandazioni. Per questo gruppo, i rappresentanti dei pazienti e dei familiari hanno contribuito a sviluppare e valutare gli outcome per ogni domanda, hanno rivisto i riassunti delle evidenze e hanno fornito input sulle raccomandazioni. Inoltre, hanno collaborato con altri gruppi su base ad hoc e hanno commentato domande specifiche. Infine, hanno partecipato a teleconferenze separate con i Co-Vicepresidenti, dove hanno condiviso

la propria esperienza di pazienti/caregiver con sepsi e hanno fornito un feedback sul processo di sviluppo delle linee guida.

Ricerca nella letteratura

Dei professionisti hanno redatto ed eseguito una ricerca della letteratura per ogni domanda definita o gruppo di domande pertinenti. I membri del gruppo hanno collaborato con i capigruppo, i metodologi, i team di revisione sistematica e i bibliotecari per identificare i termini di ricerca pertinenti che includevano, come minimo, sepsi, sepsi grave, shock settico, sindrome da sepsi e malattia critica, combinati con parole chiave appropriate per le domande specifiche. Le ricerche sono state limitate alla lingua inglese. La strategia di ricerca è disponibile nell'Allegato 7 del Contenuto digitale supplementare.

Per i quesiti PICO affrontati nelle linee guida SSC 2016, la strategia di ricerca è stata aggiornata ed eseguita nuovamente a partire dalla data della precedente ricerca di letteratura. Per ciascuno dei nuovi quesiti, è stata condotta una ricerca elettronica su almeno due dei principali database bibliografici (MEDLINE ed EMBASE) e su tre database di studi clinici (Cochrane Central, Clinicaltrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Platform) per identificare le revisioni sistematiche e gli studi clinici randomizzati (RCT) pertinenti. Per alcune domande, abbiamo cercato le revisioni sistematiche nel database delle revisioni sistematiche Epistemonikos (<https://www.epistemonikos.org/en/>) e/o nel Cochrane Database of Systematic Reviews. Per alcune domande, ad esempio per le domande PICO sugli esiti a lungo termine, sono stati cercati altri database come CINAHL e PsycInfo. I filtri di ricerca convalidati per RCT, studi osservazionali, linee guida o revisioni sistematiche della Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) sono stati incorporati nella strategia di ricerca quando necessario. I risultati della ricerca sono stati importati nel software di gestione dei riferimenti (EndNote), deduplicati e importati in Covidence per lo screening.

Selezione degli studi ed estrazione dei dati

Per tutte le domande PICO, i metodologi e i panelist hanno vagliato i titoli e gli abstract recuperati dalle banche dati bibliografiche. Il processo di selezione mirava a identificare le prove più recenti e di migliore qualità. Pertanto, sono state ricercate le revisioni sistematiche di RCT pubblicate di recente. Sono stati identificati singoli RCT e studi osservazionali rilevanti per i quesiti PICO privi di revisioni sistematiche pertinenti e per individuare pubblicazioni più recenti non incluse nelle revisioni sistematiche. Inoltre, gli esperti di contenuto hanno identificato tutti gli studi che non erano stati presi in considerazione dalla ricerca. Gli studi

sono stati valutati per l'ammissibilità in base a criteri prestabiliti relativi alle componenti della domanda PICO corrispondente. Quando era necessario un aggiornamento della metanalisi o una nuova analisi, l'SRT ha estratto i dati rilevanti dagli studi ammissibili e gli elementi rilevanti per la valutazione del rischio di bias. I dati relativi all'intention-to-treat sono stati utilizzati quando disponibili; altrimenti, sono stati utilizzati i dati completi dei casi, ignorando i dati mancanti. (17).

Tabella S1. Descrizione delle implicazioni della forza della raccomandazione per pazienti, medici e responsabili delle politiche.

	Raccomandazione forte	Raccomandazione debole
Per i pazienti	La maggior parte degli individui vorrebbe il corso d'azione raccomandato, una piccola parte no.	La maggior parte degli individui vorrebbe il corso d'azione raccomandato, ma molti non lo vorrebbero.
Per i medici	La maggior parte degli individui dovrebbe ricevere il trattamento raccomandato.	È probabile che scelte diverse siano appropriate per pazienti diversi e la terapia deve essere adattata alle circostanze del singolo paziente.
Per i responsabili delle politiche	La raccomandazione può essere adattata come politica nella maggior parte delle situazioni, compreso l'uso come indicatori di performance.	La definizione delle politiche richiederà dibattiti sostanziali e il coinvolgimento di molte parti interessate.

Analisi

Nel condurre una meta-analisi, i modelli a effetti casuali di DerSimonian e Laird (18) per raggruppare le dimensioni dell'effetto ponderate tra gli studi. Le stime in pool sono state riportate come rischio relativo (RR) o odds ratio (OR) con intervallo di confidenza (IC) al 95% per gli esiti dicotomici; e differenza media (MD) con IC al 95% per gli esiti continui. L'eterogeneità tra gli studi è stata valutata utilizzando la statistica χ^2 ($P < 0,01$ indica un'eterogeneità sostanziale) e la statistica I^2 ($> 50\%$ indica un'eterogeneità sostanziale) e ispezionando i forest plot.

Qualità delle evidenze e classificazione delle raccomandazioni

I metodologi di ciascun sottogruppo, con il contributo dei membri designati del panel, hanno utilizzato l'approccio GRADE per valutare la qualità delle evidenze (19) e riassumere la fiducia nella stima dell'effetto per supportare una raccomandazione (20) [Tabella S1]. La qualità delle evidenze è stata classificata come alta, moderata, bassa o molto bassa (21). Per generare i profili delle evidenze (riassunti delle evidenze) è stato utilizzato il software online GDT (Guideline Development Tool) (<http://gdt.guidelinedevelopment.org>) (22). La qualità delle evidenze ha determinato la forza delle raccomandazioni (19). L'approccio GRADE si basa sulla valutazione delle prove in base a sei domini: 1) rischio di bias, 2) inconsistenza, 3) indirettezza, 4) imprecisione, 5) bias di pubblicazione e 6) altri criteri. Gli RCT iniziano come prove di alta qualità che possono essere declassate a causa di limitazioni in uno qualsiasi dei domini. Mentre gli studi osservazionali (non randomizzati) iniziano come prove di bassa qualità, il livello di qualità può essere migliorato sulla base di una grande ampiezza dell'effetto o di altri fattori.

Formulazione della raccomandazione

Per la formulazione delle raccomandazioni è stato utilizzato il framework evidence-to-decision (EtD): ciascuno dei sei gruppi ha redatto le raccomandazioni preliminari che sono state riviste e votate dall'intero panel (23). Il quadro EtD copriva i seguenti domini: definizione delle priorità, entità dei benefici e dei danni, certezza (cioè qualità) delle evidenze, valori del paziente, equilibrio tra effetti desiderabili e indesiderabili, risorse e costi, equità, accettabilità e fattibilità. Utilizzando il quadro EtD, il gruppo di esperti delle linee guida ha valutato se gli effetti desiderabili di un intervento superano gli effetti indesiderati, e la forza di una raccomandazione riflette il grado di fiducia del gruppo di esperti in questa valutazione di equilibrio. Pertanto, una raccomandazione forte a favore di un intervento riflette l'opinione del gruppo di esperti che gli effetti desiderabili dell'adesione a una raccomandazione saranno chiaramente superiori agli effetti indesiderati. Una raccomandazione debole a favore di un intervento indica il giudizio che gli effetti desiderabili saranno probabilmente superiori agli effetti indesiderati.

Utilizziamo la dicitura "raccomandiamo" per le raccomandazioni forti e "suggeriamo" per le raccomandazioni deboli. (12, 13). Le dichiarazioni di buona pratica (BPS) appaiono in tutto il documento; queste dichiarazioni rappresentano raccomandazioni forti non classificate e sono applicate secondo criteri rigorosi (24). Una BPS sarebbe appropriata, ad esempio, quando il

beneficio o il danno sono inequivocabili, ma l'evidenza è difficile da riassumere o valutare utilizzando la metodologia GRADE.

Nelle nostre dichiarazioni di pratica

In questa versione delle linee guida SSC, abbiamo introdotto una nuova categoria di dichiarazioni: nelle nostre dichiarazioni di pratica. Queste dichiarazioni non sono raccomandazioni e intendono solo rappresentare la pratica della maggioranza del panel SSC quando non ci sono evidenze sufficienti per sostenere una raccomandazione. Abbiamo interpellato il gruppo di esperti per formulare queste dichiarazioni quando le evidenze non erano sufficienti per fornire una guida su una domanda.

Processo di votazione

Dopo la formulazione delle raccomandazioni preliminari e delle BPS, nel dicembre 2019 e nel febbraio 2020 si sono tenute riunioni in presenza in cui i gruppi hanno presentato le proprie bozze di raccomandazioni e hanno ricevuto input e feedback dall'intero panel. Le raccomandazioni riviste che incorporano il feedback sono state inviate per la votazione elettronica. Sebbene tutti i membri del gruppo abbiano ricevuto i link ai sondaggi utilizzando Survey Monkey, Inc. (Palo Alto, CA), solo i membri del gruppo non in conflitto hanno potuto votare su singole domande. I membri del panel dovevano indicare l'accordo, il disaccordo o l'astensione dalla raccomandazione. L'accettazione di una raccomandazione richiedeva una soglia di consenso dell'80%, concordata a priori prima dell'inizio della votazione, con il voto di almeno il 75% del gruppo. I votanti potevano fornire un feedback da prendere in considerazione per la revisione delle affermazioni che non avevano ottenuto il consenso in un massimo di tre turni di votazione.

Analisi delle evidenze

- Appendix 1 – Screening e trattamento precoce
 - o Forest plot for Mortality
 - o Evidence profile: Standardized screening process in acutely ill patients
 - o EtD: Summary of judgements for the standardized screening process recommendation
 - o Type of Recommendation
- Appendix 2 -Infezioni
 - o Forest plot for Mortality
 - o Evidence profile: Standardized screening process in acutely ill patients
 - o EtD: Summary of judgements for the standardized screening process recommendation

- Type of Recommendation
- Appendix 3 – Gestione emodinamica
 - Forest plot for Mortality
 - Evidence profile: Standardized screening process in acutely ill patients
 - EtD: Summary of judgements for the standardized screening process recommendation
 - Type of Recommendation
- Appendix 4 - Ventilazione
 - Forest plot for Mortality
 - Evidence profile: Standardized screening process in acutely ill patients
 - EtD: Summary of judgements for the standardized screening process recommendation
 - Type of Recommendation
- Appendix 5 -Terapie Addizionali
 - Forest plot for Mortality
 - Evidence profile: Standardized screening process in acutely ill patients
 - EtD: Summary of judgements for the standardized screening process recommendation
 - Type of Recommendation

Tutte disponibili qui: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-021-06506-y>

Stringhe di ricerca

Tutte disponibili qui: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-021-06506-y>