

PROGRAMMA REGIONALE DI LOTTA ALLA SEPSI

LAST ASSET

(Lotta Alla Sepsis in Toscana/ Antibiotic Stewardship e Sepsis Stewardship in Toscana)

Introduzione

La sepsi è una delle malattie più comuni, ma meno riconosciuta sia nei paesi ad alto reddito che in quelli a basso e medio reddito. Ogni anno nel mondo, da 20 a 30 milioni di pazienti sono colpiti dalla sepsi, di questi oltre 6 milioni sono sepsi neonatali e pediatriche e oltre 100.000 sono casi di sepsi materna. Ogni pochi secondi nel mondo una persona muore di sepsi che registra un tasso di mortalità cinque volte superiore all'ictus e dieci volte all'infarto.

Negli ultimi dieci anni nei paesi ad alto reddito, la sepsi è aumentata drammaticamente ad un tasso annuo compreso tra il 8-13%. Le ragioni sono molteplici e comprendono l'invecchiamento della popolazione, il crescente ricorso ad interventi ad alto rischio in tutti i gruppi di età e lo sviluppo di microrganismi aggressivi e resistenti agli antibiotici. Nei paesi a basso e medio reddito la malnutrizione, la povertà, la mancanza di accesso ai vaccini ed al trattamento tempestivo contribuiscono ad un aumento della mortalità specifica. Nonostante la notevole incidenza, la sepsi è poco conosciuta dalla popolazione ed è spesso confusa con la setticemia, ovvero la diffusione nel sangue di microrganismi o delle loro tossine. La sepsi si verifica invece quando la risposta dell'organismo ad un'infezione determina la comparsa di un'insufficienza d'organo quale esito di un processo abnorme dell'ospite che arriva a danneggiare i suoi stessi tessuti. Può portare a shock, insufficienza multipla degli organi e morte, soprattutto se non riconosciuta in tempo e se non viene trattata tempestivamente. Nonostante i progressi della medicina moderna, vaccini, antibiotici e cure intensive, la sepsi rimane la principale causa di morte per infezione, con tassi di mortalità ospedaliera tra il 30 e il 60%.

Per arginare l'ondata crescente di casi e adottare le misure necessarie per invertire la tendenza dell'aumento globale del numero di decessi per sepsi, la Regione Toscana, nel contesto della comunità globale per la lotta alla sepsi, lancia questo programma di azioni triennali in tutto il territorio regionale.

La Regione Toscana mediante il Programma per la lotta alla sepsi intende coinvolgere tutti i soggetti che possono contribuire alla prevenzione e alla corretta gestione della sepsi (aziende sanitarie, operatori sanitari, strutture sanitarie e sociosanitarie, società scientifiche, organizzazioni professionali, gruppi di interesse istituzionali, associazioni di pazienti ecc.) ad impegnarsi ad assicurare il perseguimento dei 5 obiettivi chiave riportati di seguito.

Obiettivi 2017-2020:

- Inserire la lotta alla sepsi nelle agende dei soggetti che compongono il Servizio Sanitario Regionale. Il Programma intende accrescere il livello di priorità assegnato alla sepsi, considerata una vera e propria emergenza sanitaria, destinato comunque a crescere in conseguenza dell'impatto medico ed economico del problema
- Assicurare che le modalità organizzative ed i servizi necessari al trattamento e alla riabilitazione dei pazienti con sepsi siano disponibili ed il personale sanitario sia adeguatamente formato
- Sostenere l'applicazione delle linee guida internazionali per la lotta alla sepsi per consentire la prevenzione, il riconoscimento tempestivo ed il trattamento efficace della sepsi, per tutti i pazienti in tutta la regione
- Attivare tutti i portatori di interesse per far sì che le azioni per la lotta alla sepsi siano tra loro sinergiche e fortemente integrate a livello regionale
- Coinvolgere i pazienti sopravvissuti alla sepsi o i familiari di pazienti che hanno contratto la sepsi nella definizione di strategie per diminuirne l'incidenza e rendere più efficace la risposta del sistema.

Identificare la sepsi

La sepsi fa registrare una mortalità maggiore dell'infarto e dell'ictus ma, a differenza dei precedenti, è poco conosciuta perché assume caratteristiche cliniche subdole che la rendono talora difficilmente diagnosticabile specialmente nelle sue fasi più precoci. La sepsi è una delle condizioni prevalenti associate ad errori di diagnosi in pronto soccorso (9.6% dei casi) (1).

Localizzare la sepsi

Sono molteplici le categorie di pazienti che possono sviluppare disfunzione d'organo in conseguenza di un'infezione, ma anche se esistono categorie di pazienti più esposti (pazienti cronici con immuno-compromissione, anziani, neonati ecc.) non è ancora possibile un'efficace stratificazione del rischio, a differenza di quanto avviene per le patologie tempo-dipendenti, per la mancanza in letteratura di chiare evidenze. Una strada promettente è rappresentata dalla stratificazione del rischio a seguito di uno screening microbiologico nei pazienti in cui il sospetto o la probabilità di una infezione vengono precocemente rilevati.

Gestire la sepsi

La sepsi è una patologia tempo dipendente. La mortalità per shock settico aumenta dell'8 % per ogni ora trascorsa al di fuori di un percorso clinico sicuro e validato (2). Le terapie intensive sono state le prime unità di cura ad intercettare e misurare il problema, tuttavia appare oramai evidente come la

sepsi e lo shock settico non siano una patologia circoscritta ad un singolo settore o area disciplinare.

Dati di prevalenza

A livello europeo si stimano 1,4 milioni di casi di sepsi all'anno con una mortalità variabile fra il 28% e il 50%(3). Nella popolazione toscana i ricoveri per sepsi negli ultimi anni sono quintuplicati passando dai 566 del 2005 ai 2719 del 2012. In Toscana i ricoveri per sepsi nel 2015 sono stati circa 8.000 con una mortalità del 36% (dati ARS). Tuttavia i dati forniti dalle SDO non sono in grado di fornire da soli una rappresentazione adeguata di questa casistica e vanno necessariamente integrati con dati da altre fonti (Giviti PROSAFE, rete di sorveglianza microbiologica ecc.).

Il lavoro fin ad oggi svolto

Nel 2014 il centro Gestione Rischio Clinico della Regione Toscana in collaborazione con la Regione Lombardia ha redatto il documento di indirizzo "Percorso sepsi GRC – se pensi subito all'infezione" che individua le principali indicazioni di intervento sulla base delle linee guida per la prevenzione e la gestione della sepsi della Surviving Sepsis Campaign del 2013 e del 2016 (SSC) (4,5). Il documento (<https://goo.gl/l1oADa>) è aggiornato secondo le nuove definizioni di sepsi proposte dalla Consensus Sepsis-3 (Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock – Sepsis-3) (6).

Nel 2015 il centro GRC ed ARS hanno identificato le principali criticità legate all'implementazione del percorso sepsi attraverso la rete delle direzioni mediche di presidio. Durante il Forum Risk Management Arezzo 2015 è stato tenuto un ciclo di workshop nel corso dei quali sono stati individuati i bisogni formativi e le principali barriere all'implementazione del percorso.

Nel 2016, in accordo con i Direttori della programmazione di area vasta, il centro GRC, con il supporto della rete dei clinical risk manager e l'endorsement delle principali società scientifiche, ha portato avanti iniziative formative con l'obiettivo di accrescere la consapevolezza degli operatori in merito al problema della sepsi e dello shock settico nelle Aziende sanitarie della toscana. In parallelo è stata avviata con il FORMAS la produzione di un percorso formativo in FAD per la formazione sul percorso sepsi, in collaborazione con Università di Firenze. Congiuntamente è stata promossa da ARS e GRC una formazione avanzata sul tema del Percorso Infezioni all'interno del Forum Risk Management Firenze 2016.

Dal 2016 il centro GRC è parte del Quality Improvement Committee della Global Sepsis Alliance (<https://www.global-sepsis-alliance.org/qic>)

Nel 2017 il percorso diagnostico terapeutico assistenziale per la gestione della sepsi e dello shock settico a partire dalla sua identificazione precoce in tutti i setting assistenziali è divenuto un requisito dell'accreditamento istituzionale (DGR 108 del 2017).

PROGRAMMA REGIONALE DI LOTTA ALLA SEPSI

Per assicurare un'efficace gestione della sepsi e dello shock settico è necessario un impegno congiunto tra Regione, ARS, Centro GRC e le strutture sanitarie regionali secondo una linea di intervento che agisca simultaneamente su più direttrici. Come sottolineato dalle linee guida della Surviving Sepsis Campaign del 2016 (9) è necessario impostare dei programmi multi-professionali integrati di miglioramento che coinvolgano nel loro sviluppo e nella loro implementazione tutte le discipline e le componenti organizzative interessate. Il successo dei programmi di miglioramento dipende dall'implementazione e dallo sviluppo di PDTA, dalla definizione di sistemi di monitoraggio dedicati, dalla raccolta di dati, dall'attivazione di sistema di audit per gestire ed orientare il miglioramento continuo in modo tale da massimizzare gli sforzi e contribuire, in modo cruciale, ad una risposta complessiva in grado di ridurre la morbilità e la mortalità per sepsi.

Lo scopo del programma regionale di lotta alla sepsi è quello di guidare le azioni necessarie al miglioramento della qualità per la prevenzione, la pronta identificazione ed il trattamento della sepsi, al fine di ridurre l'incidenza e la mortalità e morbilità ad essa associate, orientando il sistema all'adozione di protocolli operativi contestualizzati rispetto ai diversi attori ed ai vari setting.

Occorre in particolare agire nelle interfacce tra i diversi servizi coinvolti nel percorso sepsi in modo da assicurare la massima tempestività del referral e maggiore efficacia degli interventi. Il percorso definisce altresì indicatori di esito e di processo per le azioni di monitoraggio e di miglioramento continuo.

Il fattore umano e l'ergonomia applicati al percorso sono utili per integrare le raccomandazioni nella pratica clinica corrente in quanto favoriscono la definizione di strumenti comunicativi interdisciplinari ed interprofessionali e la costruzione di un percorso integrato in cui tutte le competenze sono valorizzate grazie alla contestualizzazione delle conoscenze e alle modifiche nei comportamenti (10).

Tutte le definizioni della sepsi e dello shock settico hanno, come elemento centrale, una infezione che si aggrava. La Sepsis può essere considerata la grave complicazione sistemica di una infezione, ma mentre l'infezione può essere prevenuta, la sepsi deve essere diagnosticata prontamente e gestita in un percorso in cui vanno evitati i ritardi e la mancata comprensione dei segni e dei sintomi iniziali.

La Regione Toscana adotta le nuove definizioni della Sepsis e dello Shock Settico della Consensus Sepsis-3, qui di seguito riportate (6,7,8):

La Sepsis è definita come una disfunzione d'organo che mette in pericolo la vita causata da una disregolata risposta dell'ospite all'INFEZIONE

Lo Shock Settico è un sottogruppo della Sepsis in cui profonde anomalie circolatorie, cellulari e metaboliche sono associate con un aumento di mortalità rispetto alla sola sepsi

Il Programma della Regione Toscana per la lotta alla sepsi si sviluppa secondo sei linee di intervento:

I - Sapere come diagnosticare e trattare la sepsi

La presenza di un percorso diagnostico terapeutico assistenziale chiaramente definito, implementato ed attentamente monitorato si è dimostrata in grado di incidere significativamente sulla capacità di risposta della struttura in termini di tempestività e di aderenza (compliance) alle raccomandazioni. Il Percorso Sepsis Gestione della Sepsis e dello Shock Settico, Identificazione e Trattamento - Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) definisce le raccomandazioni e le azioni da assicurare nelle diverse fasi del percorso clinico assistenziale. E' necessario aumentare la consapevolezza degli operatori fornendo le conoscenze necessarie per la diagnosi di sepsi e l'inserimento precoce del paziente nel percorso.

1. Il percorso sepsi può iniziare nel territorio nel caso di una infezione di comunità che si aggrava a casa, oppure una infezione che si aggrava in una struttura residenziale (RSA). Rispetto al paziente, il primo soggetto che deve essere attivato è il medico di medicina generale. Le azioni da portare avanti in questa fase del percorso sono:

- Formazione MMG e Pediatri di famiglia per la lotta alla Sepsis
- Formazione infermieri ed operatori RSA
- Definizione degli strumenti diagnostici
- Aspetti di ergonomia e fattore umano implicati in questa fase territoriale

2. Dal livello territoriale il percorso sepsi prosegue con la fase di trasferimento dal domicilio o l'RSA al Pronto Soccorso. Il secondo nucleo di soggetti coinvolti sono i medici e gli infermieri del 118. Le azioni da portare avanti in questa fase del percorso sono:

- Formazione medici ed infermieri del 118 per la lotta alla Sepsis
- Definizione degli strumenti diagnostici e loro possibilità terapeutiche
- Aspetti di ergonomia e fattore umano implicati in questa fase territoriale

3. Il Percorso Sepsis continua in Pronto Soccorso (PS). Il terzo nucleo di soggetti coinvolti è quindi costituito dai medici e dagli infermieri del PS. Le azioni da portare avanti in questa fase del percorso sono:

- Formazione dei medici e degli infermieri del dipartimento dell'emergenza urgenza per la lotta alla Sepsis
- Definizione degli algoritmi diagnostici di Triage
- Definizione delle azioni terapeutiche in Area Critica

- Aspetti di ergonomia e fattore umano implicati in questa fase ospedaliera

4. Il quarto nucleo di soggetti coinvolti sono i medici e gli infermieri delle Terapie Intensive/HDU. Le azioni da portare avanti in questa fase del percorso sono:

- Formazione dei medici e degli infermieri delle terapie intensive/HDU
- Definizione dei loro strumenti diagnostici
- Definizione delle loro azioni terapeutiche in Area Critica
- Aspetti di ergonomia e fattore umano implicati in questa fase ospedaliera

5. La Sepsis può iniziare anche in un reparto medico, chirurgico, ostetrico, neonatale e pediatrico. Le azioni da portare avanti in questa fase del percorso sono:

- Formazione nella Lotta alla Sepsis dei medici e degli infermieri/ostetrici
- Loro strumenti diagnostici
- Loro azioni terapeutiche
- Aspetti di ergonomia e fattore umano implicati in questa fase ospedaliera

II - Migliorare l'identificazione ed il trattamento della sepsi e dello shock settico in tutti i setting clinico assistenziali

Sebbene siano disponibili buone pratiche e protocolli clinico assistenziali per i vari setting, è necessario assicurare che lungo tutto il percorso di cura il personale sia in grado di utilizzare al meglio gli strumenti diagnostici, terapeutici e comunicativi al fine di raccordarsi tempestivamente, anche attraverso l'intervento di outreach team (Team di risposta Rapida), in una logica di percorso integrato e condiviso ed essere in grado di comunicare con i pazienti a rischio e coloro che presentano i primi sintomi di sepsi in modo da consentire un intervento precoce e l'invio alle strutture con le competenze adeguate per gestire il caso.

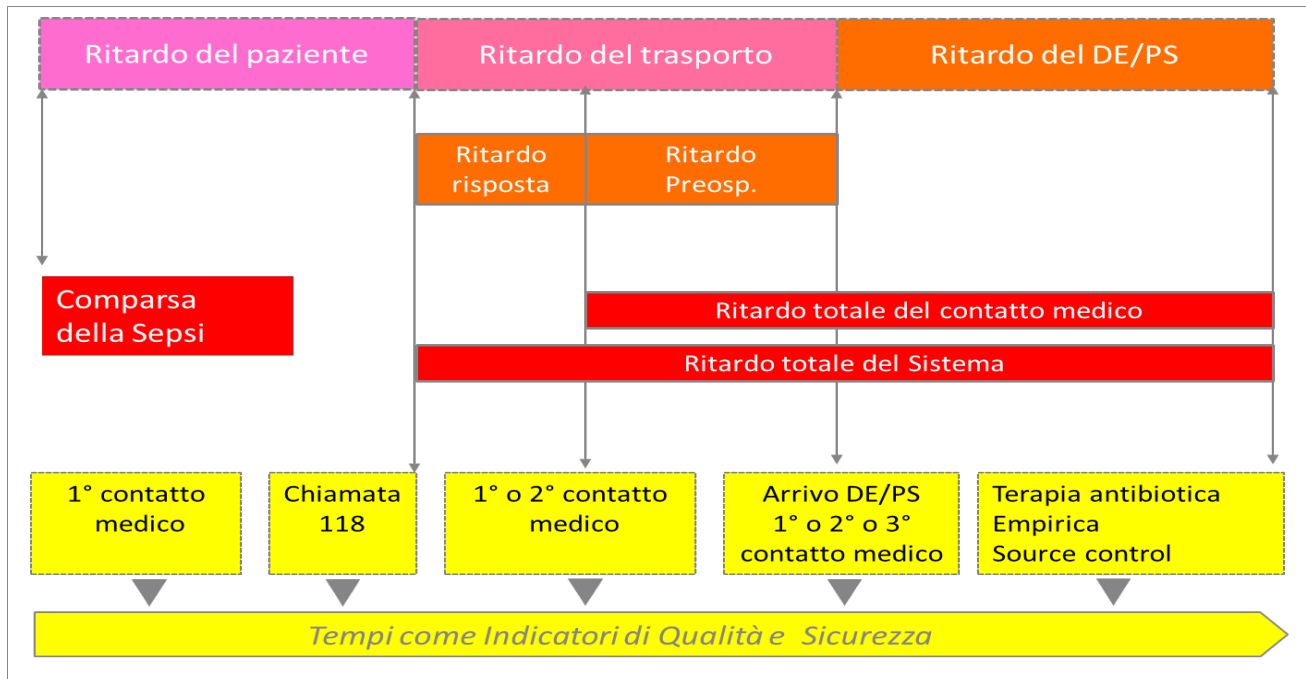
A tal fine è necessario definire con esattezza protocolli ed istruzioni operative di invio che assicurino l'integrazione operativa tra i diversi soggetti all'interno di una rete clinica integrata.

III - Ridurre i ritardi per salvare vite: aumentare la consapevolezza della sepsi nella popolazione e tra i professionisti

Un fattore importante per migliorare gli esiti in caso di sepsi è costituito dal pronto riconoscimento e dal precoce inizio del trattamento. La maggior parte delle persone non conosce i segni che possono preludere alla insorgenza di un caso di sepsi conclamata, non si rende conto della gravità dei sintomi e della necessità di rivolgersi ai servizi sanitari, questo induce un ritardo che in molti casi si è rivelato fatale.

Una ulteriore fonte di ritardo riguarda l'intervallo che intercorre fra la chiamata di trasporto e le prime azioni di cura che il paziente riceve da operatori sanitari addestrati. Non esiste attualmente una conoscenza diffusa nella popolazione dei segni di presentazione della sepsi e questo determina ritardo nel riconoscimento

dei prodromi e nell'invio tempestivo alle strutture in grado di intervenire adeguatamente. In particolare una percentuale rilevante di sepsi origina all'interno delle strutture residenziali per anziani ed è necessario assicurare una diffusione adeguata a tutto il personale delle conoscenze atte ad intercettare i casi di sospetta sepsi. Anche se una parte di loro è infatti addestrata a rispondere alla sepsi, molti ancora non lo sono adeguatamente e vi è una variabilità significativa nella formazione fornita ai diversi gruppi professionali.



IV - Costruire un sistema integrato per il monitoraggio e la sorveglianza: interdipendenza fra dati SDO-rete microbiologica e sistema di "learning and reporting"

I dati attualmente disponibili sulla sepsi sono limitati a causa della insufficiente qualità della codifica e delle segnalazioni. Per poter attuare scelte programmatiche adeguate è quindi indispensabile ottenere maggiori informazioni sulla reale prevalenza e sul peso clinico associato alla sepsi. Le fonti dati da utilizzare e da incrociare ed analizzare in maniera critica ancorandoli al numero nosologico sono:

- I.I dati condivisi da estrarre dai report Prosafe/Margherita 3 nazionale, regionale e di singola Terapia intensiva
- II.I dati condivisi da estrarre dai report dai database dei software di PS
- III.I dati condivisi da estrarre dalle SDO su sepsi e shock settico in reparto
- IV.Le segnalazioni di eventi avversi e quasi incidenti nei sistemi di segnalazione e apprendimento e di richieste di risarcimento

Al fine di valutare l'efficacia del percorso è necessario tracciare il tempo trascorso per l'inizio della terapia antibiotica empirica (**time to antibiotics**) e il tempo trascorso per la gestione del focolaio d'infezione (**time to source**)

control).

V - Sinergia fra programmi di stewardship antibiotica e lotta alla sepsi

Assieme ad una rianimazione fluidica aggressiva ed adeguatamente monitorizzata e ad una diagnosi microbiologica rapida di infezione, la terapia antibiotica è uno dei punti chiave del bundle della rianimazione. Due aspetti della terapia antibiotica sono di enorme importanza: il timing e la corretta scelta degli antibiotici (appropriatezza ed adeguatezza). Infatti una terapia ritardata e l'uso non efficace degli antibiotici sono associati con una mortalità aumentata. Uno degli obiettivi dei programmi di stewardship antibiotica è quello di migliorare la conoscenza in tutto il personale sanitario per assicurare la somministrazione del giusto antibiotico, al momento giusto, nel dosaggio giusto attraverso la giusta via di somministrazione e per il giusto periodo di tempo. La Stewardship Antibiotica ha l'obiettivo di minimizzare la tossicità degli antibiotici e controllare la selezione di organismi patogeni al fine di ridurre la comparsa di resistenze agli antibiotici. I Percorsi Sepsi specialmente nella fase ospedaliera di solito includono materiale educativo ed indicazioni per la terapia antibiotica e così possono essere considerati una sorta di Stewardship Antibiotica.

A differenza della Stewardship Antibiotica standard, il controllo delle resistenze agli antibiotici ed il controllo del consumo degli antibiotici non sono degli obiettivi propri del Percorso Sepsi ma lo diventano per l'attuale alto numero di patogeni resistenti e per l'alto rischio di mortalità per sepsi e shock settico che queste infezioni da patogeni multi resistenti o pan resistenti possono provocare.

Per questo motivo la Regione Toscana intende legare il Percorso Sepsi al Percorso Microbiologico ed alla Antibiotic Stewardship al fine di favorire, oltre alla capacità di diagnosi, anche il trattamento appropriato.

VI - Il Percorso Microbiologico

Il percorso microbiologico ha l'obiettivo di ridurre l'intervallo di tempo necessario a passare da un'infezione sospettata ad un'infezione diagnosticata. E' necessario costruire un sistema tecnologicamente ed organizzativamente coordinato al fine di ottenere una diagnosi precoce di infezione anche ai fini della possibile stratificazione del rischio.

Programma regionale delle attività – triennio 2017-2020

In relazione alle sei linee di intervento sono state individuate le strategie da adottare e definite le priorità d'azione che vanno a comporre il presente programma regionale per il triennio 2017-2020.

Ambito	Azione	Soggetto responsabile	Destinatari	Temporizzazione
Saper diagnosticare e trattare la sepsi	Piano di formazione triennale	Settore regionale, FORMAS, GRC, ARS	MMG, Pediatri di famiglia, personale medico ed infermieristico strutture ospedaliere pubbliche e convenzionate, personale RSA	2017-2020
	Definizione di algoritmi specifici di Triage	Gruppo di lavoro Triage, ARS, GRC	Infermieri Pronto Soccorso	Dicembre 2017
	Pubblicazione del protocollo per la prevenzione sepsi in gravidanza	GRC e Settore competente Direzione Diritti di Cittadinanza e Coesione Sociale	Personale percorso nascita	Dicembre 2017
	Definizione e diffusione del percorso sepsi pediatrica	Rete pediatrica regionale, GRC e Settore competente Direzione Diritti di Cittadinanza e Coesione Sociale	Aziende sanitarie toscane	Dicembre 2017
Migliorare l'identificazione ed il trattamento della sepsi e dello shock settico in tutti i setting clinico assistenziali	Approvazione raccomandazioni Percorso Sepsis	GRC, ARS e Settore competente Direzione Diritti di Cittadinanza e Coesione Sociale	Aziende sanitarie toscane, Strutture ospedaliere private, RSA	Agosto 2017
	Realizzazione di reti cliniche integrate per l'attuazione del Percorso sepsi	GRC, ARS e Settore competente Direzione Diritti di Cittadinanza e Coesione Sociale	Aziende sanitarie toscane	Gennaio 2018
	Censimento delle buone pratiche	GRC	Aziende sanitarie toscane, Strutture ospedaliere private, RSA	Giugno 2019
Ridurre i ritardi per salvare vite: aumentare la consapevolezza della sepsi nella popolazione e tra i professionisti	Realizzazione di una campagna di informazione regionale	Settore competente Direzione Diritti di Cittadinanza e Coesione Sociale	Popolazione toscana	Novembre 2017
	Promozione della vaccinazione antinfluenzale e antipneumococcica nelle categorie a	Settore competente Direzione Diritti di Cittadinanza e Coesione Sociale	Popolazione toscana	In corso

	rischio			
Costruire un sistema integrato per il monitoraggio e la sorveglianza	Definizione e diffusione indicazioni per la corretta codifica della sepsi	ARS	Professionisti SSR	Dicembre 2018
	Produzione di un report per casistica sepsi in PS	Settore Regionale, Estar, ARS, GRC	Aziende sanitarie toscane	Dicembre 2018
	Costruzione di un sistema di monitoraggio degli outcomes mediante indicatori specifici	Settore regionale, ARS	Settore regionale, Direzioni aziendali	Dicembre 2018
	Attivazione di progetti pilota di osservazione basati su dati Si-GRC	Settore regionale, GRC	Professionisti SSR, Settori regionali competenti in materia Direzione Diritti di Cittadinanza e Coesione Sociale	Settembre 2017
Sinergia fra programmi di stewardship antibiotica e lotta alla sepsi	Promozione dell'uso corretto degli antibiotici e piena attuazione delle indicazioni regionali sulla antimicrobial stewardship	ARS	Professionisti SSR	Dicembre 2018
	Coordinamento strutturato tra strutture aziendali per il Controllo delle Infezioni correlate all'assistenza e la rete aziendale per la sicurezza del paziente	Aziende sanitarie	Strutture per il Controllo delle Infezioni correlate all'assistenza, rete per la sicurezza del paziente	Gennaio 2018
Il percorso microbiologico	Costituzione della rete microbiologica	Settore regionale ARS	Professionisti SSR	Dicembre 2019

Per supportare lo sviluppo del Programma regionale delle attività 2017-2020 per la lotta alla sepsi, viene costituito un Gruppo tecnico, composto da esperti in materia del GRC, ARS e professionisti delle aziende sanitarie regionali con il compito di:

a) coordinare le azioni previste assicurando omogeneità di approccio tra le diverse realtà aziendali;

b) assicurare le competenze per definire le azioni di dettaglio da realizzare a livello locale per il miglioramento dell'identificazione e del trattamento della sepsi all'interno e nel passaggio fra diversi setting.

BIBLIOGRAFIA

- 1.Okafor N et al Emergency Medicine Journal 2016; 33: 245-52
- 2.Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock Crit Care Med. 2006 Jun;34(6): 1589-96.
- 3.Suarez De La Roca Epidemiological trends of sepsis in western countries Ann Transl Med 2016; 4:325
- 4.Dellinger, R.P., Levy, M.M., Rhodes, A. et al. Intensive Care Med (2013) 39: 165. doi:10.1007/s00134-012-2769-8
- 5.Rhodes, A., Evans, L.E., Alhazzani, W. et al. Intensive Care Med (2017) 43: 304. doi:10.1007/s00134-017-4683-6
- 6.M. Singer, C. S. Deutschman, C. Warren Seymour et Al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) JAMA. 2016;315 (8): 801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287
- 7.Christopher W, Seymour MD, Vincent X. Liu, et Al, Assessment of Clinical Criteria for Sepsis For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) JAMA. 2016;315(8):762-774. doi:10.1001/JAMA. 2016.0288
- 8.Manu Shankar-Hari, Gary S. Phillips, Mitchell L. Levy, Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) JAMA. 2016;315(8):775-787. doi:10.1001/jama.2016.0289
- 9.A,Rhodes, L. E. Evans, W. Alhazzani, Mitchell M. Levy et Al, Critical Care medicine March 2017 • Volume 45 • Number 3
- 10.Gigerenzer Gerd and JA Muir Gray Better doctors, better patients, better decisions Envisioning Health Care 2020 Strungmann Forum Reports The MIT Press Cambridge , Massachusetts ; London , England 2009