

Surviving Sepsis Campaign: 敗血症および敗血症性ショックの管理に関する国際ガイドライン(2021年版)

キーワード：成人、科学的根拠に基づく医療、ガイドライン、敗血症、敗血症性ショック

導入

敗血症は、感染に対する宿主反応の調節不全によって引き起こされる生命を脅かす臓器機能不全である(1)。敗血症と敗血症性ショックは、世界中で毎年何百万人もの人々に影響を及ぼし、そのうちの3人から6人に1人が命を落とす医療上の主要な問題である(2-4)。敗血症発症後初期の数時間における早期の認識と適切な管理が転帰を改善する。

本文書の推奨は、病院で敗血症または敗血症性ショックの成人患者を診療する臨床医のための指針を提供することを目的としている。これらのガイドラインの推奨は、個々の患者の臨床データに基づく臨床医の意思決定にとってかわるものではない。本ガイドラインは、ベストプラクティスを反映させることを意図したものである(表1)。

(参考文献5～24は、電子的に参照できる補足コンテンツ内の methodology のセクションで参照されている。)

スクリーニングと早期治療

推奨

1. 病院および医療システムについて、急性疾患、ハイリスク患者に対する敗血症のスクリーニングおよび治療のための標準作業手順書を含む、敗血症への対応能力改善プログラムを用いることを**推奨する**。

強い、中等度の質のエビデンス。(スクリーニング用)

強い、非常に低い質のエビデンス。(標準作業手順書用)

敗血症および敗血症性ショック患者のスクリーニング

理論的根拠

敗血症対応能力改善プログラムは一般に、敗血症スクリーニング、教育、敗血症バンドルの成果の測定、患者の転帰、特定の機会に対する行動から構成される(25, 26)。いくつかの不一致があるものの、対応能力改善プログラムの効果に関する50件の観察研究のメタアナリシスでは、敗血症および敗血症性ショック患者の死亡率の低下(OR, 0.66;

Laura Evans¹
 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 Beale¹⁸
 Gregory Beilman¹⁹
 Emilie Belley-Cote²⁰
 Lisa Burry²¹
 Maurizio Cecconi²²
 John Centofanti²³
 Angel Coz Yataco²⁴
 Jan De Waele²⁵
 R. Phillip Dellinger²⁶

監訳

安宅 一晃 (奈良県総合医療センター) 宮部 浩道 (総合大雄会病院)

訳者

青山 剛士 (米森病院) 石井 賢造 (福山市民病院) 石田 時也 (太田西ノ内病院)
 伊原 慎吾 (日本大学医学部附属板橋病院) 川上 大裕 (飯塚病院) 川副 友 (仙台医療センター)
 徳永 健太郎 (熊本大学病院) 林 実 (福井県立病院) 田邊 翔太 (松江赤十字病院)
 藤本 佳久 (聖マリアンナ医科大学) 文屋 尚史 (札幌医科大学) 牧 盾 (九州大学病院)
 盛寛 篤史 (高知医療センター) 安田 智嗣 (前原総合医療病院) 八幡 えり佳 (新潟大学医歯学総合病院)

(五十音順)

※米国集中治療医学会(SCCM)より、本ガイドラインの一部または全部を複製・転載することを固く禁じられています。発覚した場合はペナルティーが科せられることがあります。

95% CI, 0.61-0.72) は、敗血症バンドルのより良好な遵守と関連していることが示された (27)。対応能力改善の具体的な要素は、敗血症スクリーニングと数的指標を含むプログラムの存在ほど重要ではないと思われた。

敗血症スクリーニングツールは、敗血症の早期の同定のために設計され、手動または電子カルテ記録 (EHR) からの自動収集から成る。これらのツールの診断精度には大きなばらつきがあり、多くは予測値が不良であるが、一部のツールの使用はケアプロセスの改善と関連していた (28-31)。敗血症スクリーニングには systemic inflammatory response syndrome (SIRS)、バイタルサイン、感染症の徴候、quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) または Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)、National Early Warning Score (NEWS)、または Modified Early Warning Score (MEWS) (26, 32) など、様々な臨床変数およびツールが用いられる。機械学習はスクリーニングツールの正確性を向上させる可能性があり、入院関連敗血症を予測するための 7 件の研究からの 42,623 人の患者のメタアナリシスにおいて、受信動作曲線下面積 (SAUROC) (0.89; 95% CI, 0.86 – 0.92); 感度 (81%; 95% CI, 80 – 81)、および特異度 (72%; 95% CI, 72 – 72) は、SIRS (0.70)、MEWS (0.50)、および SOFA (0.78) などの従来のスクリーニングツールより機械学習の方が高かった (32)。

スクリーニングツールは、入院病棟、救急部門、または ICU (28-30, 32) など、様々な場所の患者を対象としうる。3 件の RCT を統合した解析では、積極的スクリーニングの死亡率改善効果は実証されなかった (RR, 0.90; 95% CI, 0.51 – 1.58) (33-35)。しかし、感度および特異度には大きなばらつきがあるものの敗血症スクリーニングツールは敗血症へのタイムリーな介入のために敗血症を早期に同定する重要な要素である。

標準作業手順書とは、特定の臨床状況に対する好ましい一連の対応を示したものである (36)。当初 Early Goal Directed Therapy として明記された敗血症の標準作業手順書は、敗血症治療バンドルを構成する、早期同定、乳酸、培養、抗生物質、輸液による標準的アプローチ (37) を含む「通常ケア」へと発展してきた。ある大規模研究で、州が義務付けた敗血症プロトコルの実施、コンプライアンスと死亡率の関連性が検討された。米国の 509 の病院への敗血症による入院 1,012,410 例を対象とした後ろ向きコホート研究では、ニューヨーク州の敗血症規制実施前 (27 カ月) と実施後 (30 カ月) の死亡率を検討し、他の 4 州の同時対照集団と比較した (38)。この比較中断時系列では、敗血症バンドルをうまく達成できるコンプライアンスの高い病院では死亡率が低かった。

医療資源が少ない国では、異なる影響が生じる可能性がある。サブサハラ・アフリカ (訳注: サハラ砂漠以南の地域) における 2 件の RCT のメタアナリシスでは、標準的治療による死亡率 (RR, 1.26; 95% CI, 1.00 – 1.58) が通常ケアと比較して高いことが明らかにされたが、他の 1 件の観察研究では低下していた (調整ハザード比 [HR]; 95% CI, 0.55 – 0.98) (39)。

推奨

2. 敗血症または敗血症性ショックの単一のスクリーニングツールとして、SIRS、NEWS、または MEWS と比較して qSOFA を使用しないよう推奨する。
強い推奨、中等度の質のエビデンス。

Kent Doi²⁷
Bin Du²⁸
Elisa Estenssoro²⁹
Ricard Ferrer³⁰
Charles Gomersall³¹
Carol Hodgson³²
Morten Hylander Møller³³
Theodore Iwashyna³⁴
Shevin Jacob³⁵
Ruth Kleinpell³⁶
Michael Klompas³⁷
Younsuck Koh³⁸
Anand Kumar³⁹
Arthur Kwizera⁴⁰
Suzana Lobo⁴¹
Henry Masur⁴²
Steven McGloughlin⁴³
Sangeeta Mehta⁴⁴
Yatin Mehta⁴⁵
Mervyn Mer⁴⁶
Mark Nunnally⁴⁷
Simon Oczkowski⁴⁸
Tiffany Osborn⁴⁹
Elizabeth Papathanassoglou⁵⁰
Anders Perner⁵¹
Michael Puskarich⁵²
Jason Roberts⁵³
William Schweickert⁵⁴
Maureen Seckel⁵⁵
Jonathan Sevransky⁵⁶
Charles L. Sprung⁵⁷
Tobias Welte⁵⁸
Janice Zimmerman⁵⁹
Mitchell Levy⁶⁰

この記事は、Critical Care Medicine (DOI) に同時に掲載されている: <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000005337> 集中治療医学 (DOI): <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>。著作権 {Society of Critical Care Medicine と European Society of Intensive Care Medicine} による 2021 年無断転載を禁止する。

表 1.

最新の推奨事項と前回 2016 年の推奨事項からの変更点

2021 年勧告	推奨事項の強さとエビデンスの質	2016 年勧告からの変更点
1. 病院および医療システムについて、急性疾患、ハイリスク患者に対する敗血症のスクリーニングおよび治療のための標準作業手順書を含む、敗血症への対応能力改善プログラムを用いることを推奨する。	強い 、中等度の質のエビデンス (スクリーニング用) 強い 、非常に低い質のエビデンス (標準作業手順書用)	ベストプラクティスステートメントから変更 「病院および病院システムは、急性疾患、高リスク患者に対する敗血症スクリーニングを含む敗血症の性能向上プログラムを有することを 推奨 する。」
2. 敗血症または敗血症性ショックの単一のスクリーニングツールとして、SIRS、NEWS、または MEWS と比較して qSOFA を使用しないよう推奨する。	強い 、中等度の質のエビデンス	新規
3. 敗血症が疑われる成人には、血中乳酸値を測定することを提案する。	弱い 、低い質のエビデンス	
初期蘇生	ベストプラクティスステートメント	
4. 敗血症と敗血症性ショックは医学的緊急事態であり、治療と蘇生を直ちに開始することを推奨する。		
5. 敗血症に惹起された低灌流状態からの蘇生には、最初の 3 時間以内に晶質液を最低 30ml/kg 投与することを提案する。	弱い 、低い質のエビデンス	強い推奨からのダウングレード 、低い質のエビデンス 「敗血症による低灌流に対する初期蘇生において、最初の 3 時間以内に少なくとも 30mL/kg の晶質液を静注することを推奨する。」
6. 敗血症や敗血症性ショックの成人に対する初期蘇生輸液負荷は、身体所見や静的な指標だけではなく動的な指標も参考にしていることを提案する。	弱い 、非常に低い質のエビデンス	
7. 敗血症または敗血症性ショックの成人で乳酸値が上昇している患者では、乳酸値を指標にしないよりも、指標にして正常化を図る蘇生治療をすることを提案する。	弱い 、低い質のエビデンス	
8. 敗血症性ショックの成人患者では、毛細血管再充満時間を他の灌流指標の補助に用いて蘇生を行うことを提案する。	弱い 、低い質のエビデンス	新規
平均動脈血圧	強い 、中等度の質のエビデンス	
9. 昇圧剤の投与を必要とする敗血症性ショックの成人患者では、初期の目標平均動脈圧 (MAP) として高い目標よりも 65mmHg を推奨する。		
集中治療入院	弱い 、低い質のエビデンス	
10. ICU 入室を必要とする敗血症または敗血症性ショックの成人については、6 時間以内に ICU 入室させることを提案する。		

2021 年勧告	推奨事項の強さとエビデンスの質	2016 年勧告からの変更点
<p>感染</p> <p>11. 敗血症または敗血症性ショックが疑われるが感染が証明されていない成人には、継続的な再評価と他疾患の検索を行い、他疾患が診断されるか強く疑われる場合には経験的抗生物質を中止することを推奨する。</p>	<p>ベストプラクティス ステートメント</p>	
<p>12. 敗血症性ショックの可能性のある、または敗血症の可能性が高い成人には、直ちに（理想的には認知から1時間以内に）抗生物質を投与することを推奨する。</p>	<p>強い、低い質のエビデンス（敗血症性ショック）</p> <p>強い、非常に低い質のエビデンス（ショックを伴わない敗血症）</p>	<p>前回勧告からの変更： 「静脈内抗菌薬の投与は、a) 敗血症性ショックと b) ショックを伴わない敗血症の両方について、認識後できるだけ早く、かつ1時間以内に開始することを推奨する。」 強い推奨、中等度の質のエビデンス</p>
<p>13. ショックを伴わない敗血症の可能性のある成人には、急性疾患の原因が感染性か非感染性かを迅速に評価することを推奨する。</p>	<p>ベストプラクティス ステートメント</p>	
<p>14. ショックを伴わない敗血症の可能性のある成人には、時間制限を設けて迅速検査を行い、感染の懸念が続く場合には、敗血症が最初に認識された時点から3時間以内に抗生物質を投与することを提案する。</p>	<p>弱い、非常に低い質のエビデンス</p>	<p>前回勧告からの変更： 「我々は、抗菌薬の静脈内投与は、a) 敗血症性ショックと b) ショックを伴わない敗血症の両方について、認識後できるだけ早く、1時間以内に開始すべきであると推奨する。」 強い推奨、中等度の質のエビデンス</p>
<p>15. 感染症の可能性が低くショックを伴わない成人には、抗生物質投与を延期し、注意深くモニタリングすることを提案する。</p>	<p>弱い、非常に低い質のエビデンス</p>	<p>前回勧告からの変更： 「抗菌薬の静脈内投与は、a) 敗血症性ショックと b) ショックを伴わない敗血症の両方について、認識後できるだけ早く、1時間以内に開始することを推奨する。」 強い推奨、中等度の質のエビデンス</p>
<p>16. 敗血症または敗血症性ショックが疑われる成人に対する抗菌薬の開始時期を決定するのに、臨床評価のみと比較して、プロカルシトニンと臨床評価を併用しないことを提案する。</p>	<p>弱い、非常に低い質のエビデンス</p>	
<p>17. MRSA のリスクが高い敗血症または敗血症性ショックの成人に対しては、MRSA カバーのない抗菌薬を使用するよりも MRSA カバーのある経験的抗菌薬を使用することを推奨する。</p>	<p>ベストプラクティス ステートメント</p>	<p>前回勧告からの変更： 「我々は、抗菌薬の静脈内投与は、a) 敗血症性ショックと b) ショックを伴わない敗血症の両方について、認識後できるだけ早く、1時間以内に開始すべきであると推奨する。」 強い推奨、中等度の質のエビデンス</p>

2021 年勧告	推奨事項の強さとエビデンスの質	2016 年勧告からの変更点
18. MRSA のリスクが低い敗血症または敗血症性ショックの成人に対して、MRSA カバーのない抗菌薬を使用する場合と比較して、MRSA カバーのある経験的抗菌薬を使用しないことを提案する。	<i>弱い</i> 、低い質のエビデンス	前回勧告からの変更： 「敗血症または敗血症性ショックを呈する患者には、可能性のあるすべての病原体（細菌性および潜在的に真菌性またはウイルス性のカバーを含む）をカバーするために、1 種類以上の抗菌薬による経験的広域スペクトル療法を推奨する。」 強い推奨 、中等度の質のエビデンス
19. 敗血症または敗血症性ショックで多剤耐性 (MDR) 菌のリスクが高い成人に対し、経験的治療としてグラム陰性菌をカバーし、1 種類以上のグラム陰性菌治療薬を含む 2 種類の抗菌薬を用いることを提案する。	<i>弱い</i> 、非常に低い質のエビデンス	
20. 敗血症または敗血症性ショックで多剤耐性菌のリスクが低い成人に対し、経験的治療としてグラム陰性菌治療薬 1 種類の使用と比べ、2 種類のグラム陰性菌治療薬を使用しないことを提案する。	<i>弱い</i> 、非常に低い質のエビデンス	
21. 敗血症または敗血症性ショックの成人については、原因病原体および感受性が判明したら、グラム陰性菌のダブルカバーを行わないことを提案する。	<i>弱い</i> 、非常に低い質のエビデンス	
22. 真菌感染のリスクが高い敗血症または敗血症性ショックの成人に対して、抗真菌療法を行わない場合よりも経験的抗真菌療法を行うことを提案する。	<i>弱い</i> 、低い質のエビデンス	前回勧告からの変更： 「敗血症または敗血症性ショックを呈する患者には、可能性のあるすべての病原体（細菌および潜在的に真菌またはウイルスのカバーを含む）をカバーするために、1 種類以上の抗菌薬による経験的広域スペクトル療法を推奨する。」 強い推奨 、中等度の質のエビデンス
23. 真菌感染のリスクが低い敗血症または敗血症性ショックの成人に対して、抗真菌療法の経験的使用をしないことを提案する。	<i>弱い</i> 、低い質のエビデンス	前回勧告からの変更： 「敗血症または敗血症性ショックを呈する患者には、可能性のあるすべての病原体（細菌および潜在的に真菌またはウイルスのカバーを含む）をカバーするため、1 種類以上の抗菌薬による経験的広域スペクトル療法を推奨する。」 強い推奨 、中等度の質のエビデンス
24. 抗ウイルス薬の使用について推奨はない。	推奨なし	
25. 敗血症または敗血症性ショックの成人に対して維持（最初のボラス投与後）のために従来のボラス注入よりも β ラクタムの長期注入を用いることを提案する。	<i>弱い</i> 、中等度の質のエビデンス	

2021 年勧告	推奨事項の強さとエビデンスの質	2016 年勧告からの変更点
26. 敗血症または敗血症性ショックの成人については、一般的な薬物動態 / 薬力学 (PK/PD) の原則および薬剤特性に基づいて抗菌薬の投与戦略を最適化することを推奨する。	ベストプラクティスステートメント	
27. 敗血症または敗血症性ショックの成人では、緊急の感染源コントロールが必要かどうかの解剖学的診断を、可能な限り迅速に同定または除外し、診断がなされたら医学的または物的に可能な限り早く必要な感染源コントロールの治療介入を行うことを推奨する。	ベストプラクティスステートメント	
28. 敗血症または敗血症性ショックの成人患者では、敗血症または敗血症性ショックの原因と考えられる血管内アクセスデバイスを、他の血管アクセスが確立された後に速やかに抜去することを推奨する。	ベストプラクティスステートメント	
29. 敗血症または敗血症性ショックの成人患者において、抗菌薬 de-escalation のための毎日の再評価を行わずに一定期間治療を行うのではなく、de-escalation できるか毎日評価することを提案する。	弱い, 非常に低い質のエビデンス	
30. 敗血症または敗血症性ショックの初期診断がなされ、適切な感染源コントロールを行なった成人では、抗菌薬投与期間を長くするよりも短くすることを提案する。	弱い, 非常に低い質のエビデンス	
31. 敗血症または敗血症性ショックの初期診断がなされ、適切な感染源コントロールが行われている成人では、最適な治療期間が不明であるため、抗菌薬の中止時期を決める際には、臨床評価だけでなく、臨床評価とプロカルシトニンを併用することを提案する。	弱い, 低い質のエビデンス	
血行動態管理	強い, 中等度の質のエビデンス	
32. 敗血症または敗血症性ショックの成人に対して、蘇生の第一選択輸液として晶質液を用いることを推奨する。	強い, 中等度の質のエビデンス	
33. 敗血症または敗血症性ショックの成人に対して、蘇生に生理食塩水よりも調整晶質液を用いることを提案する。	弱い, 低い質のエビデンス	弱い推奨からの変更, 低い質のエビデンス 「敗血症または敗血症性ショックの患者の輸液蘇生には、バランスのとれた晶質液または生理食塩水のいずれかを用いることを提案する。」
34. 敗血症または敗血症性ショックの成人に対して、大量の晶質液を投与された患者には晶質液のみを使用するよりもアルブミンを使用することを提案する。	弱い, 中等度の質のエビデンス	
35. 敗血症または敗血症性ショックの成人に対して、蘇生にスターチを使用しないことを推奨する。	強い, 質の高いエビデンス	

2021 年勧告	推奨事項の強さとエビデンスの質	2016 年勧告からの変更点
36. 敗血症および敗血症性ショックの成人に対して、蘇生にゼラチンを使用しないことを提案する。	弱い, 中等度の質のエビデンス	弱い推奨からのアップグレード、低い質のエビデンス 「敗血症または敗血症性ショックの患者を蘇生する際に、ゼラチンよりも晶質液を用いることを提案する。」
37. 敗血症性ショックの成人には、他の昇圧薬よりもノルエピネフリンを第一選択薬として使用することを推奨する。	強い, ドパミン: 高い質のエビデンス バソプレシン: 中等度の質のエビデンス エピネフリン: 低い質のエビデンス Selepressin: 低い質のエビデンス アンジオテンシンII: 非常に低い質のエビデンス	
38. 平均動脈圧 (MAP) 値が不十分なノルエピネフリン投与中の敗血症性ショックの成人に対しては、ノルエピネフリンの用量を増量する代わりにバソプレシンを追加することを提案する。	弱い, 中等度の質のエビデンス	
39. 敗血症性ショックの成人に対して、ノルエピネフリンとバソプレシンの投与にもかかわらず敗血症性ショックが遷延する場合には、エピネフリンの追加を提案する。	弱い, 低い質のエビデンス	
40. 敗血症性ショックの成人に対しては、テルリプレシンを使用しないことを提案する。	弱い, 低い質のエビデンス	
41. 血管内容量 (ポリリュームステータス) と動脈血圧が適切であるにも関わらず低灌流が持続している心機能障害を伴う敗血症性ショックの成人に対しては、ノルエピネフリンにドブタミンを追加するか、エピネフリンを単独で使用するかのいずれかを提案する。	弱い, 低い質のエビデンス	
42. 血管内容量 (ポリリュームステータス) と動脈血圧が適切であるにも関わらず低灌流が持続している心機能障害を伴う敗血症性ショックの成人に対しては、レボシメンタンを使用しないことを提案する。	弱い, 低い質のエビデンス	新規
43. 敗血症性ショックの成人については、資源が利用できるのであればできるだけ早く、非侵襲的モニタリングよりも動脈血圧の侵襲的モニタリングを用いることを提案する。	弱い, 非常に低い質のエビデンス	
44. 敗血症性ショックの成人については、中心静脈アクセスが確保されるまで昇圧剤投与を開始を遅らせるのではなく、末梢静脈から昇圧剤を開始して平均血圧 (MAP) を回復させることを提案する。	弱い, 非常に低いエビデンス	新規

2021 年勧告	推奨事項の強さとエビデンスの質	2016 年勧告からの変更点
<p>45. 敗血症および敗血症性ショックの患者で、初期蘇生後に依然として低灌流および体液量減少の徴候が認められる患者において、蘇生の最初の 24 時間における制限的輸液戦略と非制限的輸液戦略の使用に関する推奨を出すには、エビデンスが不十分である。</p>	<p>推奨なし</p>	<p>新規 「敗血症または敗血症性ショックの患者の輸液蘇生には、バランスのとれた晶質液または生理食塩水のいずれかを用いることを提案する。」 弱い推奨, 低い質のエビデンス 「敗血症または敗血症性ショックの患者を蘇生する際にゼラチンよりも晶質液を用いることを提案する。」 弱い推奨, 低い質のエビデンス</p>
<p>換気</p> <p>46. 成人敗血症患者に伴う低酸素性呼吸不全において、酸素目標値を制限することを推奨するにはエビデンスが不十分である。</p>	<p>推奨なし</p>	
<p>47. 敗血症により誘発された低酸素血症性呼吸不全の成人に対して、非侵襲的人工呼吸よりも高流量経鼻酸素療法の使用を提案する。</p>	<p>弱い, 低い質のエビデンス</p>	<p>新規</p>
<p>48. 敗血症により誘発された低酸素性呼吸不全の成人に対して、侵襲的人工呼吸と比較して非侵襲的人工呼吸の使用を推奨するにはエビデンスが不十分である。</p>	<p>推奨なし</p>	
<p>49. 敗血症により誘発された ARDS の成人に対して、高一回換気量戦略 (>10mL/kg) よりも低一回換気量戦略 (6mL/kg) を用いることを推奨する。</p>	<p>強い, 高い質のエビデンス</p>	
<p>50. 敗血症により誘発された重症 ARDS の成人に対しては、高いプラトー圧ではなく、上限目標をプラトー圧 30cm H₂O とすることを推奨する。</p>	<p>強い, 中等度の質のエビデンス</p>	
<p>51. 中等度から重度の敗血症により誘発された ARDS の成人において、低い PEEP よりも高い PEEP を用いることを提案する。</p>	<p>弱い, 中等度の質のエビデンス</p>	
<p>52. 敗血症に起因する (ARDS を伴わない) 呼吸不全の成人に対しては、高 1 回換気量と比較して低 1 回換気量の使用を提案する。</p>	<p>弱い, 低い質のエビデンス</p>	
<p>53. 敗血症に起因する中等度から重症の ARDS の成人に対しては、従来のリクルーメント手技の使用を提案する。</p>	<p>弱い, 中等度の質のエビデンス</p>	
<p>54. リクルーメント手技を行う場合は、PEEP の漸増法を使用しないことを推奨する。</p>	<p>強い, 中等度の質のエビデンス</p>	
<p>55. 敗血症に起因する中等度から重症の ARDS の成人に対しては、1 日 12 時間以上の腹臥位換気を行うことを推奨する。</p>	<p>強い, 中等度の質のエビデンス</p>	

2021 年勧告	推奨事項の強さとエビデンスの質	2016 年勧告からの変更点
56. 敗血症に起因する中等度から重症の ARDS の成人に対しては、神経菌遮断薬の持続注入よりも間欠的ボラス投与を行うことを提案する。	弱い, 中等度の質のエビデンス	
57. 敗血症に起因する重症 ARDS の成人に対しては、従来の人工呼吸が失敗した場合、インフラストラクチャーが整備されている経験豊富な施設で V-V ECMO を使用することを提案する。	弱い, 低い質のエビデンス	新規
補助療法		
58. 敗血症性ショックがあり、昇圧薬治療が必要な成人患者には、ステロイドの静脈内投与することを提案する。	弱い, 中等度の質のエビデンス	弱い推奨からのアップグレード、低い質のエビデンス 「十分な輸液蘇生と昇圧剤療法により血行動態の安定性を回復できる場合（初期蘇生の目標を参照）、敗血症性ショック患者の治療にヒドロコルチゾン静注を使用しないことを提案する。これが達成できない場合は、ヒドロコルチゾン 200mg/ 日の静注を提案する。」
59. 敗血症または敗血症性ショックの成人については、ポリミキシン B による血液灌流法を使用しないことを提案する。	弱い, 低い質のエビデンス	前回勧告からの変更： 「血液浄化技術の使用に関しては、推奨を行っていない。」
60. 他の血液浄化療法の使用について推奨を行うにはエビデンスが不十分である。	推奨なし	
61. 敗血症または敗血症性ショックの成人には、制限的（非制限ではなく）輸血戦略を用いることを推奨する。	強い, 中等度の質のエビデンス	
62. 敗血症または敗血症性ショックの成人に対して、免疫グロブリンの静脈内投与は行わないことを提案する。	弱い, 低い質のエビデンス	
63. 敗血症または敗血症性ショックの成人で、消化管（GI）出血の危険因子を有する場合は、ストレス潰瘍予防の使用を提案する。	弱い, 中等度の質のエビデンス	
64. 敗血症または敗血症性ショックの成人には、禁忌がない限り、薬物療法による VTE 予防を行うことを推奨する。	強い, 中等度の質のエビデンス	
65. 敗血症または敗血症性ショックの成人には、VTE 予防に未分画ヘパリン（UFH）よりも低分子ヘパリン（LMWH）を用いることを推奨する。	強い, 中等度の質のエビデンス	
66. 敗血症または敗血症性ショックの成人に対して、薬理的予防法単独と比べて、薬理的予防法に加えて機械的 VTE 予防法を用いないことを提案する。	弱い, 低い質のエビデンス	

2021 年勧告	推奨事項の強さとエビデンスの質	2016 年勧告からの変更点
67. 腎代替療法を必要とする AKI を合併した敗血症または敗血症性ショックの成人では、持続的または間欠的腎代替療法のいずれかを行うことを提案する。	弱い, 低い質のエビデンス	
68. 腎代替療法の決定的な適応がない敗血症または敗血症性ショックおよび AKI の成人では、腎代替療法を使用しないことを提案する。	弱い, 中等度の質のエビデンス	
69. 敗血症または敗血症性ショックの成人には、血糖値 180mg/dL (10mmol/L) からインスリン療法を開始することを推奨する。	強い, 中等度の質のエビデンス	
70. 敗血症または敗血症性ショックの成人に対しては、ビタミン C の静脈内投与を行わないことを提案する。	弱い, 低い質のエビデンス	新規
71. 敗血症性ショックおよび組織低灌流に起因する乳酸上昇によるアシデミアの成人に対して、血行動態の改善または血管作動薬必要量の減少目的に重炭酸ナトリウム投与しないことを提案する。	弱い, 低い質のエビデンス	
72. 敗血症性ショックに重症の代謝性アシデミア (pH \leq 7.2) および AKI (AKIN スコア 2 または 3) を合併した成人に対して、炭酸水素ナトリウムを使用することを提案する。	弱い, 低い質のエビデンス	
73. 経腸栄養が可能な敗血症または敗血症性ショックの成人患者については、経腸栄養の早期 (72 時間以内) 開始を提案する。	弱い, 非常に低い質のエビデンス	
長期予後や治療目標	ベストプラクティスステートメント	
74. 敗血症または敗血症性ショックの成人については、患者および家族とケアや予後の目標について話し合いをしないことに比べて、話し合うことを推奨する。		
75. 敗血症または敗血症性ショックの成人については、後期 (72 時間以降) より早期 (72 時間以内) からケア目標に取り組むことを提案する。	弱い, 低い質のエビデンス	
76. 敗血症や敗血症性ショックの成人に対しては、治療目標に関する話し合いを開始するタイミングなどの一定の基準に関して、推奨を出すだけの十分なエビデンスがない。	推奨なし	
77. 敗血症または敗血症性ショックのショックに対しては、患者および家族の症状と苦痛に対処するために、必要に応じて、緩和ケアの指針 (臨床医の判断に基づく緩和ケアのコンサルテーションを含むことがある) を、治療計画に組み込むことを推奨する。	ベストプラクティスステートメント	
78. 敗血症または敗血症性ショックの成人については、臨床医の判断に基づく緩和ケアのコンサルテーションに比べて、全患者に対してルーチンでの形式的な緩和ケアのコンサルテーションをしないことを提案する。	弱い, 低い質のエビデンス	

2021 年勧告	推奨事項の強さとエビデンスの質	2016 年勧告からの変更点
79. 敗血症または敗血症性ショックの成人生存者およびその家族に対してピアサポートグループへ紹介することを提案する。	弱い, 非常に低い質のエビデンス	
80. 敗血症または敗血症性ショックの成人に対して、ケアの移行時にきわめて重要な情報の引き継ぎプロセスを用いないよりも用いることを提案する。	弱い, 非常に低い質のエビデンス	
81. 敗血症または敗血症性ショックの成人に対して、従来の引き継ぎプロセスよりも他の特定の構造化された引き継ぎツールの使用を推奨する十分なエビデンスはない。	推奨なし	
82. 敗血症または敗血症性ショックの成人およびその家族に対して、経済的および社会的支援（住宅、栄養、財政、精神的支援を含む）のスクリーニングを実施し、これらのニーズを満たすために利用可能な場合は紹介することを推奨する。	ベストプラクティスステートメント	
83. 敗血症または敗血症性ショックの成人およびその家族に対して、退院前およびフォローアップ期間において、書面および口頭による敗血症教育（診断、治療、および ICU/ 敗血症後症候群）を行うことを提案する。	弱い, 非常に低い質のエビデンス	
84. 敗血症または敗血症性ショックの成人およびその家族に対して、退院計画が受け入れ可能で実行可能であることを保証するために、ICU 後および退院計画において意思決定の共有に参加する機会を臨床チームが提供することを推奨する。	ベストプラクティスステートメント	
85. 敗血症および敗血症性ショックの成人およびその家族に対して、通常のケアと比較して、重症患者の移動プログラムを用いることを提案する。	弱い, 非常に低いエビデンスの質	
86. 敗血症および敗血症性ショックの成人に対して、ICU 退室時および退院時の薬剤調整を推奨する。	ベストプラクティスステートメント	
87. 敗血症および敗血症性ショックの成人生存者とその家族に対して、書面及び口頭で、ICU 滞在中の情報、敗血症診断に関する情報、治療情報、敗血症後の一般的な障害に関する情報を退院要約に含めることを推奨する。	ベストプラクティスステートメント	
88. 新たな障害を発症した敗血症または敗血症性ショックの成人に対して、退院計画には、新たな後遺症および長期後遺症を支援および管理できる臨床医によるフォローアップを含めることを推奨する。	ベストプラクティスステートメント	

2021 年勧告	推奨事項の強さとエビデンスの質	2016 年勧告からの変更点
89. 敗血症および敗血症性ショックの成人に対して、ルーチンの退院後フォローアップと比較して、退院後早期のフォローアップに関して推奨を行うにはエビデンスが不十分である。	推奨なし	
90. 敗血症、敗血症性ショックの成人に対する早期認知療法に関する推奨事項を行うにはエビデンスが不十分である。	推奨なし	
91. 敗血症または敗血症性ショック後の成人生存者に対して、退院後の身体的、認知的、および情緒的問題の評価とフォローアップを推奨する。	ベストプラクティス ステートメント	
92. 敗血症または敗血症性ショック後の成人生存者に対して、重症病態後のフォローアップ・プログラムがあれば紹介することを提案する。	弱い, 非常に低い質 のエビデンス	
93. 敗血症または敗血症性ショックの成人生存者が人工呼吸器を 48 時間以上、または ICU 滞在が 72 時間を超えている場合は、病院後リハビリテーションプログラムへの紹介を提案する。	弱い, 非常に低い質 のエビデンス	

理論的根拠

qSOFA は、敗血症が判明しているか疑われる患者の死亡および ICU 滞在期間の延長を予測するために 3 つの変数を用いている :Glasgow Coma Score<15、呼吸数 ≥ 22 回 / 分、収縮期血圧 ≤ 100 mm Hg。これらの変数のいずれか 2 つの異常が同時に存在する場合、患者は qSOFA 陽性とみなされる。敗血症の定義に関する Third International Consensus Conference の推奨事項を裏付けるために用いたデータ解析では、感染が判明しているか疑われる患者の転帰不良の予測因子として qSOFA が同定されたが、スクリーニングツールとしての使用を支持する分析は行われなかった (5)。以来、多くの研究が敗血症のスクリーニングツールとしての qSOFA の使用の可能性を調査している (40-42)。その有用性については相反する結果が出ている。感染にともなう臓器機能不全の早期同定には、SIRS 4 項目のうち 2 つ満たすことを用いるよりも、qSOFA の方が特異度は高いが感度は低いことが研究により示されている (40-43)。SIRS も qSOFA も敗血症の理想的なスクリーニングツールではなく、ベッドサイドの臨床医はそれぞれの限界を理解

する必要がある。オリジナルの派生研究では、著者らは感染患者の 24% のみが qSOFA スコアが 2 または 3 であったが、これらの患者は転帰不良の 70% を占めていたことを示している (5)。National Early warning Score (NEWS) および Modified Early warning Score (MEWS) (44) と比較した場合にも同様の所見が認められている。医療資源の状況に関わらず qSOFA 陽性は、敗血症の可能性を臨床医に警告するが、qSOFA の感度が低いことを考慮して、委員会は、単独のスクリーニングツールとしての使用に反対する強い推奨を発表した。

推奨
3. 敗血症が疑われる成人には、血中乳酸値を測定することを提案する。 弱い推奨、低い質のエビデンス。

理論的根拠

感染が疑われた患者や敗血症の患者において乳酸血のレベルと死亡率の関連性は十分に確立されている (45, 46)。

その使用は現在、敗血症患者に対する SSC 1 時間バンドルの一部として推奨されており (47, 48)、乳酸値上昇は Sepsis-3 における敗血症性ショックの定義の一部である (49)。臨床的に敗血症が疑われるが確定診断されていない成人患者において、敗血症の有無をスクリーニングするために乳酸を用いることもできることが示唆されている。いくつかの研究で、この点についても乳酸の使用が評価されている (50-52)。

乳酸高値とするカットオフ値は 1.6 – 2.5 mmol/L の範囲であったが、診断上の特徴はカットオフ値にかかわらず類似していた。感度は 66% – 83%、特異度は 80% – 85% の範囲であった。3 件の研究による陽性および陰性の尤度比は、それぞれ 4.75 および 0.29 であった。複数の研究で、受診時の適時の乳酸測定と死亡率の低下との関連が示された；しかし、結果に一貫性はない (53)。要約すると、敗血症が疑われる患者において乳酸値が上昇しているのか正常値なのかは、敗血症の最終診断の可能性を有意に増減させる。しかしながら、乳酸値単独では、診断を確定または除外するのに十分な感度も特異度もない。乳酸検査は、医療資源が限られた多くの状況 (54-61) では容易に利用できない可能性がある。したがって、敗血症が疑われるが確定されていない患者において、敗血症の検査前確率を修正するための補助的検査としての血清乳酸値を使用する弱い推奨を発表した。

初期蘇生

推奨

4. 敗血症と敗血症性ショックは医学的緊急事態であり、治療と蘇生を直ちに開始することを**推奨する**。

ベストプラクティスステートメント。

5. 敗血症に惹起された低灌流状態からの蘇生には、最初の 3 時間以内に晶質液を最低 30ml/kg 投与することを**提案する**。

弱い推奨、低い質のエビデンス。

6. 敗血症や敗血症性ショックの成人に対する初期蘇生輸液負荷は、身体所見や静的な指標だけではなく動的な指標も参考にして行うことを**提案する**。

弱い推奨、非常に低品質のエビデンス。

備考：

動的パラメータには、一回拍出量 (SV)、一回拍出量変動 (SVV)、脈圧変動 (PPV)、または利用可能な場合は心エコー検査を用いた、受動的な下肢挙上または輸液ボラスに対する反応が含まれる。

7. 敗血症または敗血症性ショックの成人で乳酸値が上昇している患者では、乳酸値を指標にしないよりも、指標にして正常化を図る蘇生治療をすることを**提案する**。

弱い推奨、低い質のエビデンス。

備考：

急性期の蘇生中における乳酸値の上昇は臨床的背景および他の原因も考慮して解釈すべきである。

8. 敗血症性ショックの成人患者では、毛細血管再充満時間を他の灌流指標の補助に用いて蘇生を行うことを**提案する**。

弱い推奨、低い質のエビデンス。

理論的根拠

敗血症および敗血症性ショックでは、迅速で効果的な輸液蘇生は、敗血症によって生じている組織低灌流の是正のために極めて重要である。本ガイドラインの以前のバージョンでも、敗血症や敗血症性ショックを認識した場合には迅速に適切な蘇生を開始する、敗血症と診断されていなくても疑われる患者においても蘇生を開始する閾値を低くすることが推奨されている。この推奨は観察研究を参考にした最良の治療 (BPS: Best practice statement) とされており、この推奨を変更するに値する新規のデータはない。

SSC ガイドライン 2016 では、初期輸液蘇生において晶質液を最低 30mL/kg (理想体重) 投与することが推奨された。この輸液量は観察研究が参考にされている (62)。敗血症または敗血症性ショックの初期蘇生における輸液量を比較した前向き介入研究はない。敗血症または敗血症性ショックで救急外来を受診した成人を対象とした後方視的研究において、敗血症で最初の 3 時間以内に晶質液を 30mL/kg 投与できていない場合には、末期腎不全および心不全を含む併存疾患の有無にかかわらず、院内死亡率の上昇、低血圧の遅延および ICU 入室期間の延長に関連するとされる (63)。PROCESS trial(64)、ARISE trial(65) 及び PROMISE trial(66) で投与された無作為化前の平均輸液量は約 30mL/kg であり、この輸液量が日常診療でも用いられていることが示唆される (67)。

患者のほとんどで初期蘇生後も輸液投与が必要になるが、その際には体液貯留のリスクおよび輸液過剰に伴う潜在的な有害事象、特に人工呼吸器管理の長期化、急性腎障害 (AKI) の進行、死亡率の増加のリスクとの balan

スをとる必要がある。複雑な敗血症患者の管理を理解するための最も重要な原則の1つとして、最初に詳細にわたる評価を行い、かつ治療に対する反応性を繰り返し継続的に再評価することがある。蘇生の過剰や不足が生じないように、初期蘇生後の輸液管理は血管内容量と臓器灌流を慎重に評価した上で行う。脈拍、中心静脈圧(CVP)および収縮期血圧のみを volume status の指標とするのでは不十分である。動的指標は静的指標と比較して輸液反応性を予測する際に診断精度が高いことが示されている。動的指標には、受動的下肢挙上法による心拍出量(CO)の変化、輸液負荷による一回拍出量(SV)や収縮期血圧または脈圧の変化、機械的人工呼吸器装着下の胸腔内圧の変化によるSVの変化などが挙げられる。システムティックレビューおよびメタアナリシスによると、動的指標を参考にした輸液療法では、死亡率の減少(RR, 0.59; 95% CI, 0.42 ~ 0.83)、ICU入室期間の短縮(MD -1.16日; 95% CI, -1.97 ~ -0.36)、および人工呼吸期間の短縮(-2.98時間; 95% CI, -5.08 ~ -0.89)と関連していることを示している(3)。一方で、敗血症患者に対して輸液反応性を指標に用いた蘇生と標準的な蘇生を比較したところ死亡率に有意差は認められなかったと報告するメタアナリシスも存在する(68)。これらのデータのほとんどは高所得国での研究であり、リソースが限られた環境における最適な輸液蘇生の戦略や安全性の評価に関してのエビデンスはほとんど存在しない。ザンビアの敗血症と低血圧の患者を対象としたRCTによると、頸静脈圧、呼吸数、動脈血酸素飽和度のみを輸液負荷の指標とする初期蘇生プロトコルでは標準治療と比較して、最初の6時間の輸液量増加(中央値3.5 L[IQR, 2.7-4.0] vs 2.0 L[IQR, 1.0-2.5])と院内死亡率の悪化(48.1% vs 33%)と関連した(69)。

初期輸液蘇生が最初の30mL/kgを超えて必要な場合には、臨床医はSVおよび/またはCOを指標にしながら輸液のボラス投与を少量ずつ繰り返し行うことができる。心臓手術後の患者では、輸液チャレンジにおいて4mL/kgは1~3mL/kgの輸液負荷と比較してCO測定による輸液反応性の評価精度が向上した(70)。医療資源が限られておりCOやSVの測定ができない場合には、受動的下肢挙上を60~90秒間することで脈圧が15%以上上昇するかどうかで輸液反応性の評価をすることができる(71, 72)。

血中乳酸値は組織の低酸素と機能不全の重要なバイオマーカーであるが、組織灌流の直接的な指標ではない

(73)。直近の敗血症性ショックの定義にも乳酸値の上昇が含まれており、難治性低血圧によって生じる細胞性ストレスを示す指標とされている(1)。これらのガイドラインの以前のバージョンでは、敗血症と敗血症性ショックの初期段階における蘇生指標として乳酸値を使用することが提案されているが、これは目標指向型治療に関する先行研究、および標準治療や中心静脈血酸素飽和度を上昇させるという戦略と血中乳酸値の低下を目標とした戦略を比較した複数の研究のメタアナリシスに基づいている(74, 75)。ガイドライン委員会は、敗血症性ショック患者のすべてにおいて血中乳酸値を正常にすることは不可能であることを認識しているが、これらの研究は乳酸値の正常化に向けた蘇生戦略を支持している。血中乳酸値は、臨床的背景と乳酸値上昇をきたしうる他の原因も考慮して解釈するべきである。敗血症のスクリーニングの際と同様に、医療資源が限られた環境では乳酸値の測定ができない場合がある。

高度な血行動態モニタリングが利用できない場合、臓器灌流の代替指標が輸液負荷の有効性と安全性を評価するのに役立つ可能性がある。組織灌流の再現性のある指標として、四肢の温度、皮膚の網状皮疹、毛細血管再充填時間(CRT)が検証されている(76, 77)。ANDROMEDA-SHOCK trialでは、敗血症性ショックの最初の8時間におけるCRT正常化を目標とした蘇生戦略と、乳酸値の正常化または2時間ごとに20%の減少を目標とした蘇生戦略の有効性が比較された(58)。3日目にSOFAスコアで評価した臓器障害はCRT群で有意に少なかった(平均SOFAスコア5.6 [SD 4.3] 対6.6 [SD 4.7]; $p = 0.045$)。28日目における死亡率はCRT群で34.9%、乳酸群で43.4%であり、統計学的な有意差は認めなかった(HR, 0.75; 95% CI, 0.55-1.02)。死亡率をアウトカムにした有効性は示されなかったものの、蘇生中にCRTを活用することは生理学的に妥当であり、簡便に施行でき、非侵襲的で、コストもかからない。しかし、CRTを指標にする戦略は、特に重症患者管理のための医療資源が限られている場合、早期に輸液過剰を予測または認識するために、注意深く、頻回に、包括的な患者評価することと共に行うべきである。また、患者に関連する病態生理または病理学的過程も考慮した上で管理するべきである(69, 78)。

平均動脈圧

推奨

9. 昇圧剤の投与を必要とする敗血症性ショックの成人患者では、初期の目標平均動脈圧 (MAP) として高い目標よりも 65mmHg を**推奨する**。

強い推奨、中等度の質のエビデンス。

理論的根拠

平均動脈圧は全身臓器の平均灌流圧を規定する主要因子であり、心拍出量と静脈灌流の主な駆動源である。平均動脈圧を上昇させると多くの場合、組織への血流が増えて組織灌流が増加する。脳や腎臓といった局所灌流の自動調節能を有する臓器もあるが、平均動脈圧が一般的に約 60mmHg とされる閾値以下に低下すると直線的に臓器灌流が減少するようになる (79)。これまでの SSC ガイドラインでは、初期蘇生における目標平均動脈圧として 65mmHg 以上を推奨してきた。この推奨は敗血症性ショック患者に昇圧剤を使用して目標平均動脈圧を 65 - 70 mmHg と 80 - 85 mmHg に維持して比較した RCT に主に基づいている (80)。この研究では死亡率に差はなかった。高血圧既往のあるサブグループにおいては、高値グループで腎代替療法 (RRT) の必要性が絶対リスク減少率 10.5% と低下した。しかし、高値グループは心房細動のリスクとも関連していた。本研究の限界は、両群で平均動脈圧が目標範囲を超えていたことである。このテーマに関する RCT2つのメタアナリシスでは、目標平均動脈圧を高く維持しても敗血症性ショック患者の生存率は改善しなかった (RR, 1.05; 95% CI, 0.90-1.23) (81)。

最近の RCT で、65 歳以上の敗血症性ショック患者を対象に " 低めの血圧を許容する群 " (平均動脈圧 60 ~ 65mmHg) と " 通常ケア群 " (担当医が平均動脈圧目標を設定して血管作動薬を用いて管理する) がプロトコルと平均動脈圧目標を順守した上で比較検討された (82, 83)。本研究の平均動脈圧は、介入群で平均 66.7mmHg、通常ケア群では平均 72.6mmHg であった。計 2,463 症例の解析において、介入群で血管作動薬の投与期間とノルエピネフリンで概算された投与量は有意に少なかった。90 日死亡率に関しては " 低めの血圧を許容する群 " (平均動脈圧 60 ~ 65mmHg) と " 通常ケア群 " で有意差はな

かった (41.0% 対 43.8%)。

このように目標平均動脈圧を高くすることによる有益性は示されておらず、高齢者では目標平均動脈圧が 60 ~ 65mmHg であっても有害性が示されていないことから、当ガイドラインでは初期蘇生で昇圧剤の投与を必要とする敗血症性ショック患者では目標平均動脈圧として 65mmHg を推奨する。

集中治療室への入室

推奨

10. ICU 入室を必要とする敗血症または敗血症性ショックの成人については、6 時間以内に ICU に入室させることを**提案する**。

弱い推奨、低い質のエビデンス。

理論的根拠

重症患者の転帰は、最適な環境で早期に集中治療を実践できるかどうかによって大きく異なる。敗血症の診断は典型的には ICU ではなく救急 (ED) や病棟でなされる。救急外来から ICU への入室が遅れると、敗血症バンドル順守率の低下、死亡率の増加、人工呼吸器使用期間や ICU 滞在期間、入院期間の延長と関連する (84)。ICU 入室までの所要時間と転帰に関して観察研究やデータベースから得られたデータがある。

ICU 入室患者 401 例を対象とした観察研究では、救急外来から ICU への搬送が 1 時間遅れるごとに ICU での死亡率が 1.5% 上昇した (85)。重症患者 14,788 例を対象としたオランダの後ろ向き観察研究では、救急外来から ICU 入室までの時間四分位数が高い場合では (2.4-3.7 hr および > 3.7 hr)、最も低い場合 (< 1.2hr) と比較して院内死亡率が高くなることが示された (86)。重症度で調整した後の解析では、重症患者においては救急外来から ICU 入室までの時間が 2.4 hr を超えると院内死亡率の上昇と関連していた (OR 1.20[95% CI, 1.03-1.39])。敗血症などの個々の疾患ごとの解析は行われなかった。

また別の研究では、アメリカの ICU120 カ所に入院した救急患者 50,322 例で評価された (87)。救急外来の滞在時間が 6 時間を超えると死亡率が上昇していた (17% 対 12.9%, $p < 0.001$)。院内生存患者において、ICU 入室が遅れると入院期間が延長し、死亡率が上昇し、人工呼

吸器使用や中心静脈カテーテル留置となる割合が増加していた。同様にイギリスの48施設12,380例を対象とした研究では、ICU入室が遅れた場合には90日死亡率が上昇し、病態の悪化がさらに進行したことが示されている(88)。

既存のデータからは重症患者をICUへ早期に入室させることによって転帰が改善する可能性が示唆される。また、患者満足度、安全性、治療経過、スタッフのモラルが向上したとするエビデンスもある(89)。このように敗血症重症患者の治療はICUで行うことが望ましいと考えられるが、何らかの理由で早期のICU入室が困難な場合もある。特に低～中所得国(LMIC)ではICUベッドの数が限られている現状がある。こういった場合においても、治療の場がどこであろうと、定期的な診察や評価、適切な治療が遅延なく行われるべきである。

感染

感染の診断

推奨

- 敗血症または敗血症性ショックが疑われるが感染が証明されていない成人には、継続的な再評価と他疾患の検索を行い、他疾患が診断されるか強く疑われる場合には経験的抗生物質を中止することを**推奨する**。

ベストプラクティスステートメント。

理論的根拠

以前のガイドラインでは、時間的に可能であれば抗生物質開始前に感染源に対する全てのスクリーニング検査を実施することの重要性を強調した(12, 13)。Best practice statementとして、敗血症および敗血症性ショックが疑われる患者において、抗生物質開始が大幅に遅れない範囲(45分未満)で抗生物質開始前に適切な培養検査(血液を含む)を行うことを推奨していた。この推奨は本ガイドラインでも同様である。

敗血症の徴候や症状は非特異的であり、しばしば複数の他疾患と類似する(90-92)。敗血症を診断するための検査に「ゴールドスタンダード」はないため、臓器不全を呈する患者において敗血症のみを鑑別診断とするこ

とはできない。実際、最初に敗血症と診断された患者の3分1以上が非感染性の疾患であったと報告されている(90, 93, 94)。患者の臨床経過は入院後に大きく変化し、敗血症と診断される可能性が高くも低くもなるため、他疾患の可能性を判断するためには患者を継続的に評価していくことが必要である。このような不確実性の中で、抗生物質の変更や中止が「適切」であるかどうかを判断していくことは、非常に難しい課題である。

もう一つの大きな課題は、医療従事者が入れ替わり立ち替わり勤務する中で、患者が毎日抗生物質を投与されているという事実に注目するよう、注意喚起を促すシステムを導入することである。自動停止措置、機械的通知、チェックリストなど再評価を促すシステムは理論的には有用と思われる。しかしながら、医療従事者の受容性や、背景にある根拠を考えないまま電子カルテのチェックリストを埋め、通知を反射的に承認してしまうといった欠点も存在する(95)。

この重要な課題を評価した直接的または間接的なエビデンスは確認できなかった。非感染性疾患(または抗生物質が有益でない感染性疾患)が証明されるか強く疑われる場合に、抗生物質を中止することが臨床医には強く求められるが、このような状況は必ずしも明確に判断できるわけではない。患者の継続的な再評価を行い、抗生物質が必要な患者には抗生物質を投与し、必要のない患者には抗生物質を投与しないよう治療を最適化していく必要がある。

抗生物質投与までの時間

推奨

- 敗血症性ショックの可能性がある、または敗血症の可能性が高い成人には、直ちに(理想的には認知から1時間以内に)抗生物質を投与することを**推奨する**。

強い推奨、低い質のエビデンス(敗血症性ショック)。
強い推奨、非常に低い質のエビデンス(ショックを伴わない敗血症)。

13. ショックを伴わない敗血症の可能性がある成人には、急性疾患の原因が感染性か非感染性かを迅速に評価することを**推奨する**。

ベストプラクティスステートメント

備考：

迅速な評価には、病歴および臨床検査、感染性・非感染性両方の病因に対する検査、および敗血症に類似した急性疾患に対する緊急治療が含まれる。

この評価を可能な限り患者来院から3時間以内に行い、患者の受診理由が感染性疾患である可能性を判断し、敗血症の可能性が高い場合には、迅速な抗生物質投与を行うべきである。

14. ショックを伴わない敗血症の可能性がある成人には、時間制限を設けて迅速検査を行い、感染の懸念が続く場合には、敗血症が最初に認識された時点から3時間以内に抗生物質を投与することを**提案する**。

弱い推奨、非常に低い質のエビデンス。

15. 感染症の可能性が低くショックを伴わない成人には、抗生物質投与を延期し、注意深くモニタリングすることを**提案する**。

弱い推奨、非常に低い質のエビデンス。

理論的根拠

適切な抗生物質の早期投与は、敗血症患者の死亡率を低下させる最も効果的な介入の一つである(96-98)。したがって、敗血症または敗血症性ショックの患者に対する抗生物質投与は緊急事態として扱わなければならない。しかしながら、早期の抗生物質投与は、感染症のない患者に対して不必要な抗生物質を投与してしまうという潜在的な害とバランスをとっていく必要がある(99, 100)。この害には、アレルギー反応や過敏症、腎障害、血小板減少、Clostridioides difficile 感染、抗生物質耐性といった様々な有害事象が含まれる(101-106)。敗血症は分かりにくい症状を呈することもあれば、最初は敗血症と思われた症状が後に非感染性疾患によるものであると判明することもあり、敗血症を正確に診断することは困難である(90, 93, 107, 108)。敗血症が疑われる患者においては、感染の可能性と疾患の重症度を評価し、抗生物質の必要性和緊急性を判断していくべきである(99, 100)。

抗生物質の早期投与による死亡率低下は敗血症性ショックの患者において最も強く現れる。敗血症性ショックでは抗生物質投与までの時間と死亡率に強い

相関を認めるが、ショックのない敗血症では相関が弱いことが報告されている(98, 109, 110)。ニューヨークの149病院で治療を受けた49,331例の研究では、救急外来到着から抗生物質投与までの時間が1時間増えるごとに、院内死亡のオッズが1.04増加した($P < 0.001$ 、昇圧薬を投与された患者におけるオッズは1.07(95% CI 1.05-1.09)、昇圧薬を投与されなかった患者におけるオッズは1.01(95% CI 0.99-1.04)であった)(98)。Kaiser Permanente Northern Californiaで治療を受けた35,000例を対象とした研究では、救急外来到着から抗生物質投与までの時間が1時間増えるごとに、院内死亡のオッズが1.09上昇した(重症敗血症[乳酸値 ≥ 2 、1回以上の低血圧、非侵襲的または侵襲的人工呼吸、臓器不全]のオッズは1.07、敗血症性ショックのオッズは1.14)。これは、重症敗血症における0.4%の絶対死亡率上昇、敗血症性ショックにおける1.8%の絶対死亡率上昇に相当する(110)。最後に、ユタ州の4病院で治療を受けた10,811例を対象とした研究では、救急外来到着から抗生物質投与までの時間が1時間増えるごとに、院内死亡のオッズが1.16上昇、1年死亡のオッズが1.10上昇した(低血圧あり1.13、低血圧なし1.09)(111)。一方で、抗生物質投与時期と死亡率との関連を認めなかった研究も存在する(112-117)。上述の研究はすべて観察研究であり、サンプルサイズが不足していること、リスク調整が不十分であること、抗生物質投与の大きな遅れと小さな遅れの影響を一緒にしていること、また研究デザインの問題からバイアスリスクがあることに注意が必要である(118)。

ショックを伴わない敗血症患者では、発症から数時間以内の抗生物質投与時間と死亡率の関連に一貫性はない(98, 110)。2つのRCTが発表されている(119, 120)が、1つは抗生物質投与までの時間の群間差を達成できず(120)、もう1つは抗生物質投与までの時間(中央値)に90分の差があったにも関わらず死亡率に有意差を認めなかった(119)。しかしながら、病院到着や敗血症認識から3~5時間を超えると死亡率が上昇する可能性を示唆している観察研究も存在する(98, 111, 119, 120)。したがって、ショックを伴わない敗血症の可能性のある患者には、敗血症の可能性が高いと判断された時点で即座に、また敗血症の懸念が残っている場合は最初に疑われてから3時間以内に抗生物質を投与することを提案する。

全体として、敗血症性ショックでは死亡リスクが高く、

抗生物質投与時期と死亡率が強く関連していることから、本ガイドラインでは敗血症性ショックの可能性のあるすべての患者に対して、抗生物質を直ちに（1時間以内に）投与するよう強く推奨する。また、敗血症が確認された患者やその可能性が高い患者に対しては、抗生物質を直ちに投与することを推奨する（**図1**）。ショックを伴わない敗血症の可能性のある患者に対しては、3時間以内に感染性・非感染性の病因を迅速に評価し、抗生物質を投与すべきか、注意深く観察しながら抗生物質投与を延期すべきかを決定することを推奨する。

医療資源が限られた環境での限定的なデータからも、敗血症や敗血症性ショックの患者に抗生物質を適時投与することは有益で、実用的であることが示唆されている（121-126）。しかし、このような環境における広域抗生物質の入手のしやすさは様々である（54, 55, 57, 59, 61）。検体検査、感染症の迅速診断、画像検査などの利便性や所要時間も地域や環境によって大きく異なる。感染性・非感染性の病因を迅速に評価できるかどうかは、医療環境によって異なるが、そのような環境においても敗血症および敗血症性ショックに対する抗生物質使用に関する推奨は一致している（123）。

抗生物質を開始するバイオマーカー

推奨

16. 敗血症または敗血症性ショックが疑われる成人に対する抗菌薬の開始時期を決定するのに、臨床評価のみと比較して、プロカルシトニンと臨床評価を併用しないことを提案する。

弱い推奨、非常に低い質のエビデンス。

理論的根拠

プロカルシトニンは健常状態では検出されないが、炎症性刺激、特に細菌感染に反応して急速に上昇する（127）。理論的には、プロカルシトニン値と臨床評価の組み合わせは重篤な細菌感染症の診断を容易にし、抗生物質の早期開始を促す可能性がある。30研究（3244例）のメタアナリシスにおいて、重症患者の敗血症に対するプロカルシトニンの感度は77%、特異度は79%であった（128）。

プロカルシトニンを用いた抗生物質開始プロトコルと通常治療を比較した3つのRCTを同定した（129-131）。この3つのRCTのメタアナリシス（ICU患者1769例）では、短期死亡率（RR 0.99; 95%CI, 0.86 ~ 1.15）、ICU滞在期間（MD 0.19日; 95%CI, -0.98 ~ 1.36）、入院期間（MD 7.00日; 95%CI, -26.24 ~ 12.24）に有意差は認められなかった。

いずれの試験でも、長期死亡率、再入院率、無病日数は報告されておらず、プロカルシトニン使用のコストに

関する研究もなかった。全体として望ましくない効果についての知見は不足しており、エビデンスの質は非常に低かった。市中肺炎に関するガイドラインでは、プロカルシトニン値に関わらず抗生物質投与を開始することを推奨している（132）。

明らかな効果はなく、コストは不明であり、LMICsを含むいくつかの環境では入手困難であることから、本ガイドラインでは、抗生物質開始の指針として臨床評価にプロカルシトニンを加えて使用しないことを提案する。

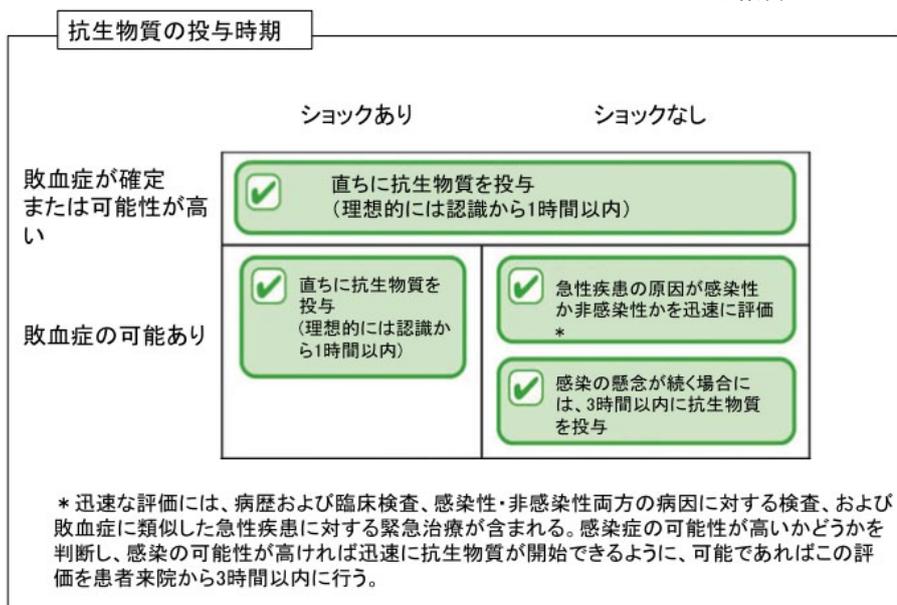


図 1. 抗生物質投与のタイミングに関する推奨事項

抗菌薬の選択

推奨

17. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) のリスクが高い敗血症または敗血症性ショックの成人には、MRSA をカバーしない抗菌薬を使用するよりも MRSA をカバーする経験的抗菌薬を使用することを**推奨する**。

ベストプラクティスステートメント。

18. MRSA のリスクが低い敗血症または敗血症性ショックの成人に対して、MRSA カバーのない抗菌薬を使用する場合と比較して、MRSA カバーのある経験的抗菌薬を使用しないことを**提案する**。

弱い推奨、低い質のエビデンス。

理論的根拠

敗血症および敗血症性ショックの経験的治療に抗 MRSA 薬を含めるかどうかの決定は、(a) 感染が MRSA によって引き起こされる可能性、(b) MRSA 感染だった場合に MRSA 治療を差し控えたことに伴う危害のリスク、(c) MRSA 感染でない患者における MRSA 治療に伴う有害事象のリスク、に依存する。

MRSA は重症患者において培養陽性となる感染症の約 5% を占め (133)、一部の報告 (134, 135) によると減少傾向かもしれない。しかし MRSA の発生率は地域によって異なり (西ヨーロッパの 2% 以下から北米の 10% までの範囲)、患者関連の特徴によっても異なる (133, 136, 137)。MRSA の患者関連危険因子には、MRSA 感染またはコロニー形成の既往、最近の静注抗菌薬使用、繰り返す皮膚感染や慢性創傷の既往、侵襲的デバイスの存在、血液透析、最近の入院および疾患の重症度 (136, 138-142) などがある。

経験的治療に MRSA 治療を含めることの影響については様々な観察結果がある。MRSA 感染が確認されている患者に焦点を当てた研究もあれば、診断未確定患者における MRSA 治療の影響を評価する研究もある。

MRSA 感染が確認された患者の中には、抗菌薬投与の 24 - 48 時間以上の遅れが死亡率の上昇と関連しているとする研究がある (143-147) 一方、関連していないとする研究もある (148-154)。肺炎や敗血症を伴う診断未確定患者において、MRSA に対して抗菌活性のある

薬剤を含んだ広域スペクトラムの治療が死亡率上昇と関連があり、特に非 MRSA 感染例において顕著であった (137, 151, 155, 156)。不必要な MRSA 治療に関連する望ましくない効果は、鼻孔または気管支肺胞洗浄 (BAL) MRSA PCR 陰性患者における MRSA 治療の早期中止とより良い転帰との関連を示した研究 (157-159) によって示されている。

MRSA 感染患者では MRSA を治療しないと有害かもしれないが、MRSA 感染のない患者に不必要な MRSA 治療を行うことも有害かもしれない。MRSA 治療を差し控えるための鼻腔スワブ検査の評価を含む RCT データが明らかになり、MRSA の迅速診断ツールと臨床予測ルールに関する研究が必要である。

推奨

19. 敗血症または敗血症性ショックで多剤耐性 (MDR) 菌のリスクが高い成人に対し、経験的治療としてグラム陰性菌をカバーし、1 種類以上のグラム陰性菌治療薬を含む 2 種類の抗菌薬を用いることを**提案する**。

弱い推奨、非常に低い質のエビデンス。

20. 敗血症または敗血症性ショックで多剤耐性菌のリスクが低い成人に対し、経験的治療としてグラム陰性菌治療薬 1 種類の使用と比べ、2 種類のグラム陰性菌治療薬を使用しないことを**提案する**。

弱い推奨、非常に低い質のエビデンス。

21. 敗血症または敗血症性ショックの成人については、原因病原体および感受性が判明したら、グラム陰性菌のダブルカバーを行わないことを**提案する**。

弱い推奨、非常に低い質のエビデンス。

理論的根拠

世界の多くの地域で多剤耐性菌の頻度が増加していること、積極的治療の遅れと転帰不良との関連性を考慮すると、経験的治療として原因生物に対して有効な薬剤を少なくとも 1 種類含めるため、初期に多剤併用療法を行うことがしばしば必要となる (12, 13)。原因生物と感受性が判明する前の経験的治療段階では、抗菌薬の最適選択は地域の耐性菌保有率、耐性菌に対する患者リスク、疾患重症度に依存する。最適治療 / 標的治療段階では、一旦原因物質と感受性が判明すれば、高度耐性菌でない

限りはグラム陰性菌のダブルカバーが引き続き必要なことは稀である。

このことは10件のRCTのメタアナリシスを用いた最近の系統的レビューで明らかにされており、重症敗血症や敗血症性ショックの成人ICU患者において、疾患の重症度を考慮に入れた場合でも、経験的単剤療法と組み合わせ療法との間で死亡率やその他患者にとって重要な転帰に差は認められなかった(160)。メタアナリシスに含まれた最大規模のRCT(耐性菌割合の低い状況下でのモキシフロキサシンとメロペネム併用療法対メロペネム単剤の比較)の結果は、メタアナリシスの知見と一致していた(161)。

患者背景、感染源、原因菌、抗菌薬耐性などの臨床的不均質を考慮すると、1種類以上のグラム陰性菌に対する経験的治療のために複数のグラム陰性菌治療薬を使用するかどうかは議論がある。

地域における敗血症原因菌の耐性パターンに関する情報は経験的治療を選択するために不可欠である。そのため敗血症または敗血症性ショックの患者全てにグラム陰性菌のダブルカバーを行うという推奨はしないが、患者の多剤耐性菌のリスクに基づいてダブルカバーを行うことを推奨とした。これを決める因子は次のものがある：前年内の耐性菌の感染またはコロニー形成があった場合、地域における耐性菌の有病率、院内/医療関連感染(市中感染に対して)、90日以内の広域抗菌薬使用、選択的消化管除染(SDD)の併用、90日前以内の流行地域への旅行(<https://resistancemap.cddep.org/>参照)、90日前以内の海外入院(162-164)。最適治療/標的治療段階では、原因菌と感受性が分かれば、安全で有効な治療選択肢が証明されていない高度耐性菌への罹患患者を除いて、グラム陰性菌のダブルカバー継続は必要ない。

全体的なエビデンスの質は非常に低く、抗菌薬の直接コストは複数薬剤のルーチン使用で増加する可能性がある。これは特に資源に制限のある環境で影響を与える可能性がある。

一般に、多剤耐性菌のリスクが高い患者では、適切な抗菌薬カバーの可能性を高めるために経験的治療として2種類のグラム陰性菌治療薬を使用することを提案し、一方で多剤耐性菌のリスクが低い患者では、2種類の薬剤を使用する明らかな利点がなく、直接毒性、Clostridioides difficile 感染症および耐性の発現を含む抗菌薬関連の望ましくない作用リスクがあるため、経験的治療に1種類の薬剤を使用することを提案する(165)。

重篤な疾患、特に敗血症性ショックを伴う耐性菌のリスクが高い患者では、グラム陰性桿菌の経験的ダブルカバーが最も重要である。

抗真菌療法

推奨

22. 真菌感染のリスクが高い敗血症または敗血症性ショックの成人に対して、抗真菌療法を行わない場合よりも経験的抗真菌療法を行うことを**提案する**。

弱い推奨、低い質のエビデンス。

23. 真菌感染のリスクが低い敗血症または敗血症性ショックの成人に対して、抗真菌療法の経験的使用を**しないことを提案する**。

弱い推奨、低い質のエビデンス。

理論的根拠

真菌による敗血症および敗血症性ショックはICUで最も一般的に観察され、予後不良と関連している(166~170)。一部の観察研究では、適切な経験的抗真菌薬療法を迅速に開始することで死亡率が低下する可能性が示唆されたが、これらの研究は抗真菌薬療法と転帰との因果関係を証明するものではなく、治療タイミングも明らかにされておらず、この関連を示すことができなかった研究もある(167、171-173)。

成人重症患者における経験的抗真菌療法実施と非実施を比較したメタ解析によると、短期死亡率に差は認められなかった。最も大規模で最新のRCT-EMPIRICUSでも、経験的抗真菌療法(ミカファンギン)を受けた患者とプラセボ患者との間に転帰の差は認められなかった(174)。エビデンスの全体的な質は低く、経験的抗真菌治療はコスト増加と関連している可能性がある。

敗血症または敗血症性ショックの患者は経験的抗真菌薬が有効でないことがあるが、真菌感染の特定の危険因子を有する一部の患者、例えば、発熱性好中球減少症で4-7日間の広域スペクトル抗菌薬治療後も解熱しない患者は、真菌症に罹患するリスクが上昇している(表2)(175, 176)。他の免疫抑制集団に対するカンジダ敗血症または敗血症性ショックのリスクは、疾患特異性および治療特異性が高い。重要なこととして、経験的抗真菌療法を開始するかどうかの意思決定は、真菌感染症の地域的疫学、危険因子の種類と数に依存する。

したがって、真菌感染リスクの高い患者には経験的抗真菌療法を用いることを推奨する一方で、リスクが低い場合にはこれを行わないことを推奨する。経験的治療のための抗真菌薬の選択は、宿主因子、以前のコロニー形成および感染、予防的または治療的抗真菌療法への暴露、併存疾患および薬物毒性と薬物相互作用など複数の問題に影響される。

抗ウイルス療法

推奨
24. 抗ウイルス薬の使用について推奨はない。

理論的根拠

ウイルス感染症はヒトにおける広範な病原体および疾患を包含するが、流行/パンデミックなどの特定の臨床状況を除き、敗血症の最初の原因となることはまれである。最近の大規模な国際的有病率研究では、ウイルス感染は4%未満だった(133)。

歴史的にはインフルエンザがウイルス性敗血症の主な原因の1つであった。しかし、細菌性肺炎の同時感染とは対照的に、ウイルスの一次感染が臓器機能不全の原因である程度は不明である(219-222)。さらに最近ではSARS-CoV-2(COVID-19を引き起こす)が感染および敗血症の多くの原因となっている(223)。SARS-CoV-2によるパンデミックが進行中で、この病態の理解は非常に急速に変化している(224)。

インフルエンザ関連肺炎患者の死亡率に対するノイラミニダーゼ阻害薬の全般的な効果はないようだが、初期に投与した場合は効果があるかもしれない(225)。インフルエンザやSARS CoV-2を含む特異的抗ウイルス療法に関する詳細な情報についてはそれぞれの診療ガイドライン(226-228)を参照のこと。

好中球減少症、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症、血液悪性腫瘍、造血幹細胞移植や固形臓器移植の患者などの免疫不全患者はウイルス感染症に特に脆弱である；これらの患者では単純ヘルペスウイルス、EBウイルス、サイトメガロウイルス、およびアデノウイルスなどの呼吸器ウイルスが重度の疾患を引き起こす可能性がある(229)。熱帯・亜熱帯地域ではデング熱、エボラ、ラッサ、

表 2. 真菌感染の危険因子例

カンジダ性敗血症の危険因子
複数部位におけるカンジダコロニー形成(177-179)
血清β-D-グルカンなどのマーカー(177)
好中球減少症(180, 181)
免疫抑制(173, 180, 181)
重症度(APACHEスコア高値)(182, 183)
ICUへの長期滞在(183)
中心静脈カテーテル及びその他の血管内留置器具(168, 180, 181, 184)
薬剤注射を受けている人(185)
完全静脈栄養法(186)
広域抗菌薬使用(178, 187)
消化管穿孔と吻合部リーク(186, 188-190)
消化器または肝胆道系の緊急手術(190)
急性腎不全と血液透析(186, 188)
重症熱傷(191-193)
手術歴(186)
常在性酵母(クリプトコッカス、ヒストプラスマ、ブラストミセス、コクシジオイデス真菌症)の危険因子
クリプトコッカス、ヒストプラスマまたはブラストミセスアッセイ(194-196)などの抗原マーカー
HIV感染症(197-200)
固形臓器移植(199, 201-203)
高用量コルチコステロイド療法(199)
造血幹細胞移植(204)
特定の免疫治療薬(205, 206)
糖尿病(207)
侵襲性真菌感染症の危険因子
好中球減少症(204, 208)
血清や気管支肺胞洗浄液のガラクトマンナン抗原などのマーカー(209-211)
造血幹細胞移植(204, 208, 212)
固形臓器移植(202, 212-214)
高用量コルチコステロイド療法(215, 216)
特定の免疫治療薬(206, 217, 218)

経験的抗真菌療法を開始するかどうかの決定は真菌感染症の地域疫学情報、危険因子の種類と数に依存する。

マールブルグ、シンノンブレ、チクングニアウイルスなどによる人畜共通ウイルス感染症が流行している。これらの多くは敗血症の臨床徴候を呈し、特に病初期に目立

つ。残念ながらこれらのウイルスの多くには有効な治療法がない。

経験的抗ウイルス療法の効果は不明であり、他の抗菌薬と同様に悪影響を起こすリスクがある(165)。費用効果に関するデータは入手できなかった。

いくつかの急性呼吸不全を呈する重症患者における抗ウイルス療法の位置づけが急速に変化しているため、本委員会は抗ウイルス療法に関する推奨事項を発行せず、より具体的なガイドライン(226)を参照することとした。

抗生物質の送達

推奨

25. 敗血症または敗血症性ショックの成人に対して、維持(最初のボーラス投与後)のために従来のボーラス注入よりもβラクタム薬の長期注入を用いることを**提案する**。

弱い推奨、中等度の質のエビデンス。

理論的根拠

βラクタム系抗菌薬は、敗血症や敗血症性ショックにおいて重要な薬物動態パラメータに変化が生じ、治療濃度以下となる可能性がある(230, 231)。従来の間欠投与(30分以内の投与)とは対照的に、長時間静注による投与(投与間隔の少なくとも半分以上にわたって投与)または持続注入のいずれかにより、これらの薬物の薬力学と一致する持続的なβラクタム濃度が得られる。

2件のメタアナリシスではβラクタム系薬剤の長時間注入による短期死亡率の低下(RR, 0.70; 95% CI, 0.57–0.87)が同様に報告された(232, 233)。持続注入の望ましくない効果を示した試験はなく、望ましい効果は重要と考えられるが、エビデンスの全体的な質は中等度であった。長時間投与は適切な静脈路が確保され、機器が使用できれば実現可能であり、必要な期間βラクタム薬を注入できる。機器については低中所得国を含む資源の限られた状況において問題となる可能性がある。

βラクタム薬の有効濃度を達成するまでの遅れを避けるため、長時間投与前にローディング投与が必要である(234)。治療期間中、長時間もしくは持続投与は静脈カテーテル/内腔を間欠投与より占拠することになり、抗菌薬や他の静注薬物療法の有効性を保証するためには薬物安定性および薬物相互作用を考慮することが重要で

ある(235)。

βラクタム薬の長時間注入による短期死亡率の低下は優位であり、実施可能な介入で費用への影響も無視できる程度で、長時間注入による転帰不良を示唆するデータは得られていない。したがって敗血症および敗血症性ショックの患者において、必要な機器が利用可能であれば、βラクタム薬を従来のボーラス注入よりも長時間注入することを推奨する。長期予後、薬剤耐性の出現に対する影響、βラクタム薬の長時間 vs ボーラス注入の費用についてはさらなる研究が必要である(236)。

薬物動態および薬力学

推奨

26. 敗血症または敗血症性ショックの成人については、受け入れられている薬物動態/薬力学(PK/PD)の原則および特定の薬剤特性に基づいて抗菌薬の投与戦略を最適化することを**推奨する**。

ベストプラクティスステートメント。

理論的根拠

抗菌薬は、敗血症および敗血症性ショックではPK/PDパラメータの変化が起こりやすく、その結果、濃度が低すぎると臨床的失敗に至り、高すぎると毒性につながる可能性がある(表3)(237-239)。腎クリアランスの増加(240)、AKI(241)、低アルブミン血症(242)、RRT(243, 244)、体外式膜型人工肺(245, 246)は、いくつかの抗菌薬の濃度に影響を与える良い例である。PK/PDの原則を遵守するアプローチを用いた抗菌薬の投与や、敗血症および敗血症性ショックの患者で開発された投与方法を用いた抗菌薬の投与は、製造業者の添付文書(247)に示されている推奨投与方法を用いた抗菌薬の投与と比較して、有効かつ安全な薬物濃度をもたらす可能性が高い。

敗血症および敗血症性ショックの成人において、PK/PDの原則に基づいた投与の効果を実証したデータは確認されなかった。敗血症および敗血症性ショックの成人を対象としたデータはないものの、より広い患者集団、重症患者からのデータでは、投与にPK/PDの原則を適用した場合、有効かつ安全な抗菌薬濃度を達成する可能性が高くなることを支持している(248)。臨床薬剤師は

表 3
特定の薬剤クラスに対する PK/PD に基づく投与のガイダンス

a 薬物分類	殺菌に関連する PK/PD 指標又は有効性	薬物濃度目標	最適投与量に関する考慮事項*	参照番号
抗菌薬				
アミノグリコシド系	AUC ₀₋₂₄ /MIC; C _{max} /MIC	AUC70 – 100 C _{max} /MIC 8 – 10	患者の体重と腎機能で投与間隔を延長する	237
βラクタム系	fT _{>MIC}	C _{min} > MIC	Prolonged infusion を用いる。患者の体重、腎機能を考慮する	253
コリスチン	AUC ₀₋₂₄ /MIC	詳細不明	患者の体重と腎機能を用いる	259
ダプトマイシン	AUC ₀₋₂₄ /MIC; C _{max} /MIC	AUC ₀₋₂₄ /MIC > 200	患者の体重と腎機能を用いる	237
フルオロキノロン系	AUC ₀₋₂₄ /MIC; C _{max} /MIC	AUC ₀₋₂₄ /MIC 80 – 125	腎機能を用いる	237
バンコマイシン	AUC ₀₋₂₄ /MIC	AUC ₀₋₂₄ /MIC 400	患者の体重と腎機能を用いる	260
抗真菌薬				
フルコナゾール	AUC ₀₋₂₄ /MIC	AUC ₀₋₂₄ /MIC 100	患者の体重と腎機能を用いる	261
ポサコナゾール	AUC ₀₋₂₄ /MIC	C _{min} 1 – 4 mg/L	製剤特異的用量を用いる	261
ボリコナゾール	AUC ₀₋₂₄ /MIC	C _{min} 2 – 6 mg/L	患者体重を用いる	261

* 重篤な患者部分集団を対象とした研究では、列挙された以外の考慮事項が列挙されていた可能性がある。

AUC₀₋₂₄ : 0 – 24 時間の濃度 - 時間曲線下面積の比率、MIC: 最小発育阻止濃度、fT >MIC : 遊離 (非結合) 薬物が MIC 以上に維持される過剰投与時間、Cmax : 投与間隔における最大濃度、Cmin : 投与間隔における最小濃度。

注 : 治療薬物モニタリングの使用は、ほとんどの薬物で広く利用できるわけではないが、すべての薬物について記述されている。

PK/PD の原則の適用を支援することができる (249)。重症患者を対象としたいくつかの研究では、臨床的治癒の観点からの有用性が報告されている (237, 250-253)。

抗菌薬投与に PK/PD アプローチを適用するには、知識を持った臨床医チームメンバーからの支援 (254)、ある患者集団を対象としたガイドライン文書の使用 (255)、治療薬物モニタリングの使用 (256)、投薬ソフトウェアの使用 (238, 248) が必要である。PK/PD に基づいた用量決定のアプローチには、リソースが必要なものがあり、その一部はすべての環境で利用できない可能性があるため、その場合は投与ノモグラムなどの自由に利用できるリソースを使用することができる (234, 257, 258)。特定の薬剤クラスに対する PK/PD アプローチの適用方法に関するガイダンスについては、別項 (237) に記載されている。短期および長期の死亡率、抗菌薬耐性の出現に対する影響、prolonged infusion における薬剤安定性への影響、および PK/PD に基づく様々な投与方法の医療経済性については、さらなる研究が必要である。(表 3)

治療薬物モニタリングの使用は、すべての薬物について記述されているが、ほとんどの薬剤で広く利用されているわけではない。

感染源管理

推奨

27. 敗血症または敗血症性ショックの成人では、緊急の感染源コントロールが必要かどうかの解剖学的診断を、可能な限り迅速に同定または除外し、診断がなされたら医学的または物的に可能な限り早く必要な感染源コントロールの治療介入を行うことを推奨する。

ベストプラクティスステートメント。

理論的根拠

敗血症および敗血症性ショックの管理では、適切な感染源コントロールが鍵となる (12, 13)。感染源コントロールには、膿瘍のドレナージ、感染壊死組織の除去、感染した可能性のあるデバイスの除去、または進行中の微生物

物汚染源の確実な制御 (262) などがある。感染源コントロールが容易な感染巣には、腹腔内膿瘍、消化管穿孔、腸管虚血または腸捻転、胆管炎、胆嚢炎、閉塞または膿瘍を伴う腎盂腎炎、壊死性軟部組織感染、その他の深部腔感染 (膿胸または化膿性関節炎など)、および埋め込みデバイス感染 (262) がある。

最近の観察研究およびクラスターランダム化比較試験 (120、263、264) では、感染巣の感染源コントロールが生存率の改善と関連していた。初期蘇生後、できるだけ速やかに感染源コントロールを達成すべきである (265、266)。感染源コントロールを達成するまでの時間に関して、決定的な推奨を行うことができるデータは限られているが、小規模の研究では、6～12時間以内の感染源コントロールが有用であることが示唆されている (265-271)。一般に、その時点より生存期間が短くなることが示されている。6時間未満に感染源コントロールを達成することのメリットが示されなかったのは、患者数が限られていたことと、介入の不均一性によるものである可能性がある。したがって、敗血症や敗血症性ショックの感染源コントロールが必要な場合は、診断がついた後、内科的・外科的に可能な限り早く実施することが理想的である (120)。臨床経験からは、適切な感染源コントロールがなされなければ、迅速な蘇生と適切な抗菌薬の提供にもかかわらず、多くの重症病態が安定したり改善したりしないことが示唆される。このことから、重症患者、特に敗血症性ショック患者に対して感染源コントロールをせずに安定化を図ることは一般に勧められない (272)。最適な感染源コントロールの方法を選択するには、介入の利点とリスク、患者の希望、臨床医の専門知識、利用可能性、手技のリスク、潜在的な遅れ、および手技の成功確率から比較検討しなければならない。一般に、感染源コントロールを効果的に行うための最も侵襲性の低い選択肢を追求すべきである。開腹手術は、他の介入方法が不十分であるか、または適時に提供できない場合に検討されるべきである。

画像診断にもかかわらず診断が不確実な場合、経皮的処置の成功確率が不確かな場合、あるいは処置が失敗した場合の悪影響が大きい場合にも、外科的介入が適応となることがある。外科医や介入するスタッフが確保できるかなど、各施設に特有の物的要因もまた、決定において重要な役割を果たす可能性がある。ドレナージが可能な感染源を有する敗血症および敗血症性ショックの患者において、感染源コントロールの最適な時期と方法を検

討するために、今後の更なる研究が必要である。

推奨

28. 敗血症または敗血症性ショックの成人患者では、敗血症または敗血症性ショックの原因と考えられる血管内アクセスデバイスを、他の血管アクセスが確立された後に速やかに抜去することを**推奨する**。

ベストプラクティスステートメント

理論的根拠

感染している可能性のある血管内アクセスデバイスの抜去は、適切な感染源コントロールの一環と考えられる (262)。敗血症の原因と疑われる血管内デバイスは、血管アクセスのための別の部位を確立し、最初の蘇生が成功した後に抜去すべきである (265、266)。敗血症性ショックや真菌血症がなければ、カテーテルの抜去が実用的でない場合に、一部の埋め込み型トンネルカテーテル感染症は長期の抗菌薬療法で効果的に治療できる可能性がある (273)。しかし、適切な抗菌療法を行いながらカテーテルを抜去することが最も信頼のおける方法であり、ほとんどの場合、望ましい治療法である。

これに関連した1件のRCT (274) と2件の観察研究がある (275、276)。死亡率に差があることを示すエビデンスはなかったが、適応症による交絡のリスク (観察研究) や不精確さ (RCT) など、重大な研究の限界があり、結果は慎重に解釈すべきである。エビデンスの質は非常に低かった。

抗菌薬の漸減

推奨

29. 敗血症または敗血症性ショックの成人患者において、抗菌薬 de-escalation のための毎日の再評価を行わずに一定期間治療を行うのではなく、de-escalation できるか毎日評価することを**提案する**。
弱い推奨、非常に低い質のエビデンス。

理論的根拠

抗菌薬への曝露は耐性菌の発生につながるため、敗血症や敗血症性ショック患者においては、投与する抗菌薬の数や治療スペクトルを減らすことが重要な戦略である (165)。これは特に、経験的治療では、原因となる病原

体がまだ特定されていないため、広域スペクトルの治療が推奨されることと関連する。病原体と感受性の両方が判明したら、抗菌薬の de-escalation、即ち不要な抗菌薬の中止（併用療法の場合）や抗菌薬のスペクトルを狭める変更が奨励される。不要な抗菌薬治療を継続することによる社会的・個人的な有害リスクを考慮すると、培養が陰性であっても、十分な臨床的改善に基づいて抗菌薬を慎重に de-escalation することが適切である。感染が否定された場合は、すべての抗菌薬療法を早期に中止することが望ましい (277)。抗菌薬の de-escalation は理想的にはできるだけ早く行うべきであり、迅速な診断技術がこれを容易にする可能性がある。

1 件の RCT (278) を含む 13 件の研究 (患者 1968 例) (277) から直接的なエビデンスが同定された。われわれのメタアナリシスでは、de-escalation を行なった患者の短期死亡率の改善を認めた (RR, 0.72; 95% CI, 0.57 ~ 0.91) (Supplemental Digital Content: Appendix 2)。1 件の研究のみで長期死亡率が評価されていたが、差は認めなかった (RR, 0.99; 95% CI, 0.64 ~ 1.52)。

De-escalation は入院期間の短縮と関連していたが (MD -5.56 日; 95% CI, -7.68 ~ -3.44)、ICU 期間とは関連していなかった (MD -2.6 日; 95% CI, -5.91 ~ 0.72)。

ほとんどの研究は観察研究であり、de-escalation は主に回復しつつある患者で行われるという懸念があるため、報告された短期死亡率の改善は慎重に解釈する必要がある (277, 279)。

De-escalation は一般的に安全であり、不必要な抗菌薬を中止することでコスト削減につながる可能性があり、抗菌薬耐性のリスク低下と毒性および副作用の軽減が重要となる可能性がある (280)。エビデンスの質が全体的に非常に低いことから、抗菌薬耐性に関するさらなる研究とともに、RCT が必要である。

抗菌薬の投与期間

推奨

30. 敗血症または敗血症性ショックの初期診断がなされ、適切な感染源コントロールを行なった成人では、抗菌薬投与期間を長くするよりも短くすることを**提案する**。

弱い推奨、非常に低い質のエビデンス。

理論的根拠

抗菌薬の治療を最短期間に制限することでより良いアウトカムをもたらすことは、抗菌薬スチュワードシップの重要な部分である (281-285)。敗血症や敗血症性ショックの患者に対する最適な抗菌薬投与期間は、宿主、微生物、薬剤、解剖学的部位など多くの要因に左右される (表 2) (99, 100)。

過去 20 年間、「短期」コースと従来の (「長期」) コースを比較することにより、抗菌薬療法の最適な期間を明らかにするために、かなりの努力がなされてきた。

肺炎 (286-289)、尿路感染症 (290)、菌血症 (291, 292)、腹腔内感染症 (293) などの特定の病態における RCT のデータがある。多くの臨床試験では、短期コースは長期コースと同程度の有効性であったが、有害事象は少なかった。しかし、敗血症または敗血症性ショックの重症患者のみに焦点を当てた臨床試験は非常に少なく、全体的なエビデンスの質は非常に低かった。

重症患者に対する最適な治療期間に関する決定的で一般化できるデータがない以上、診療にかなりのばらつきがあるのは当然である (281, 294)。専門医へのコンサルテーションは、様々な感染性での患者アウトカム改善と関連しているようである (295-300)。これは一般的に、経験的抗菌薬レジメンの微生物学的適切性が向上したためと考えられている。しかし、不要な治療の期間を短縮することが、少なくともその効果の一部を占めている可能性もある。

したがって、敗血症または敗血症性ショックと診断され、感染源コントロールが十分な成人患者には、より短期間の抗菌薬投与が推奨される。これは、コストが低く、望ましくない影響が少なく、アウトカムに悪影響を与えないからである (表 4)。

抗菌薬を中止するためのバイオマーカー

推奨

31. 敗血症または敗血症性ショックの初期診断がなされ、適切な感染源コントロールが行われている成人では、最適な治療期間が不明であるため、抗菌薬の中止時期を決める際には、臨床評価だけでなく、臨床評価とプロカルシトニンを併用することを**提案する**。

弱い推奨、低い質のエビデンス。

表 4
臨床症候群に応じた治療期間の短い方と長い方の RCT における経験的抗菌薬療法の計画された期間

母集団 / 症候群	RCT/ システミックレビュー (データ抜粋)	持続期間の短縮	持続期間の延長	転帰
肺炎	Capellier 2012 (301)	8 日	15 日	差なし
	Chastre 2003 (301, 302)	8 日	15 日	差なし
	El Moussaoui 2006 (302)	3 日	8 日	差なし
	Fekih Hassen 2009 (301-303)	7 日	10 日	差なし
	File 2007 (302, 303)	5 日	7 日	差なし
	Kollef 2012 (302, 303)	7 日	10 日	差なし
	Leophonte 2002 (302, 303)	5 日	10 日	差なし
	Medina 2007 (301)	8 日	12 日	差なし
	Siegel 1999 (302, 303)	7 日	10 日	差なし
	Tellier 2004 (302, 303)	5 日	7 日	差なし
	菌血症	Chaudhry 2000 (302)	5 日	10 日
Runyon 1991 (302)		5 日	15 日	差なし
Yahav2018 (304)		7 日	10 日	差なし
腹腔内感染	Montravers 2018 (305)	8 日	14 日	差なし
	Sawyer 2015 (293)	最大 5 日	最大 10 日	差なし
尿路感染症	Peterson 2008 (290)	5 日	10 日	差なし

理論的根拠

一般に、抗菌薬治療期間を短くすることが推奨される。しかし、重症患者は必要以上に数日にわたり抗菌薬を投与されることが多い (288、301、306)。通常、投与期間の決定には臨床評価のみが用いられるが、バイオマーカーによりさらなる情報が得られる可能性がある。この点に関しては CRP がしばしば用いられる。プロカルシトニンは、治療の開始と中止について、重症患者と非重症患者の両方で最も広く研究されている (307)。

敗血症患者の抗菌薬治療期間の指標として、プロカルシトニンの使用を評価した 14 件の RCT (患者 4499 例) から直接的なエビデンスが同定された (2 件の試験は重症患者全般を対象としていた) (308-321)。メタアナリシスでは、プロカルシトニンを使用して管理された患者の死亡率が対照群と比較して改善することが示唆されたが (RR、0.89; 95% CI、0.80 ~ 0.99)、ICU 滞在期間、入院期間には影響がみられなかった。

プロカルシトニンと臨床評価で管理された患者では、抗菌薬の使用量は一貫して少なかったが、多くの試験で、介入群では依然として総治療期間が 7 日以上であった。

また、抗菌薬療法のアルゴリズム、プロカルシトニンモニタリングの頻度、中止の閾値 (またはプロカルシトニン濃度の変化率) は、試験ごとに異なっていた。したがって、全体的なエビデンスの質は低いと判断された。

抗菌薬の中止時期を決定するための臨床評価とプロカルシトニンの使用による望ましくない影響は最小限であり、潜在的な利益を上回らないと考えられる (322)。費用対効果に関するデータは限られているが、単一施設の研究で、medical ICU の敗血症患者において PCT ガイドにより抗菌薬を投与した場合、病院費用が減少したことが報告されている (323)。プロカルシトニン検査は、低中所得国を含む全ての国や医療現場で利用できるわけではないかもしれない。

明らかな有益性と明らかな望ましくない効果がないことに基づき、敗血症または敗血症性ショックと診断され、感染源コントロールが十分な成人において、至適治療期間が不明であり、プロカルシトニンが利用可能な場合、臨床評価とともにプロカルシトニンを用いて抗菌薬中止のタイミングを決定することを提案する。

血行動態管理

輸液管理

推奨

32. 敗血症または敗血症性ショックの成人に対して、蘇生の第一選択輸液として晶質液を用いることを**推奨する**。

強い推奨、中等度の質のエビデンス。

33. 敗血症または敗血症性ショックの成人に対して、蘇生に生理食塩水よりも調整晶質液を用いることを**提案する**。

弱い推奨、低い質のエビデンス。

34. 敗血症または敗血症性ショックの成人に対して、大量の晶質液を投与された患者には晶質液のみを使用するよりもアルブミンを使用することを**提案する**。

弱い推奨、中等度の質のエビデンス。

35. 敗血症または敗血症性ショックの成人に対して、蘇生にスターチを**使用しないことを推奨する**。

強い推奨、高い質のエビデンス。

36. 敗血症および敗血症性ショックの成人に対して、蘇生にゼラチンを**使用しないことを提案する**。

弱い推奨、中等度の質のエビデンス。

理論的根拠

輸液療法は敗血症および敗血症性ショックの蘇生の鍵である。晶質液は安価で広く入手できるという利点がある。晶質液と比較して膠質液の投与に明確な利益が認められなかったことが敗血症および敗血症性ショックの患者の蘇生における晶質液の使用を支持している (324)。最適な輸液は依然として議論されている。生理食塩水 (0.9% 塩化ナトリウム) の投与が一般的だったが (325)、高クロール性代謝性アシドーシス、腎血管収縮、サイトカイン分泌増加および急性腎障害 (AKI) に関連する副作用の可能性が、調節液または緩衝液 (326-330) として知られるクロール制限溶液への関心につながっている。その後、敗血症患者を対象とした 14 件の RCT のネットワークメタ解析で、生理食塩水と比較して調整晶質液が死亡率の低下と関連していることが間接比較で示された (331)。

敗血症患者においてどの晶質液が最も有益であるかを評価した最近の RCT が数多くある。多施設二重盲検

化された SPLIT 試験では調整晶質液と生理食塩水の比較では死亡率や AKI に差はなかった (332)。輸液量が多くない、外科術後患者が多い、敗血症患者が少ないこと (4%) から結果を一般化することはできない。2016 年、SALT 試験 (n = 974) では調整晶質液と生理食塩水が比較され、敗血症患者は集団のそれぞれ 25% と 28% であった (333)。主要アウトカムである死亡率、新規 RRT または持続性腎機能障害 (30 日以内の主要腎有害事象: MAKE30) を含む複合アウトカムは群間で同程度であった (24.6% 対 24.7%)。その後、2018 年に調整晶質液と生理食塩水を ICU 毎に 1 カ月単位で交互に投与した患者 15,802 人を対象とした単施設多重クロスオーバー試験である SMART 試験が報告された (334)。全ての ICU において事前に規定された敗血症サブグループで、30 日死亡率は調整晶質液を投与した患者の方が生理食塩水を投与した患者よりも低かった (OR, 0.80; 95% CI, 0.67 - 0.94)。同様に、敗血症と診断されて内科 ICU に入院した患者 1641 例のみを対象とした副次的解析では、調整晶質液は 30 日死亡率 (OR, 0.74; 95% CI, 0.59-0.93) および MAKE30 の低下、昇圧薬および RRT を使用しない日数の増加と関連していた (335)。

SMART 試験は個々の患者の無作為化がなく、介入の盲検化割り付けも行われていない単施設研究であり、参加者の輸液量は中等量、敗血症サブグループの特定は ICD-10 コードに基づいている、そして複合アウトカムを用いたため患者中心のアウトカムではないかもしれない (336)。しかし、敗血症における調整晶質液の使用はクロールを多く含む輸液と比較して転帰の改善と関連している可能性がある。調整の有無で晶質液を比較した費用対効果の研究はなかった。望ましい結果と望ましくない結果を検討した結果、調整晶質液が好ましいがエビデンスの質が低いため弱い推奨とした。進行中の 2 件の大規模 RCT が、今後のガイドライン更新に追加情報をもたらすだろう (337、338)。

アルブミンは理論的には晶質液よりも膠質浸透圧を維持する可能性が高い (339) が、より高価であり日常的使用に明確な利益はない。2016 年のガイドライン (12) 以降、このテーマで 2 件の単施設試験および 2 件のメタ解析がある (324、340-342)。アルブミンと晶質液を比較した複数の RCT を統合した 12,492 人の患者を対象にしたコクランレビューでは 30 日死亡率 (RR, 0.98; 95% CI, 0.92 - 1.04) または 90 日死亡率 (RR, 0.98; 95% CI, 0.92 - 1.04) または RRT の必要性 (RR, 1.11; 95%

CI、0.96 – 1.27) に差は認めなかった (324)。本メタ解析では重症患者を対象とし解析対象とした主な溶液はアルブミンであったが、新鮮凍結血漿を対象とした試験もあった。もう一つのメタ解析でも重症患者を対象としたが晶質液の使用により静的充満圧 (MD、-2.3cm H₂O; 95% CI、3.02 – 1.05) および平均動脈圧 (MAP) (MD、-3.53mmHg; 95% CI、-6.71 ~ -0.36) は低かったが 28 日 (RR、1.0; 95% CI、0.92 – 1.10) または 90 日 (RR、1.32; 95% CI、0.76 – 2.29) 死亡率に差は認めなかった (340)。1818 人の敗血症または敗血症性ショック患者を対象としたアルブミンと晶質液の併用を晶質液単独と比較した最も大規模臨床試験である ALBIOS 試験では 28 日死亡率 (RR、1.0; 95% CI、0.87 – 1.14) または 90 日死亡率 (RR、0.94; 95% CI、0.85 – 1.05) に差は認めなかった (339)。注目すべきことはアルブミンが 20% 溶液として投与され、治療目標は ICU 退室または 28 日までの血清アルブミン濃度 30g/L であった。敗血症患者を含む研究のメタ解析では、死亡率に有意差はなかった (RR、0.98; 95% CI、0.89 – 1.08)。新たな臓器不全のリスク (RR、1.02; 95% CI、0.93 ~ 1.11)、人工呼吸器非使用日数または昇圧剤非使用日数にも差はなかった。敗血症性ショックのサブグループ (RR、0.88; 95% CI、0.77 – 0.99) では敗血症のサブグループ (RR、1.03; 95% CI、0.91 – 1.17) よりもアルブミン使用群で治療効果が大きかったが、サブグループ解析では交互作用は検出されなかった (P-interaction=0.19)。

晶質液と比較してアルブミンの有益性が証明されておらず高価であるため、敗血症および敗血症性ショックにおける蘇生の第一選択輸液として晶質液を使用することを強く推奨した。大量の晶質液を投与された患者でアルブミンを考慮する提案はアルブミン群で早期および後期の時点での血圧が高いこと (339)、静的充満圧が高いこと (340)、正味の体液バランスが低いこと (339) が根拠である。データが限られているため蘇生の一部としてアルブミン投与を考慮する晶質液上限のカットオフ値を設定することはできなかった。

2016 年の SSC ガイドラインでは、ヒドロキシエチルスターチ (HES) の使用に反対する強い推奨が出された (12)。新たなデータは確認されなかった。敗血症患者を対象とした RCT のメタ解析では事前に規定したバイアスリスクが低い試験の解析で、HES130/0.38 – 0.45 の使用による RRT のリスクが高く (RR、1.36; 95% CI、1.08-1.72)、死亡リスクが高いことが示された (RR、1.11;

95% CI、1.0-1.2)(343)。敗血症または敗血症性ショックの患者を対象としたネットワークメタ解析でも晶質液との直接比較においてスターチによる死亡リスク (OR、1.1; 95% CI、0.99-1.30) および RRT の必要性 (OR、1.39; 95% CI、1.17-1.66) が高かった (331)。したがって、敗血症または敗血症性ショックの患者の蘇生における HES の使用に反対する 2016 年の推奨事項は変わらなかった (331、343)。

ゼラチンは蘇生液として使用される合成膠質液である; 敗血症および敗血症性ショックにおいて投与を支持する十分にデザインされた検出力のある研究が不足している。組み入れた研究は小規模でありほとんどが術後、重症ではない患者を対象としている。敗血症患者を対象に実施された 4 種類の輸液製剤のネットワークメタ解析では、間接比較で晶質液と比較して死亡率に対する明確な効果は示されなかった (OR、1.24; 95% 信頼区間 [CrI] 0.61-2.55)(331)。別の RCT でもゼラチン使用による死亡率への影響は認められなかった (RR、0.87; 95% CI、0.66-1.12)(344)。ゼラチンの有害事象のネットワークメタ解析によると、ゼラチン使用による RRT のリスクが生理食塩水 (OR、1.27; 95% CrI、0.44-3.64) および晶質液 (OR、1.50; 95% CrI 0.56-3.96)(345) と比較して高かった。全体としてエビデンスの質は中等度であり、これは不正確さと間接性によるものであった。循環血液量減少患者を含む RCT の系統的レビューでは、ゼラチンの使用は晶質液の使用と比較してアナフィラキシーのリスクが増加した (RR、3.01; 95% CI、1.27-7.14) (346)。さらにゼラチンは止血に影響を及ぼす可能性があり、輸血への影響が不明確であった (RR、1.10; 95% CI、0.86 – 1.41)。死亡率への効果が決定的でなく、有害事象の増加、高価であるため、蘇生におけるゼラチンの使用に反対する弱い推奨とした。今後のガイドライン更新にはさらなる質の高い研究が必要である。

血管作動薬

推奨

37. 敗血症性ショックの成人には、他の昇圧薬よりもノルエピネフリンを第一選択薬として使用することを**推奨する**。**強い推奨**

ドパミン. 高い質のエビデンス。

バソプレシン. 中等度の質のエビデンス。

エピネフリン. 低い質のエビデンス。

Selepressin. 低い質のエビデンス。

アンジオテンシンII. 非常に低い質のエビデンス。

備考:

ノルエピネフリンが利用できない状況では、エピネフリンまたはドパミンを代替薬として用いることができるが、ノルエピネフリンを利用できるように改善するよう奨励する。ドパミンおよびエピネフリンを使用する場合は、不整脈のリスクがある患者に特に注意を払うべきである。

38. 平均動脈圧 (MAP) 値が不十分なノルエピネフリン投与中の敗血症性ショックの成人に対しては、ノルエピネフリンの用量を増量する代わりにバソプレシンを追加することを**提案する**。

弱い推奨、中等度の質のエビデンス。

備考:

通常、われわれの診療では、ノルアドレナリンの投与量が 0.25 - 0.5 μ g/kg/分 に達した時点でバソプレシンの投与を開始する。

39. 敗血症性ショックの成人に対して、ノルエピネフリンとバソプレシンの投与にもかかわらず敗血症性ショックが遷延する場合には、エピネフリンの追加を**提案する**。

弱い推奨、低い質のエビデンス。

40. 敗血症性ショックの成人に対しては、テルリプレシンを使用しないことを**提案する**。

弱い推奨、低い質のエビデンス。

理論的根拠

ノルエピネフリンは強力な α -1 および β -1 アドレナリン受容体作動薬であり、血管収縮および MAP 上昇をもたらす。心拍数への影響は少ない。ドパミンは、ドパミン-1、 α -1 および β -1 アドレナリン受容体に用量依存的に作用する。低用量では、ドパミンはドパミン-1 受容体を介して腎を含めた臓器、脳、冠動脈の血管拡張を引き起こす。高用量では、ドパミンの α アドレナリン受容体活性が優位となり、血管収縮および体血管抵抗 (SVR) の増大をもたらす。また β -1 アドレナリン作用は用量を制限しうる不整脈につながる可能性がある。ノルエピネフリンは血管収縮薬としてドパミンよりも強力

である。11 件の RCT のシステマティックレビューおよびメタアナリシスにおいて、ノルエピネフリンはドパミンと比較して死亡率が低く (RR, 0.89; 95% CI, 0.81-0.98)、不整脈のリスクが低かった (RR, 0.48; 95% CI, 0.40-0.58)(347)。ドパミンの β -1 作用は心筋機能不全患者に有用である可能性があるが、不整脈のリスクが高いため、その使用は限定される (348)。

エピネフリンの作用にも容量依存性の β -1 アドレナリン作用と中程度の β -2 および α -1 アドレナリン作用がある。エピネフリンは、低用量では主に β -1 アドレナリン作用により、心拍出量 (CO) の増加、体血管抵抗 (SVR) の減少が生じ、MAP への様々な影響をもたらす。しかし高用量では、エピネフリン投与により SVR および CO が増大する。エピネフリンの有害作用として不整脈および臓器の循環障害が生じる可能性がある (349)。エピネフリンは骨格筋 β -2 アドレナリン受容体の刺激を介して好気性乳酸産生を増加させる可能性があり、ショック蘇生の指針として血清乳酸値を用いる際に注意を要する (350)。ショック患者を対象にエピネフリンとノルエピネフリンを比較した無作為化盲検試験では、90 日死亡率 (HR, 0.88; 95% CI, 0.63-1.25) および昇圧薬を使用しなかった日数 (351) に差は認められなかった。当委員会は、他の昇圧薬ではなく、ノルエピネフリンを第一選択薬とすることについて強く推奨した (図 2)。

バソプレシンは視床下部で産生され、下垂体後葉によって貯蔵・放出される内因性ペプチドホルモンである。その血管収縮作用の機序には様々あり、主として血管平滑筋上の V1 受容体に作用して動脈圧を上昇させる。諸研究から、バソプレシン濃度は初期の敗血症性ショックでは上昇するが、ショックが続く 24 ~ 48 時間の間にほとんどの患者で正常範囲まで低下することが示されている (352、353)。この現象は「相対的バソプレシン欠乏」と呼ばれており、低血圧の状態ではバソプレシンが上昇することが期待されるからである。この現象の意義は不明である。ほとんどの昇圧薬とは異なり、バソプレシンは血圧に応じて漸増しないが、通常は敗血症性ショックの治療のために 0.03 単位/分の固定用量で投与される。臨床試験では、バソプレシンは 0.06 単位/分まで使用されていた (354)。より高用量のバソプレシン投与は、心臓、手指 (足趾)、および臓器の虚血と関連している (355)。

VANISH 試験では、敗血症性ショック患者におけるバソプレシンとノルエピネフリン投与を無作為化して比

血管作動薬投与方法

✔ 第一選択の昇圧薬としてノルエピネフリンを使用する

昇圧剤を使用している敗血症性ショックの患者には

✔ MAP65mmHgを目標とする

⚠ 動脈血圧の観血的モニタリングを考慮する

中心静脈アクセスがまだ利用できない場合

⚠ 末梢静脈から昇圧薬を開始することを考慮する

低～中用量のノルエピネフリンにもかかわらずMAPが不十分な場合

⚠ バソプレシンの追加を検討する

循環血液量の状態および血圧が十分であるにもかかわらず、持続的な循環障害を伴う心機能不全が認められる場合

⚠ ドパミンの追加またはエピネフリンへの切り替えを考慮

強い推奨は緑色で表示し、弱い推奨は黄色で表示した。

末梢静脈から昇圧薬を投与する場合は、短期間のみとし、肘窩より近位の静脈内に投与すべきである。

図 2. 血管作用薬に関する推奨事項の要約

較し、同時にヒドロコルチゾンの役割も評価するために要因 2 × 2 デザインを解析した。28 日死亡率 (30.9% 対 27.5%; RR, 1.13[95% CI, 0.85-1.51]) には、バソプレシン群とノルエピネフリン群との間に有意差は認められなかった。腎障害に関しては差がなかったが (RR, 0.89; 95% CI, 0.72-1.11)、バソプレシンの使用により RRT のリスクが低下した (RR, 0.71; 95%CI 0.53-0.97)(354)。

併用療法については、ノルエピネフリン単独とノルエピネフリン+バソプレシン (0.01 – 0.03 U/min) 併用を比較した主試験 (VASST 試験) では、28 日死亡率に改善は認められなかった (39.3% vs 35.4%、P = 0.26) (356)。しかし、サブグループ解析では、ノルエピネフ

リン投与量が 15 μg/分より少ない重症度の低いショック患者は、バソプレシンの併用により生存率が高くなった (26.5% 対 35.7%, P = 0.05)。VANISH と VASST はいずれもバソプレシンのカテコラミン投与節減効果を示した。つまり、バソプレシンを早期にノルエピネフリンと併用することは、従来の血管作動薬によるカテコラミン負荷の軽減に役立つ可能性がある (357)。10 件の RCT を対象とした我々のシステマティックレビューでは、ノルエピネフリンにバソプレシンを併用すると、ノルエピネフリン単独と比較して死亡率を低下させたが (RR, 0.91; 95% CI, 0.83-0.99)、RRT の必要性を低下させなかった (RR, 0.79; 95% CI, 0.57-1.10)。指の虚血 (RR, 1.01; 95% CI, 0.33-9.84) または不整脈 (RR, 0.88; 95% CI, 0.63-1.23) のリスクに差はなかった。バソプレシンを追加する閾値は研究間で異なっており、依然として不明である。ノルエピネフリンの投与量が 0.25 ~ 0.5 μg/kg/分の範囲でバソプレシンを開始するのが妥当だろう (354)。血液分布異常性ショックに関する別のメタアナリシスでは、ノルエピネフリン単独と比較してバソプレシンとノルエピネフリンの併用の方が心房細動のリスクが低いことが示された (358)。しかしながら、4 件の RCT からの敗血症性ショック患者を対象とした個々の患者データによる最近のメタアナリシスでは、バソプレシン単独またはノルエピネフリンとの併用は、ノルエピネフリン単独と比較して、指の虚血のリスクが高い (リスク差 [RD]1.7%; 95% CI, 0.3 – 3.2) が、不整脈のリスクは低い (RD, -2.8%; 95% CI, -0.2 ~ -5.3) ことが示された (359)。

高用量の昇圧剤を必要とするショックに対する最適な治療戦略に関するエビデンスは少ない (360)。高濃度のノルエピネフリンの使用により、α1 受容体はすぐに飽和しダウンレギュレートされている可能性がある (361)。したがって、同じ受容体を標的とするエピネフリンのような別の薬物の使用の有用性は限られる可能性があり、バソプレシンの使用は適切だと考えられる。間接的比較試験として実施されたネットワークメタアナリシスにおいて、死亡率に関してエピネフリンとバソプレシンとの間に有意差は認められなかった (RR, 0.94; 95% CI, 0.47-1.88)(362)。エピネフリンは、心収縮不全を伴う難治性敗血症性ショック患者に有用である可能性がある。

したがって、これらの昇圧薬の望ましい結果と望ましくない結果の両方を踏まえ、敗血症性ショック患者に対する第一選択薬としては、ドパミン、バソプレシン、エ

ピネフリンおよびセレプレシンおよびアンジオテンシン II ではなくノルエピネフリンを使用することを強く推奨し、セレプレシンおよびアンジオテンシン II に関しては弱い推奨とした。いくつかのエビデンスは、臨床転帰の点でバソプレシンがノルエピネフリンよりも優れている可能性を示唆しているが、当委員会は、費用が高く、多くの施設では使用可能ではないことを考慮し、第一選択薬としてバソプレシンではなくノルエピネフリンを使用することを強く推奨した。また、ノルエピネフリンとバソプレシン併用は有益である可能性と望ましくない結果の両方を踏まえ、ノルエピネフリンの増量する代わりにバソプレシンを併用することを弱い推奨とする。敗血症性ショックにおける昇圧薬併用の意義を適切に理解するためには、さらなるエビデンスが必要である。

委員会はまた、ノルエピネフリンの可用性および使用経験は様々であろうことも認識した。ユニバーサル・ヘルスケアのための世界的キャンペーンの一環として、世界保健機関 (WHO) の必須医薬品・健康製品プログラムは、必要不可欠、高品質、安全、効果的、かつ低価格の医薬品の世界的アクセスを高めるために取り組んでいる。ノルエピネフリンが使用できない場合は、不整脈のリスクに特に注意してドパミンまたはエピネフリンのいずれかを使用できる。

セレプレシンは非常に選択的な V1 アゴニストであり、血管平滑筋を刺激して血管収縮を引き起こす。これは、バソプレシンの典型的な V1b および V2 受容体作用 (凝固促進因子、塩および水の貯留、一酸化窒素、およびコルチコステロイド分泌などの増加) を有しておらず、したがって、ノルエピネフリンに代わりうる魅力的な非カテコラミン昇圧薬であると想定されている。セレプレシンは、敗血症性ショックを対象とした 2 件のランダム化試験で研究されている。一つ目の第 IIa 相プラセボ対照二重盲検無作為化試験では、非盲検ノルエピネフリン (363) と比較して、血圧維持におけるセレプレシンの 3 段階の用量 (1.25、2.5、3.75ng/kg/分) が比較された。2.5ng/kg/分の用量のセレプレシンは、12 時間の時点で約 50%、24 時間の時点では約 70% の患者でノルエピネフリン投与なしで 60mm Hg 以上に MAP を維持できることが実証された。引き続いて実施された第 IIb 相 / 第 III 相追跡試験では、最初に 3 用量 (1.7、2.5、3.5ng/kg/分) を比較し、さらに必要であれば 5ng/kg/分の用量群を追加することとした (364)。患者 828 例の登録後、無益性のため試験を中止し、主要なエンドポイント (人工呼吸

器および昇圧剤を使用しない日数、15.0 [セレプレシン] 対 14.5 [プラセボ]、 $P = 0.30$; 90 日総死亡率、40.6% 対 39.4%、 $P = 0.77$; 30 日 RRT 不使用日数、18.5 対 18.2、 $P = 0.85$; 30 日 ICU に滞在しない日数、12.6 対 12.2、 $P = 0.41$) のいずれにも有意差は認められず、また有害事象率も群間で同様であった。2 件の研究のメタアナリシスでは、死亡率に有意差は示されなかった (セレプレシン: 41.8% 対ノルエピネフリン: 40.45%); RR, 0.99 (95% CI, 0.84-1.18)。セレプレシンがノルエピネフリンを上回る臨床的優位性を示すことができなかつたため、望ましい結果と望ましくない結果とも予想されることからノルエピネフリンの方が有利であると捉え、第一選択薬としてセレプレシンを投与しないことを弱い推奨した。さらに、セレプレシンは現在のところ市販されていない。

アンジオテンシン II は、レニン-アンジオテンシン系の刺激を介して誘導され、強い血管収縮作用を有する生体に存在するホルモンである。合成ヒト製剤が最近臨床使用可能となり、2 つの臨床試験で研究されている。明らかな安全性の問題なく生理学的有効性を示した血管拡張性 (敗血症性) ショック患者 20 例 (各群 10 例) を対象とした小規模な短期パイロット試験 (365) の後、血管拡張性ショック患者 (約 90% が敗血症であることが確認または推定された患者) を対象に 344 例を対象として、より大規模な RCT が実施された (366)。主要評価項目である MAP の 10mm Hg 以上または 75mm Hg 以上への上昇は、アンジオテンシン II 群 163 例中 114 例、プラセボ群 158 例中 37 例で達成された (69.9% 対 23.4%、 $P < 0.001$)。1 件のメタアナリシスにおいては、アンジオテンシン II とノルエピネフリンとの間で死亡率に差は認められなかった (46.2% 対 54.2%; RR, 0.85 [95% CI, 0.69-1.06]; 非常に低い質)。アンジオテンシン II の使用による有害事象の明らかな増加は認められなかった。入手可能なエビデンスと敗血症における臨床経験の質は非常に低く、安全性の実証は依然として限られていることから、当委員会はアンジオテンシンは第一選択薬として使用すべきではないが、生理学的有効性が実証されているため昇圧薬の補助療法としての役割を有する可能性があると考えた。

テルリプレシンはプロドラッグであり、内皮ペプチダーゼによりリジンバソプレシンに変換され、「徐放性」作用を示し、有効半減期は約 6 時間である。テルリプレシンは V1 受容体により特異的であり、肝硬変を含むものと含まないものがあるが、敗血症患者を対象とし

た9件の臨床試験で研究されており、計950例の患者が解析された。今回のメタアナリシスでは、死亡率に差は認められなかったが(テルリプレシン: 42.9% 対 49.0%; RR, 0.89[95% CI, 0.70-1.13]; 低い質)、有害事象の増加が認められた。これらの研究のうち最大規模の研究は、標準的なノルエピネフリンベースの方法にテルリプレシン(またはプラセボ)を20mcg/hrから160mcg/hrの間の用量で加え、65-75 mmHg (367)のMAPを達成する無作為化盲検法で、敗血症性ショックの617例を登録した。主要アウトカムは28日目の全ての死亡であった。2群の28日死亡率はテルリプレシンで40%、ノルエピネフリンで38%であり(OR, 0.93; 95% CI, 0.55~1.56, P = 0.80)、7日目のSOFAスコアまたは昇圧剤不使用日数に差はなかった。テルリプレシンを投与された患者の方が重篤な有害事象が多く、260例中33例(12%)がテルリプレシン投与後に指の虚血を経験したのに対し、ノルエピネフリンを投与された患者は1例のみであった(P < 0.0001); 下痢もテルリプレシン群の方が多かった(2.7% 対 0.35%, P = 0.037)。腸間膜虚血の症例は、テルリプレシン群で3例であったのに対し、ノルエピネフリン群では1例であった。したがって当委員会は、テルリプレシンの使用により望ましくない結果になる可能性が高くなると考え、敗血症性ショック患者に使用しないことを弱く推奨した。

強心剤

推奨

41. 血管内容量(ボリュームステータス)と動脈血圧が適切であるにも関わらず低灌流が持続している心機能障害を伴う敗血症性ショックの成人に対しては、ノルエピネフリンにドブタミンを追加するか、エピネフリンを単独で使用するかのいずれかを**提案する**。

弱い推奨、低い質のエビデンス。

42. 血管内容量(ボリュームステータス)と動脈血圧が適切であるにも関わらず低灌流が持続している心機能障害を伴う敗血症性ショックの成人に対しては、レボシメンタンを**使用しないことを提案する**。

弱い推奨、低い質のエビデンス。

理論的根拠

敗血症性心筋障害は、血行動態不安定の主要な寄与因子として認識されており、敗血症性ショック患者の予後不

良と関連している(368)。強心剤による治療は、適切な輸液蘇生後も低灌流が持続する患者、および心筋機能障害を伴う患者において、低心拍出量(CO)および心充満圧上昇が疑われる場合、もしくは測定された場合に使用できる。ドブタミンとエピネフリンが最も一般的に使用される強心剤である。生理学的研究は、ドブタミンが心拍出量(CO)と酸素輸送を増加させ、臓器灌流と組織の酸素化を増加させ、粘膜内アシドーシスと高乳酸血症を改善することを示している(369)。しかし、これらの効果は予測できない場合がある(370)。ドブタミン注入は重度の血管拡張を生じ、平均血圧(MAP)低下をもたらす場合がある。さらに、変力反応は敗血症で鈍化する可能性があり、変時作用が維持され、一回拍出量(SV)の増加を伴わない頻脈を引き起こす(370)。この集団においてドブタミンとプラセボを比較したRCTはない。ネットワークメタ解析を用いた間接的な比較では、ドブタミンとノルエピネフリンとの併用は、強心薬を含まない場合と比較して、死亡率に明確な影響を及ぼさないことが示された(OR, 0.69; 95% CI, 0.32 to 1.47)(362)。ドブタミンとノルエピネフリンとの併用と、ノルエピネフリン単独とを直接比較した研究はない。敗血症性ショック患者420例を対象とした観察研究では、強心薬(ドブタミン、レボシメンタン、エピネフリン、またはミルリノン)の使用は、傾向スコアで調整後においても90日死亡率の増加と独立して関連していた(OR, 2.29; 95% CI, 1.33 to 3.94)(371)。しかし、解析はベースライン特性のみで調整され、時間とともに変化する交絡因子-死亡率との関連を説明する可能性のある強心薬を開始したときの患者の状態を含む-を考慮しなかった。委員会は、ネットワークメタ解析を観察研究よりも質が高いと考え、特定の状況でのみ強心薬を使用するよう提案を出した。

エピネフリンに対するドブタミンの優位性を支持するエビデンスはない。エピネフリンは、特に資源の少ない状況であっても一般に利用可能である(372)。ドブタミンとエピネフリンを間接的に比較したネットワークメタ解析は死亡率に明確な効果を示さなかった(OR, 1.18; 95% CI, 0.47 - 3.97)(362)。したがって、我々は望ましい結果と望ましくない結果は両薬剤で同等であると考え、体液管理と平均同脈圧(MAP)が適切であるにも関わらず低灌流が持続している心機能障害を伴う敗血症性ショックの患者に対しては、どちらか一方を使用するように弱い推奨を出した。低灌流の改善が認められない

場合、又は有害事象が認められた場合には、いずれの薬剤も投与を中止すべきである。敗血症における強心薬の役割に適切に対処するためには、質の高いRCTから得られたさらなるエビデンスが必要である。

レボシメンタンは、強心作用および血管拡張作用を有するカルシウム感受性増強薬である。敗血症性ショックで評価されている(373)。3件のRCT(n = 781)のメタアナリシスにより、強心薬なしと比較して、レボシメンタンは死亡率に影響を与えないことが示された(RR, 0.87; 95% CI, 0.59 to 1.28)。LeoPARDS試験のデータ(n = 515)では、強心薬なしに対してレボシメンタンは人工呼吸からの離脱成功の可能性が低く、上室性頻脈性不整脈のリスクが高いことが示された(373)。レボシメンタンとドブタミンを比較した7件のRCTのメタアナリシスでは、敗血症の成人において、死亡率に関してレボシメンタンがドブタミンより優れていないことが示された(OR, 0.80; 95% CI, 0.48, 1.33; p = 0.39)(374)。このように、委員会は、安全性プロファイル、費用および薬剤の入手が限られていることに加えて、有益性がないことに基づいて、レボシメンタンの使用に反対する弱い推奨を出した。

モニタリングと静脈路

推奨

43. 敗血症性ショックの成人については、資源が利用できるのであれば出来るだけ早く、非侵襲的モニタリングよりも動脈血圧の侵襲的モニタリングを用いることを**提案する**。

弱い推奨、非常に低い質のエビデンス。

44. 敗血症性ショックの成人については、中心静脈アクセスが確保されるまで昇圧剤投与開始を遅らせるのではなく、末梢静脈から昇圧剤を開始して平均血圧(MAP)を回復させることを**提案する**。

弱い推奨、非常に低い質のエビデンス。

備考:

末梢静脈から昇圧剤を使用する場合は、短期間に限り、肘前窩内または近位の静脈内に投与する必要がある。

理論的根拠

非侵襲的カフを用いた血圧の推定は不正確である傾向があり、不一致はショック状態でより顕著である(375-379)。動脈カテーテルの挿入により、動脈圧の安全で信頼性の高い継続的な測定ができ、リアルタイム分析が可

能となり、直近かつ正確な血圧情報に基づいて治療方針を決定できる(380)。観察研究のシステマティック・レビューでは、橈骨動脈カテーテルでは四肢の虚血および出血のリスクが1%未満であり、大腿動脈カテーテルでは四肢の虚血および出血のリスクがそれぞれ1%および1.58%未満であることが示された。最も一般的な合併症は限局性の血腫であり、橈骨動脈カテーテルで14%、大腿動脈カテーテルで6%であった(381)。超音波ガイドは初回試行成功率を高め、合併症発生率を低下させる可能性がある(382, 383)。システマティック・レビューでは、橈骨動脈カテーテルと比較して大腿動脈カテーテルを使用した場合の感染リスクが高く(RR, 1.93; 95% CI, 1.32-2.84)、血流感染の全体の統合発生率は1000カテーテル日あたり0.96であった(384)。前版のガイドラインでは、非侵襲的モニタリングよりも動脈血圧の侵襲的モニタリングを用いることについて弱い推奨が出された(12)。それ以降、関連する新たなエビデンスは入手できなかった。動脈血圧モニタリングと非侵襲的方法を比較した大規模なランダム化試験は不足している。合併症発生率が低く、おそらく血圧測定の精度はより高いことを考慮すると、動脈カテーテルの利益はおそらくリスクを上回ると考えられる。しかし、一部の国では資源が限られている可能性があり、質の高い研究がないことを考慮する必要がある。そのため、委員会は動脈カテーテル留置を支持する弱い推奨を出した。動脈カテーテルは、合併症のリスクを最小限に抑えるために、持続的血液動態モニタリングがもはや必要でなくなったらすぐに抜去すべきである。

血圧を回復させるために昇圧剤を迅速に開始することは、敗血症性ショックの管理に不可欠な要素である。昇圧剤は、末梢静脈に投与された場合の血管外漏出、局所組織虚血および損傷の懸念のために、中心静脈路を介して伝統的に投与されてきた。しかし、中心静脈路を確保するプロセスには時間がかかる可能性があり、所得の高い国でも資源不足の状況下では利用できない可能性のある特殊な設備や訓練を必要とするため、昇圧剤の開始の遅延につながる(385)。昇圧剤の初回注入のための中心静脈カテーテルと末梢静脈カテーテルを比較した大規模ランダム化試験は不足している。1件の小規模研究(n = 263)では、患者を末梢静脈路または中心静脈路にランダムに割り付けた(386)。昇圧剤の必要性は70%の患者で静脈路の適応であった。重大なカテーテル関連合併症の発生率は、末梢静脈ラインに無作為に割り付けら

れた患者の方が高く、軽微なカテーテル関連合併症の発生率に有意差はなかった。最も一般的な末梢静脈ラインの合併症は留置困難であった。末梢静脈路グループに割り当てられた患者のほぼ半数は、ICU 滞在中は中心静脈カテーテルを必要としなかった。他の著者も末梢静脈ライン挿入により中心静脈ラインを回避できることを示した (387)。末梢静脈カテーテルからの昇圧剤の投与は一般に安全である。最近のシステムティック・レビューでは、患者の 3.4% (95% CI, 2.5 – 4.7%) で血管外漏出が発生したことが示され、組織壊死または四肢虚血の報告事例はなかった (388)。ほとんどの研究で血管外漏出に対する積極的な治療の必要はないと報告されており、システムティック・レビューでは、血管外漏出イベントを経験する患者のほとんどに長期的な後遺症はないと結論づけられている (389)。肘前窩より遠位に昇圧剤を注入した場合、血管外漏出がより頻繁に起こる可能性がある。メタアナリシスでは、報告された血管外漏出イベントの 85% は、肘前窩より遠位に位置するカテーテルによって昇圧剤を注入した場合に起こったことが示された (389)。昇圧剤の長期投与により、局所組織傷害の発現の可能性が高くなると考えられる。肘前窩の近位に適切に留置された末梢静脈カテーテルに昇圧剤を短期間 (6 時間未満) 投与しても、局所組織損傷を引き起こす可能性は低い (389)。

末梢静脈路を用いた場合、昇圧剤の開始までの時間が短くなる可能性がある。ARISE 試験の事後解析では、患者の 42% で末梢静脈カテーテルから昇圧剤を開始されると共に昇圧剤開始までの時間がより短いことが示された (2.4 [1.3 – 3.9] vs. 4.9 hours [3.5 – 6.6], $p < 0.001$) (385)。さらに、昇圧剤を末梢静脈から開始した患者のほとんどは、1 時間以内に平均血圧 (MAP) $>65\text{mmHg}$ を達成した。昇圧剤の開始および平均血圧 (MAP) 65mmHg 達成が遅れることは、死亡率増加と関連する (390, 391)。

末梢静脈からの昇圧剤投与の合併症発生率が低く、血圧をより速く回復させる可能性があることを考慮すると、前肘窩の近位の静脈に昇圧剤を短期間に限って開始することの利益は、おそらくリスクを上回ると考えられる。そこで、我々は末梢静脈からの昇圧剤の迅速な開始を支持する弱い推奨を出した。昇圧剤の注入が短期間を超えて必要な場合は、資源が入手可能であればできるだけ早く、合併症のリスクを最小限に抑えるため、昇圧剤は中心静脈路から注入すべきである。様々な状況におけ

る中心静脈カテーテル留置の利用可能性および専門知識の欠如は重要な検討事項である (55)。後者のデータは一般に少ないが、ナイジェリアの主にシニア・レジデントを対象とした研究では、中心静脈カテーテル留置に関する知識は限られていると結論付けられた (392)。委員会は、中心静脈カテーテルを留置できるまでの一時的な手段としてノルエピネフリンの末梢静脈投与を提案しているが、一部の環境では、長期の中心静脈からの投与が不可能な場合もある。このシナリオにおける抹消静脈ラインの妥当性と安全性に関するより良いエビデンスを提供するためには、より大規模な前向き研究が必要である。

体液バランス

推奨

45. 敗血症および敗血症性ショックの患者で、初期蘇生後に依然として低灌流および体液量減少の徴候が認められる患者において、蘇生の最初の 24 時間における制限的輸液戦略と非制限的輸液戦略の使用に関する推奨を出すには、エビデンスが不十分である。

備考:

輸液蘇生は、患者が低灌流の徴候を呈する場合にのみ行うべきである。

理論的根拠

現在の文献では、輸液の初期蘇生ボラス投与に続く最良の輸液戦略に関する明確な指針は示されていない。敗血症蘇生における 4 件の最大規模の臨床試験では、最初の 72 時間に中等量から大量の輸液が使用されていた。Rivers (393) は 13 L 以上の輸液を投与したが、ProCESS (64)、ARISE (65)、および ProMISe (66) は通常ケア群で約 7 ~ 8L を投与し、死亡率は低かったと報告している。しかし、最近のエビデンスでは、臓器灌流の回復のために用いる輸液は、血管の恒常性を損傷し、臓器機能不全を引き起こす可能性が示されている (394)。観察研究のデータから、大量輸液蘇生と死亡率増加の関連性が示されているが、これらの研究は測定されていない変数 (すなわち、より大量の輸液をより重症の患者に投与すること) の影響を受けている可能性が高い (395, 396)。アフリカから出てきた最近のデータでは、成人におけるより高容量の輸液蘇生は死亡率の増加と関連していたが、これらのデータの一般化可能性は、登録された患者における HIV/AIDS および栄養不良の有病率が高いこと、ICU へのアクセスが限られている資源の乏し

い状況のために制限されている (69)。

敗血症患者の管理における制限的輸液戦略を評価している現在のエビデンスは、選択基準、制限的および非制限的輸液戦略の定義、追加静注輸液の投与の指針となる基準 (例えば、灌流のパラメータ vs. 血行動態変数)、および介入期間に関して様々なものがある (397-401)。さらに、主要評価項目はほとんどが研究期間中に投与された輸液量に関連しており、サンプルサイズが小さいことを考慮すると、患者中心アウトカムの差を同定する検出力はなかった。進行中の Crystalloid Liberal or Vasopressors Early Resuscitation in Sepsis (CLOVERS) 試験および Conservative vs Liberal Fluid Therapy in Septic shock (CLASSIC) 試験は、この問題に多少の光を当ててであろう (402, 403)。エビデンスの質と既存の研究間のばらつきを考慮し、委員会は、敗血症と敗血症性ショックの患者における初期輸液ポラス投与に続く、蘇生の最初の 24 時間における制限的または非制限的輸液管理のいずれについても、推奨を出さなかった。しかし、この議論は、初期輸液のポラス投与を推奨することには影響せず、また、初期輸液のポラス投与に続く輸液投与は、血行力学的変数の反応だけでなく、灌流パラメータに従って導かれるべきであることを強調することが重要である。

換気

酸素目標値

推奨

46. 成人敗血症患者に伴う低酸素性呼吸不全において、酸素目標値を制限することを推奨するにはエビデンスが不十分である。

理論的根拠

ICU で人工呼吸を行っている患者は、吸入酸素濃度が高く、動脈血酸素分圧が上昇することが多い。酸素の制限的使用は酸素曝露を減少させ、肺および全身の酸化傷害を減少させる可能性がある。敗血症患者の酸素の使用制限の目標値 (一般に PaO₂ が 55 ~ 70mmHg; SpO₂ が 88 ~ 92% と定義されている) と治療に関するエビデンスは限定的で、重症患者を対象とした 3 件のランダム化試験があるのみである (404-406)。1000 例を対象とした ICU-ROX 試験 (405) では、ICU で人工呼吸器管理を受けている成人患者に対して、通常酸素療法と比較して、

制限酸素療法は主要アウトカムである人工呼吸器非使用日数に有意な影響を及ぼさなかった。また、90 日と 180 日死亡率にも差はなかった。これらの知見は、予定外の間中解析の後に早期に中止された先行する単一施設試験の結果とは異なっている。同試験では、ICU での制限酸素療法は、通常酸素療法よりも死亡率が著しく低かった (404)。最近の複数の臨床症候群を対象とするシステマティックレビューとメタアナリシスにおいて、研究者らは、酸素の通常酸素投与よりも制限酸素投与の方が急性疾患の成人の死亡率が低いことを見出した (407)。しかし、成人敗血症を含む ICU-ROX 試験の post hoc 解析では、得られた 90 日死亡率に対する制限酸素療法の治療効果の点推定値は、臨床的に重大な害をもたらす可能性を高くする物であった (408)。LOCO-2 試験はデータ安全性モニタリング委員会により早期に終了となったが、制限酸素療法で管理された ARDS 患者では 28 日生存率に差がないことを報告した (409)。現在、いくつかの制限酸素目標に関する試験が進行中であり、将来的には臨床診療に情報を提供するだろう。現時点では、エビデンスに基づいた推奨を行うには十分な証拠がない。

高流量経鼻酸素療法

推奨

47. 敗血症により誘発された低酸素血症性呼吸不全の成人に対して、非侵襲的人工呼吸よりも高流量経鼻酸素療法の使用を**提案する**。
弱い推奨、低い質のエビデンス。

理論的根拠

急性低酸素性呼吸不全は、肺炎や肺外感染症による ARDS のように敗血症の原因によって生じることがある。高二酸化炭素血症を伴わない低酸素症を呈する患者は、従来通り鼻カニューレ、リザーバー付きフェイスマスク、ベンチュリーマスクなどのインターフェースを用いて高濃度の吸入酸素で治療される。

さらにサポートを必要とする重度の低酸素症患者に対する高度な介入には、非侵襲的換気 (NIV) または高流量酸素がある。いずれの治療法も、挿管や侵襲的人工呼吸に伴う合併症を回避し、患者との意思疎通を促進する。ガス交換の改善に加え、NIV は一部の患者において、呼吸仕事量を低下させるのに役立つ可能性がある。しかしながら、NIV を使用することは、胃への送気および

誤嚥のリスク増加、顔面の皮膚損傷、過大な一回換気量、治療中に食事や効果的な発声ができないことによる患者の不快感といった合併症の発生に関連している可能性がある。

高流量経鼻酸素療法 (High flow nasal cannula :HFNC) は、分泌物の加温加湿、患者の需要によりよく適合する高流量で、鼻咽頭死腔の洗い出し、軽度の気道陽圧効果をもたらす非侵襲的な高濃度酸素供給インターフェースである。HFNC は単一の吸入肢は、毎分 60 リットルもの吸気流速を可能にし、95 ~ 100% の吸入酸素濃度 (FiO₂) を達成することができる。しかし、HFNC は呼吸仕事量を減らし、中等度以上の PEEP を付与する効果は小さい (410)。HFNC 伴う合併症の可能性はあるが、通常は自然治癒するものであり、治療を中止する必要はない。

通常酸素療法にもかかわらず急性低酸素性呼吸不全となった患者における NIV と HFNC の戦略を比較する、単施設大規模無作為化試験が直接比較のために行われた (411)。主要アウトカムである 28 日目の挿管率に差はなかったが、この研究では NIV と比較して HFNC で 90 日生存率が改善し (OR, 0.42; 95% CI, 0.21 ~ 0.85)、HFNC 患者は 28 日間の研究期間中に人工呼吸を行わなかった日数が有意に多かった (411)。上記の研究の重度低酸素血症 (PaO₂/FiO₂ ≤ 200mm Hg) 患者の post hoc 解析において、HFNC は NIV と比較して挿管率が低かった (35%vs58%)。9 件の RCT (患者 2093 例) のシステマティックレビューおよびメタアナリシスにより、HFNC は通常酸素療法と比較して挿管を減少させるが (RR, 0.85; 95% CI, 0.74 ~ 0.99)、死亡リスクや ICU 滞在日数には影響しないことが示された (412-414)。しかし、NIV の手技は標準化されておらず、施設により経験も異なっていた。

エビデンスの質は低いものの、高二酸化炭素血症を伴わない進行性の低酸素血症を呈する敗血症患者に対して、NIV よりも HFNC を試みることの有益性は正当化されたと思われる。急性低酸素性呼吸不全で HFNC を必要とする患者は、挿管を必要とするリスクが高いため、このような試みには換気不全に対する慎重な監視を行わなければならない。

非侵襲的換気

推奨

48. 敗血症により誘発された低酸素性呼吸不全の成人に対して、侵襲的人工呼吸と比較して非侵襲的人工呼吸の使用を推奨するにはエビデンスが不十分である。

理論的根拠

NIV は侵襲的陽圧換気と直接比較すると、NIV は特定の患者においてガス交換の改善や呼吸仕事量減少などの同様の生理学的利益を達成する一方で、挿管、侵襲的換気、それに付随する鎮静に関連した合併症を回避できる可能性がある。対照的に、NIV はマスクに関連した不快感、リークによって起こる認識されない患者 - 人工呼吸器の非同調、胃への送気を引き起こす可能性がある。急性呼吸不全に適応する際の NIV の主なリスクは、必要な挿管を遅らせること、間欠的な誤嚥イベントのリスクが増加することである。NIV の失敗は特にこれらの集団において死亡の独立した危険因子であることが研究によって示唆されているが、注意深く患者を選択によってこのリスクを低下させることができるかもしれない (415、416)。

敗血症に起因する低酸素性呼吸不全の患者が慢性呼吸器疾患 (COPD、肥満) を有する場合とそうでない場合があるが、急性低酸素性呼吸不全のみ (新規発症の呼吸不全) の患者の救命のために NIV を使用することはあまり研究されていないが珍しいことではない。例えば、LUNG SAFE 試験では、ARDS 患者の 15% に NIV が使用され、ARDS の重症度に応じて NIV 失敗率および死亡率が異なることが示された (417)。

少数の小規模 RCT では、早期または軽症の ARDS、もしくは新規発症の低酸素性呼吸不全に対する NIV の有益性が示している (418、419)。前回のガイドラインの発表以降、解析のために追加された研究は 1 件のみであった (420)。対象とされた患者数が少ないこと、エビデンスの質が低いこと、臨床医が NIV が有益であると思われる呼吸不全の低酸素性患者を特定できるかどうか不明、およびこの研究の設定において NIV による害の可能性を示唆する観察データがあるため、明確な推奨はできない。敗血症に関連した低酸素性呼吸不全患者に NIV を使用する場合は、呼吸仕事量の早期減少のためのモニタリングと一回換気量の綿密な監視を提案する (421)。

急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) における肺保護換気戦略

推奨

49. 敗血症により誘発された ARDS の成人に対して、高一回換気量戦略 (>10mL/kg) よりも低一回換気量戦略 (6mL/kg) を用いることを**推奨する**。

強い推奨、高い質のエビデンス。

理論的根拠

この推奨事項は前回のガイドラインと同じである。注目すべきことは、このセクションの推奨事項を導く研究は、American-European Consensus Conference (AECC) の診断基準を用いて患者を登録したことである (422)。今回の文書では、2012 年のベルリンの定義に基づいて、軽症、中等症、重症 ARDS (それぞれ PaO₂/FiO₂ ≤ 300、≤ 200、≤ 100mm Hg) という用語を用いている (423)。確立した ARDS 患者を対象にし、控えめな一回換気量によって急気圧を制限することの効果を検証する複数の臨床研究が実施されている (424-427)。これらの研究では異なる結果が示されたが、これは治療群と対照群の気道内圧の違いが原因であった可能性がある (423、424、428)。

いくつかのメタアナリシスでは、確立した ARDS に対して気道内圧や換気量を制限する戦略により、患者群の死亡率が低下することが示唆されている (353、354)。換気量および気道内圧制限戦略に関する大規模の試験では、一回換気量を 12mL/kg 予測体重 (PBW) とした場合と比較して一回換気量を 6mL/kg で換気してプラトー圧 ≤ 30cm H₂O を目指した場合、ARDS 患者の死亡率が絶対値で 9% 減少することが示された (424)。

ARDS 患者に対する肺保護戦略を用いることは、臨床試験により支持され、広く受け入れられている。しかし、個々の ARDS 患者に対する正確な一回換気量は、プラトー圧、選択された呼気終末陽圧 (PEEP)、胸腹部コンプライアンス、および患者の呼吸努力などの因子に併せて調整を必要がある。重度の代謝性アシドーシス、高分時換気量、または低身長患者では、一回換気量をさらに調整する必要があるかもしれない。プラトー圧を 30cm H₂O (429、430) 以下に維持できる限り、一回換気量 > 6mL/kg PBW で換気するのが安全であろうと考える臨床医もいる。プラトー圧は患者が吸気ホールド中に患者が受動的である場合にのみ真に価値がある。逆に、

胸壁 / 腹壁が非常に硬く、胸腔内圧が高い患者は、経肺圧が低くなるため、30cm H₂O を超えるプラトー圧を許容できるかもしれない。ある後ろ向き研究では、プラトー圧が 30cm H₂O 以下であっても一回換気量を低下させるべきであることが示された (431)。なぜなら、プラトー圧の低下が院内死亡率の低下と関連していたからである (432)。最近の患者レベル媒介分析では、駆動圧 (プラトー圧から設定した PEEP を引いた値) が 12 ~ 15cm H₂O 以下になるような一回換気量は、自発呼吸努力のない患者に有利である可能性が示唆された (433)。このアプローチを推奨する前に、駆動圧による一回換気量設定について前向き検証が必要である。ARDS では、6cc/kg を超える一回換気量と 30cm H₂O を超えるプラトー圧を併用するのは避けるべきである。臨床医は吸気終末プラトー圧 ≤ 30cm H₂O と同時に達成されるべき低 "一回換気量 (約 6mL/kg PBW) という目標に向かって、初期値から 1 ~ 2 時間かけて一回換気量を減少させる目標を出発点として使用するべきである。一回換気量を 6mL/kg PBW に減らした後もプラトー圧が 30cm H₂O を超えたままであれば、一回換気量をさらに 4mL/kg PBW 程度まで減らしてもよい。臨床医は、非常に低い一回換気量が重大な患者 - 人工呼吸器非同調および患者の不快感をもたらす可能性があることに留意すべきである。分時換気量を維持するため、一回換気量を減少させている間は、呼吸数を最大 35 回 / 分まで増加させるべきである。換気量および吸気圧を制限した換気は、これらの最大許容設定呼吸数でも高二酸化炭素血症を引き起こすことがある; これは禁忌 (例えば、頭蓋内圧亢進、鎌状赤血球クリーゼ) がない場合には許容され、安全であると思われる。同じ肺保護の原則を尊重する限り、他のいずれの換気モードと比較してある単一の換気モード (従圧式、従量式) が優れているということは一貫して示されていない。

推奨

50. 敗血症により誘発された重症 ARDS の成人患者において、高いプラトー圧ではなく、上限目標をプラトー圧 30cm H₂O とすることを**推奨する**。

強い推奨、中等度の質のエビデンス。

理論的根拠

その後、プラトー圧を評価する新たな試験がその後発表されていないため、この推奨は前回のガイドライン

と変わらない。注目すべきことは、最近の文献では、2012年ベルリン定義に基づいて軽度、中等度、重度のARDS（それぞれ $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ 、 ≤ 200 、および $\leq 100\text{mmHg}$ ）という用語を用いているが(423)、本推奨の指針となる3つのRCT(424、426、427)では、American-European Consensus Conference (AECC)のAcute Lung Injury(ALI)とARDSの診断基準(422)を用いて患者が登録されたことである。これらの3つのRCTでは高い一回換気量およびプラトー圧を用いる戦略と低い一回換気量および低プラトー圧の戦略を比較しており、統合データの解析で、低プラトー圧で管理された患者において死亡率の減少(RR、0.83; 95% CI、0.70 ~ 0.97)および人工呼吸器離脱期間の短縮(MD 1.8日; 95% CI、0.35 ~ 3.25)が示唆されている。

5件のRCTを含む最近のシステマティックレビューでも、プラトー圧と死亡率との間に強い関係があることが確認された(434)。この推奨は観察データによっても裏付けられている。大規模国際観察研究であるLUNGSAFEは、プラトー圧が死亡率と相関することを報告した。しかし、プラトー圧が20cm H₂O以下の場合、死亡率とプラトー圧の関係は明らかではなかった(435)。5つの観察研究の二次解析では、プラトー圧のカットオフ値は29cm H₂Oであり、それを超えると死亡リスクが増加することが確認された(436)。したがって、プラトー圧の上限目標は30cm H₂O未満とすることを推奨する。

推奨

51. 中等度から重度の敗血症により誘発されたARDSの成人において、低いPEEPよりも高いPEEPを用いることを**提案する**。

弱い推奨、中等度の質のエビデンス。

理論的根拠

推奨は2016年と変わらない。2つのRCT(437、438)が2016年のガイドライン(12、13)以降に発表されたが、いずれの研究もPEEPの設定にリクルートメント手技を適用したため、メタアナリシスにはこれらの試験を含めなかった。これら2つの試験を含む感度分析でも結論に変化がなかった。

ARDS患者においてより高いPEEPを付与することは、ガス交換に寄与する肺単位を開き、 PaO_2 を増加さ

せる可能性がある。我々はARDS患者を対象として低一回換気量に加えて低PEEP戦略と高PEEP戦略を比較した3つの多施設RCT(439-441)および1つのパイロットRCT(442)を含めた。低一回換気量戦を受けたARDS患者において、死亡率(RR、0.93; 95% CI、0.83 - 1.03)、または人工呼吸器非使用日数(RR、1.48; 95% CI、0.19 - 2.76)において低PEEPに対する高PEEPの優位性は認められず、圧損傷のリスクの上昇も認められなかった(RR、1.49; 95% CI、0.99 - 2.23)。

患者レベルのメタアナリシスでは、すべてのARDSの全ての患者において高PEEPの有益性を示されなかったが、中等症または重症ARDS($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200\text{mmHg}$)患者では、高PEEPにより死亡率が低下したものの、軽症ARDSの患者は死亡率が低下しなかった(443)。2つのランダム化PEEP試験(440、441)の患者レベル解析では、PEEPの増加に反応して酸素化が改善したARDS患者は死亡リスクが低いことが示唆された。この関連性は重症度の低いARDSの患者と比較して、より重度($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ が150mm Hg未満)のARDS患者で強かった。

より高いPEEPレベルを選択する最適な方法は明らかではない。1つ目の選択肢は、肺リクルートメントと肺過膨張の好ましいバランスを反映する最良のコンプライアンスや最低の駆動圧を取得することを目的とし、胸郭肺コンプライアンスのベッドサイド測定に従ってPEEPを設定することである(445)。2番目の選択肢は、患者が6mL/kg PBWの一回換気量を受けている間、プラトー気道内圧が28cm H₂OになるまでPEEPを漸増するものである(441)。3番目の選択肢は適切な酸素化を維持するために必要な FiO_2 とPEEPの組み合わせに基づいてPEEPを漸増するPEEP/ FiO_2 設定表を使用する方法である(439-441)。通常、肺虚脱を避けるためには $\text{PEEP} > 5\text{cm H}_2\text{O}$ が必要である(446)。食道内圧ガイド下PEEP設定は2つの研究(447、448)で評価されている。パイロット研究では有益性が示唆されたが(448)、200人の患者を対象として食道(PES)測定を指標としたPEEP設定法と経験的高PEEP- FiO_2 調整法の比較をおこなった多施設RCTでは、28日目までの死亡率および人工呼吸器非使用日数の複合アウトカムに有意差は示されなかった(449)。

非 ARDS 呼吸不全における低 1 回換気量

推奨

52. 敗血症に起因する (ARDS を伴わない) 呼吸不全の成人に対しては、高 1 回換気量と比較して低 1 回換気量の使用を**提案する**。

弱い推奨、低い質のエビデンス。

理論的根拠

前回の SSC ガイドラインは、ARDS 患者の管理において多い 1 回換気量 ($V_t > 8\text{mL/kg}$) よりも低 1 回換気量 (予測体重の V_t 4 ~ 8mL/kg) の使用を強い推奨、中等度のエビデンスレベルで示した (12, 13, 226)。しかし、ARDS の基準を満たさない人工呼吸器を必要とする急性呼吸不全の患者については、それほど強力なエビデンスはない。2015 年のシステマティック・レビューとメタアナリシスでは、低 1 回換気量の群では、高 1 回換気量の群と比較して入院期間中の ARDS または肺炎の複合エンドポイントのリスクが低下することが明らかになった (RR, 0.72; 95% CI, 0.52-0.98)(450)。3 件の RCT による分析 (患者 1129 例) では、低 1 回換気量による死亡率に差はなく (RR, 1.07; 95% CI, 0.91-1.26)、ARDS 発症リスクは低い傾向がみられた (RR, 0.59; 95% CI, 0.34-1.02)(補足デジタルコンテンツ: 付録 4)。

ARDS の基準を満たさない敗血症に起因する呼吸不全患者の換気戦略に関するデータは限られている。しかし、敗血症は ARDS 発症の独立した危険因子であり、ARDS の診断の遅れは低 1 回換気量の使用の遅れをもたらす可能性がある。したがって、低 1 回換気量の過少使用または遅延使用を避けるために、人工呼吸中の全ての敗血症患者で低 1 回換気量を使用することを提案する。さらに、低 1 回換気量の使用は、ARDS の診断が見逃されている敗血症患者において、人工呼吸器関連肺損傷を促進するリスクを回避する。

リクルートメント手技

推奨

53. 敗血症に起因する中等度から重症の ARDS の成人に対しては、従来のリクルートメント手技の使用を**提案する**。

弱い推奨、中等度の質のエビデンス。

54. リクルートメント手技を行う場合は、PEEP の漸増法を使用しないことを**推奨する**。

強い推奨、中等度の質のエビデンス。

理論的根拠

重症 ARDS 患者の難治性低酸素血症を治療するための多くの戦略が存在する (451)。一時的に肺内圧を上昇させると、無気肺を改善させ、ガス交換が可能になるかもしれない (446)。しかし、換気された肺を過剰に拡張させ、人工呼吸器関連肺損傷および一過性の低血圧につながる可能性もある。前回の SSC ガイドラインが発表されて以降、2 つの重要な RCT が発表され、どちらもリクルートメント手技に「従来とは違う」アプローチを用いた。持続的気道陽圧 (例: 30-40cmH₂O で 30 - 40 秒) を用いた「従来の」リクルートメント手技の代わりに、両試験は PEEP レベルを漸増して肺リクルートメントを行い、その後、最良の静的コンプライアンス (452) または酸素飽和度 (437) のいずれかに従って PEEP 漸減を行った。漸増 PEEP を用いたリクルートメント研究を従来のリクルートメント手技を用いた研究とは別に解析した場合、漸増 PEEP によるリクルートメントは 28 日死亡率の増加 (RR, 1.12; 95% CI, 1.00 - 1.25) と関連しており、このことから、リクルートメントに PEEP 漸増を使用しないことを強く推奨する。従来のリクルートメント手技は、ARDS の 28 日死亡率を改善するようである (RR, 0.79; 95% CI, 0.64 - 0.96)(補足デジタルコンテンツ: 付録 4)。リクルートメント手技は初期には酸素化をよくするが、効果は一過性のこともある (453)。重度の低酸素血症患者の一部は、より高い PEEP を使用しリクルートメント手技を行うことで利点があるが、全ての ARDS 患者にルーチンに行うことを支持するエビデンスはほとんどないため、中等度から重症の ARDS 患者に限って推奨する (453)。リクルートメント手技を行う患者は厳重にモニターされるべきであり、臨床状態の悪化が認められた場合には、リクルートメント手技を中止すべきである。

腹臥位換気

推奨

55. 敗血症に起因する中等度から重症の ARDS の成人に対しては、1 日 12 時間以上の腹臥位換気を行うことを**推奨する**。

強い推奨、中等度の質のエビデンス。

理論的根拠

2016 年のガイドライン以降、敗血症に起因する重症 ARDS における腹臥位換気の使用を評価した新たなランダム化比較試験はなかった。そのため、推奨事項の変更は行わなかった。2017 年、メタアナリシスが発表された (454)。これは 2010 年に発表された以前のメタアナリシス (455) から更新されたもので、2013 年に発表された PROSEVA 研究が 1 件のみ追加された (456)。これらのメタアナリシスにより、以前に発表された研究の結果が確認された。ARDS 患者で PaO₂/FiO₂ 比が 200 未満の場合は、挿管の最初の 36 時間以内に仰臥位よりも腹臥位を 1 日 12 時間以上実施した場合、生存率の改善が示された。この研究を含むメタアナリシスでは、仰臥位と比較して腹臥位では重症 ARDS 患者の死亡率を改善させ (RR, 0.74; 95%CI 0.56 – 0.99)、PaO₂/FiO₂ 比の変化で測定した酸素化を改善させるという結果であった (median 23.5 higher; 95%CI, 12.4-34.5 higher)(454)。ほとんどの患者は腹臥位に反応し、酸素化が改善され、肺コンプライアンスも改善された可能性がある (457-459)。腹臥位は、挿管チューブの事故抜去など、生命を脅かす合併症と関連している可能性があるが、統合解析では明らかではなかった (RR, 1.09; 95% CI, 0.85 – 1.39)。しかし、腹臥位は褥瘡の増加と関連しており (RR, 1.22; 95% CI, 1.05 – 1.41)(460, 461)、腹臥位が禁忌である患者もいる (460, 461)。

神経筋遮断薬

推奨

56. 敗血症に起因する中等度から重症の ARDS の成人に対しては、神経筋遮断薬の持続注入よりも間欠的ボラス投与を行うことを**提案する**。

弱い推奨、中等度の質のエビデンス。

理論的根拠

ICU での神経筋遮断薬 (NMBA) 使用の最も一般的な適応は、人工呼吸を容易にすることである (462)。これら

の薬物は胸壁コンプライアンスを改善し、呼吸の不同調を予防し、最高気道内圧を低下させる可能性がある (463)。また、NMBA の使用により、呼吸仕事量を減少させることにより酸素消費量を減少させる可能性がある (464)。2016 年の SSC ガイドラインでは、敗血症に起因する中等度から重症の ARDS に NMBA を 48 時間注入するという弱い推奨を発表した (12, 13)。この推奨事項は、ARDS における NMBA の役割を検討した 3 件の試験 (465 – 467) のメタアナリシスに基づいており、シタラクリウム注入の使用により死亡 (RR, 0.72; 95% CI, 0.58 – 0.91) および圧損傷 (RR, 0.43; 95% CI, 0.20 – 0.90) のリスクが低下したことを示している (468)。

それ以来、いくつかの RCT が発表されており (469-471)、その中で最大のものが ROSE 試験である (471)。統計学および臨床的に有意な異質性が認められたため、7 件の試験すべてのメタアナリシスは適切ではなかった。NMBA の持続注入は、浅い鎮静で必要に応じて NMBA をボラス投与する場合と比較した場合、死亡率を改善しなかった (RR, 0.99; 95% CI, 0.86 – 1.15)。一方、NMBA の持続注入は、深鎮静で必要に応じて NMBA をボラス投与する場合と比較した場合、死亡率を低下させた (RR, 0.71; 95% CI, 0.57 – 0.89)。全般的に、NMBA 持続注入は圧損傷の危険性を低下させたが (RR, 0.55; 95% CI, 0.35 – 0.85)、人工呼吸器離脱期間、人工呼吸器装着期間、ICU-acquired weakness に対する影響は不明であった (472, 473)。

これらの重要な転帰および有益性と潜在的な有害性とのバランスに関して依然として存在する不確実性を考慮して、委員会は、持続注入よりも間欠的 NMBA ボラス投与を支持する弱い推奨を発表した。重要なことは、もし NMBA を使用するのであれば、臨床医は十分な鎮静と鎮痛を行わなければならない (191, 474)。最近更新された診療ガイドラインは、特定のガイダンスにも利用可能である (472)。

体外式膜型人工肺

推奨

57. 敗血症に起因する重症 ARDS の成人に対しては、従来の人工呼吸が失敗した場合、インフラストラクチャーが整備されている経験豊富な施設で V-V ECMO を使用することを**提案する**。

弱い推奨、低い質のエビデンス。

理論的根拠

静脈 (VV) 体外式膜型人工肺 (ECMO) は、難治性低酸素血症または高二酸化炭素血症性呼吸性アシドーシスの状況においてガス交換を容易にするために重症急性呼吸不全患者に使用される (475)。人工呼吸の強度の低下を促進するために使用されることもある。敗血症に起因する ARDS における VV-ECMO の使用に関するエビデンスは限られており、重症 ARDS に対する VV-ECMO の潜在的有効性を評価するために最近 10 年間に 2 件の RCT が完了している (476、477)。試験の選択基準は厳格で、従来の換気戦略や腹臥位などの他のレスキュー療法に抵抗性の重症 ARDS 患者である非常に病的な集団に焦点を当てた。本ガイドラインのエビデンスは、間接性のために非常に低いエビデンスレベルとした。

選択した研究には方法論上の限界があった。1 件の試験では、介入参加者全員が 1 施設で治療を受けており、ECMO 管理に特化した施設であったため、効果の大きさを誇張した可能性がある (477)。さらに、この試験の参加者の一部は介入を受けなかった (477)。しかし、最近の 1 件のシステマティック・レビューでは、専門施設で VV-ECMO を実施することにより、重症 ARDS 患者の死亡率が低下することが明らかにされた (475)。臨床現場では、患者の選択が重要であり、通常 ECMO センターで ECMO を開始する前に議論される。費用と公平性は実質的な問題であり、登録データは臨床試験の枠外でこれらの患者のより長期の転帰を立証するために非常に重要であろう。

補助療法

副腎皮質ステロイド

推奨

58. 敗血症性ショックがあり、昇圧薬治療が必要な成人患者には、ステロイドの静脈内投与することを提案する。

弱い推奨；中等度の質のエビデンス。

備考：

敗血症性ショックの成人患者に用いられる代表的なステロイドは、ヒドロコルチゾン 200mg/日であり、6 時間ごとに 50mg 静脈内投与するか、持続投与する。これは、昇圧剤開始から少なくとも 4 時間後に、ノルエピネフリンまたはエピネフリンの投与量が 0.25mcg/kg/分 で開始することが推奨される。

理論的根拠

2016 年のガイドラインにおいて、蓄積されたエビデンスは十分な輸液蘇生と昇圧薬治療によって血行動態を安定化できた場合、ステロイドの使用を推奨するものでは無かった (12, 13)。それ以来、3 件の大規模 RCT が発表されている (354、478、479)。最新のメタアナリシス (480) では、ステロイドの全身投与によりショックからの離脱が早まるということが明らかにされた (MD、1.52 日；95% CI、1.71 ~ 1.32)。このガイドライン改訂のために実施されたメタアナリシス (Supplemental Digital Content: 付録 5) では、昇圧剤を使用しない日数の増加 (MD、1.5 日；95% CI、0.8 ~ 3.11 日) が認められたが、ステロイドの使用は神経・筋力低下を増加させ (RR、1.21；95% CI、1.01 ~ 1.45)、短期または長期の死亡率に対する明らかな影響は認められなかった。

エビデンスの全体的な質は中等度であった。委員会は、望ましい効果 (ショック離脱、昇圧剤不使用日数) が低用量ステロイドの望ましくない効果を上回ると判断した。必要な資源、介入のコスト、および実行可能性を考慮に入れたこの観察結果は、敗血症性ショックにおける低用量ステロイド療法の使用を支持する弱い推奨となった。ステロイドの至適投与量、開始時期、および投与期間は依然として不明である；最近の RCT では、ヒドロコルチゾン 200mg/日を分割して静注した (354、479、480)。3 件の試験 (354、478、479) も異なる選択基準を用いていた。すなわち、ADRENAL 試験 (479) の適格患者は、ランダム化時に MAP >60mm Hg を維持するために 4 時間以上の昇圧薬または強心薬のいずれかを投与されている患者であった。In APROCCHSS 試験 (478) では、昇圧剤の用量は、MAP \geq 65mmHg を維持するために、ノルエピネフリンやエピネフリン、または他の昇圧剤のいずれかを \geq 0.25 μ g/kg/分または \geq 1mg/hr 6 時間以上であった。ADRENAL 試験 (479) では、ヒドロコルチゾンを最大 7 日間または ICU 退室時もしくは死亡まで投与した；APROCCHSS 試験 (478) ではヒドロコルチゾンを 7 日間投与した；VANISH 試験 (354) ではヒドロコルチゾン 200mg を 5 日間毎日投与し、その後さらに 6 日間かけて漸減した。

われわれの推奨は、昇圧薬治療が継続的に必要な成人の敗血症性ショック患者に焦点を当てている。昇圧薬の必要性の定義は、目標 MAP を維持するために開始後少なくとも 4 時間、ノルエピネフリンまたはエピネフリン \geq 0.25mcg/kg/分が必要である事とした。ヒドロコルチゾンの用量は典型的には 200mg/日である。以前の系統的レビューおよびメタアナリシスでは、用量反応効果は認められなかった (480)。

血液浄化

推奨

59. 敗血症または敗血症性ショックの成人については、ポリミキシン B による血液灌流法を**使用しないことを提案する**。

弱い推奨、低い質のエビデンス。

60. 他の血液浄化療法の使用について推奨を行うにはエビデンスが不十分である。

理論的根拠

血液灌流とは、吸着剤入りカートリッジを装着した体外循環回路を用いて血液を循環させることです。以前のガイドラインでは、血液浄化療法の使用に関して推奨されていなかった(12, 13)。ガイドラインの最新の文献検索により、新たに1件の関連するRCT(481)が確認された。

最も広く研究されている技術は、ポリミキシン B 固定化ポリスチレン由来繊維の使用である。この手法の無作為化試験は、以前に系統的レビューおよびメタアナリシスで要約されている(482)。利用可能なすべてのRCTの最新のメタアナリシス(Supplemental Digital Content: 付録5)では、死亡率の低下の可能性が示されたが(RR, 0.87; 95% CI, 0.77 – 0.98, 低い質)、しかし、この知見は感度分析によって否定された: バイアスリスクの高い試験を除外すると、リスク比は1.14(95% CI, 0.96 – 1.36); 2010年以前に発表された試験を除外すると、血液灌流法の方がより死亡率が高かった(RR, 1.23; 95% CI, 1.04 – 1.46)。全体として、エビデンスの質は低いと判断した(Supplemental Digital Content: 付録5)。

有益な効果に関して不確実性が大きく、望ましくない効果の発生頻度についてはいくつかの試験で報告されている。ポリミキシン B による血液灌流は高価であり、資源集約的であり、健康の公平性を低下させる可能性があり、低所得者層では実行不可能である。検討した全員が、ポリミキシン B による血液灌流療法の使用に対して弱い推奨とした。

血液濾過、血液灌流と血液濾過の併用、血漿交換などの他の方法に関する新たなエビデンスは確認されなかった。したがって、これらの治療法の使用に関する推奨はなく、2016年のガイドラインと変更はない。解析後、新たなデータが出てきたが、現段階では推奨を再考するには不十分であった(483)。

様々な血液浄化療法が患者の転帰に及ぼす影響を明らかにするには、さらなる研究が必要である。

赤血球輸血の目標

推奨

61. 敗血症または敗血症性ショックの成人には、制限的(非制限ではなく)輸血戦略を用いることを**推奨する**。

強い推奨、中等度の質のエビデンス。

備考:

制限的輸血戦略では一般的にヘモグロビン濃度 70g/L が輸血のトリガーとなっている; しかしながら、赤血球輸血はヘモグロビン濃度のみを指標にすべきではない。患者の全般的な臨床状態の評価し、急性心筋虚血、重度の低酸素血症または急性出血などの改善すべき病態の検討が必要である。

理論的根拠

以前のガイドラインは2件のRCTに基づいている(484, 485)。Transfusion Requirements in Septic Shock (TRISS) 試験では、ICU入室後の敗血症性ショック患者1000例における輸血閾値70g/Lと90g/Lを比較した。その結果、90日死亡率、虚血イベント、生命維持装置の使用は、両群で同程度であり、輸血閾値の低い群において輸血回数が少なかった。循環血液量が正常なICU患者838例を対象に70g/Lと100g/Lの輸血制限閾値を比較したTransfusion requirement in Critical Care(TRICC)試験では、主要アウトカム(30日死亡率)に差がないことが示された。敗血症または敗血症性ショックの患者218例のサブグループでは、30日死亡率は2群で同程度であった(制限輸血群22.8% vs. 非制限輸血群29.7%, $p = 0.36$)。

我々の文献検索により、RCTでの最近のシステマティックレビューおよびメタアナリシス(486)、また1件の新しいRCT: The Transfusion Requirements in Critically Oncologic Patients (TRICOP) 試験(487)が同定された。この試験では、敗血症性ショックの成人がん患者300例が、赤血球輸血の非制限的(ヘモグロビン閾値 <90g/L)または制限的戦略(ヘモグロビン閾値 <70g/L)のいずれかにランダム化された。無作為化28日後の死亡率は、非制限群45%(67例)に対し制限群56%(84例)であり(HR 0.74; 95%CI, 0.53 – 1.04; $p = 0.08$)、ICU入室期間、入院期間に差はなかった。無作為化90日後の時点で、非制限群の死亡率は制限群よりも低かった(59% vs. 70%)(ハザード比, 0.72; 95%CI, 0.53 – 0.97)。

今回のメタアナリシスの改訂では、28日死亡率に差は認められなかった(OR, 0.99 95%CI, 0.67 – 1.46、

中等度の質)。これは非制限的な輸血戦略で28例の死亡率の低下が観察されたTRICOP試験が含まれているためである。全体として、エビデンスの質は中等度と判断された。

効果の全体的なバランスは不確実であり、介入または対照のいずれにも有利ではない。しかしながら、制限的戦略は必要な資源、費用対効果、および健康の公平性の観点から有益である可能性が高いと判断された。制限的戦略は低・中所得国において実行可能である。制限的戦略を支持する2016年の強い推奨は変更になっていない；しかし、エビデンスの全体的な質は高から中に変更された。

免疫グロブリン

推奨

62. 敗血症または敗血症性ショックの成人に対して、免疫グロブリンの静脈内投与は**行わないことを提案する**。

弱い推奨、低い質のエビデンス。

理論的根拠

敗血症および敗血症性ショックの患者には、過剰炎症および免疫抑制がみられることがある(488)。敗血症または敗血症性ショックの患者の転帰に対する免疫グロブリン静脈内(IV)の効果を検討した質の高い研究はない。以前のガイドラインでは、免疫グロブリンは使用しないことを弱い推奨していた(12, 13)。

我々の文献検索では、敗血症患者におけるポリクローナルIV免疫グロブリン(IVIG)および免疫グロブリンM濃縮ポリクローナルIg(IVIGM)の効果の評価した2件の新しいRCT(489, 490)と3件のメタアナリシス(350, 491, 492)が同定された。最新のメタアナリシスでは、IVIG(RR, 0.73; 95%CI, 0.51 – 0.91)およびIVIGM(RR, 0.69; 95%CI, 0.55 – 0.85)による死亡率の低下が示されたが、選択された研究の多くでは、サンプルサイズが少ない単施設の試験、ランダム化、割り付けおよび盲検化の方法が不明確、異なる投与レジメンや治療期間、対照群が異なっている、また有害事象を報告した研究がほとんどないなど、バイアスリスクが高い試験が多く、エビデンスの質は低くなっている。さらに、バイアスリスクの高い研究を除外すると、死亡率の有意な低下は認めなくなった。

全体として、効果のバランス(望ましい効果と望まし

くない効果)は不明確のままである。免疫グロブリンの静脈内投与もまた比較的高価であり、おそらく費用対効果が悪く、健康の公平性を低下させる可能性がある。また、低・中所得国では、そのコストにより実行可能性が制限される。これらの判断に基づいて、臨床医は敗血症および敗血症性ショックの患者における免疫グロブリン静注のルーチン使用を避けることを考慮してもよい。この患者層における免疫グロブリン療法の役割に関する不確実性を解決するためには、大規模、多施設共同、適切にデザインされたRCTが必要である。

ストレス潰瘍予防法

推奨

63. 敗血症または敗血症性ショックの成人で、消化管(GI)出血の危険因子を有する場合は、ストレス潰瘍予防の使用を**提案する**。

弱い推奨、中等度の質のエビデンス。

理論的根拠

ストレス潰瘍は重症患者の消化管(GI)に発生し、重大な合併症発生率および死亡率と関連する可能性がある(493)。2016年、本ガイドラインでは危険因子を有する患者に対してストレス潰瘍の予防を推奨した(12, 13)。文献検索により1件の新たなRCT(494)が見つかり、前回のガイドラインからのメタアナリシスが更新された。これにより、死亡率には影響が無く(RR, 1.01 95% CI, 0.93 – 1.10)、消化管出血の減少が認められた(RR, 0.52 95% CI, 0.45 – 0.61)。バイアスリスクの低い試験のみを含めた感度分析でも同様の結果が得られた。Clostridioides difficile 腸炎や肺炎の増加は認められなかった。しかしながら、最新の(かつ最大規模の)RCTでは、90日死亡率および臨床的に重要なイベントの複合アウトカムに対する、パントプラゾールの効果はプラセボに対して示されなかったことに注意が必要である(494)。文献検索の最終版以降に発表された最近のメタアナリシスでは、プロトンポンプ阻害薬によるClostridioides difficile 感染症の再発リスクが高いことが示唆されている(495)。

全体として、おそらくストレス潰瘍予防薬の投与に有利なエビデンスであると判断された。これは、中等度のエビデンスの質がある、消化管出血のわずかな減少が影響している(Supplemental Digital Content: 付録5)。有害事象は観察されなかったが、これらのアウトカムのエ

ビデンスの質は低かった。ストレス潰瘍予防は比較的安価で、限られた資源しか必要とせず、低所得国に適用可能である。これらの判断は、危険因子のある患者に対して、ストレス潰瘍予防を行うことに弱い推奨を支持している。これは、2016年になされた質の低いエビデンスに基づく強い推奨をダウングレードしたことを表している。

最近のシステマティックレビューでは、臨床的に重要なGI出血の危険因子が評価されている(496)。バイアスリスクの高い試験を除外した後、危険因子は以下のとおりであった：凝固障害(相対効果(RE)4.76; 95% CI、2.62～8.63)、ショック(RE 2.60; 95% CI、1.25～5.42)、および慢性肝疾患(RE 7.64; 95% CI、3.32～17.58)。人工呼吸が臨床的に重要な出血に及ぼす影響は不明であった(RE 1.93, 0.57-6.50、非常に低い確実性)。

静脈血栓塞栓症(VTE) 予防

推奨

64. 敗血症または敗血症性ショックの成人には、禁忌がない限り、薬物療法によるVTE予防を行うことを**推奨する**。

強い推奨、中等度の質のエビデンス。

65. 敗血症または敗血症性ショックの成人には、VTE予防に未分画ヘパリン(UFH)よりも低分子ヘパリン(LMWH)を用いることを**推奨する**。

強い推奨、中等度の質のエビデンス。

66. 敗血症または敗血症性ショックの成人に対して、薬理的予防法単独と比べて、薬理的予防法に加えて機械的VTE予防法を用いないことを**提案する**。

弱い推奨、低い質のエビデンス。

理論的根拠

重症患者は肺塞栓症(PE)と同様に深部静脈血栓症(DVT)のリスクがある。ICUでのDVTの発生率はおよそ10%まで達し(497)、PEの発生率は2～4%(498、499)である。

新たなRCTのエビデンスは確認されなかった。我々の過去のメタアナリシスでは、DVTとPEの両方が有意に減少し、出血性合併症は増加しなかったことが示された。

益と害のバランスでは、中等度のエビデンスの質で介入に望ましい効果があった。介入のコストは大きくなく、

低・中所得国でも実行可能である可能性が高い。これらの判断により、禁忌がない限り、薬物療法による静脈血栓塞栓症(VTE)予防を行うことの強い推奨を支持した。2016年のガイドラインと推奨は変わっていない。

我々の文献レビューでは、低分子量ヘパリン(LMWH)と未分画ヘパリン(UFH)を比較した新たなRCTのエビデンスは認められなかった。過去のメタアナリシスでは、LMWH投与後のDVTの発生率がUFHと比較して有意に低いことが示された(RR、0.84; 95% CI、0.71～0.98)。臨床的に重大な出血、死亡率またはPEの発生率に差は認められなかった。エビデンスの全体的な質は中等度と評価された：不確実性のためにダウングレードされた。全体的な効果のバランスは、UFHよりもLMWHの使用で益が上回ると判断された。2つの介入間で必要とされる資源の差は無視できると考えられ、低・中所得国でもLMWH投与は実施可能であり、適用可能であった。さらに、LMWHは1日1回の皮下注射しか必要としないため、使用者に受け入れやすいかもしれない。これらの判断により、敗血症または敗血症性ショックの患者におけるVTE予防のために、UFHよりもLMWHを使用することを強く推奨している。この推奨は2016年のガイドラインと変わっていない。

薬物療法による予防と間欠的空気圧迫装置(IPC)および/または段階的ストッキングによる機械的予防法の併用は、敗血症および敗血症性ショックの患者に別の選択肢を提供する可能性がある。2016年のガイドラインでは、可能な限り併用療法を用いることを提案したが、これは間接的で不確実なデータに基づいていた(12, 13)。我々の文献検索により、機械的予防と薬物療法による予防の併用と、薬物療法による予防単独とを比較した新たなRCTが1件確認された(500)。

PREVENT試験では、2003例の重症患者を下腿の間欠的空気圧迫単独群または薬物療法による予防の併用群に無作為に割り付けた(500)。死亡率(RR、0.98; 95% CI、0.84～1.13)、DVTおよびPEの発生率に差は認められなかった。下肢虚血の差は認められなかった。この研究は不確実性のため、エビデンスの質を評価する際にダウングレードされた。死亡率という転帰について、エビデンスの質は中等度と評価された。その他の転帰については、バイアスリスクのため、さらにダウングレードされた。

介入(薬理療法に加えて機械的予防法)の効果は、望ましいか望ましくないかにかかわらず、軽微である可能

性が高いと判断された (Supplemental Digital Content: 付録 5)。しかし、機械的 VTE 予防法の使用には資源的意味合いと費用が関連してくる。これらのことは、患者中心の転帰に効果がないことと合わせて、機械的予防法と薬物療法による予防の併用を使用しないことを弱く推奨することをし支持している。

敗血症および敗血症性ショックの患者の中には、薬物による予防が禁忌となる患者もいることは知られている。これらの患者には、機械的 VTE 予防法が有益かもしれない。この集団に関するデータは存在しない。さらなる研究が必要である。

腎代替療法

推奨

67. 腎代替療法を必要とする AKI を合併した敗血症または敗血症性ショックの成人では、持続的または間欠的腎代替療法のいずれかを行うことを**提案する**。

弱い推奨、低い質のエビデンス。

68. 腎代替療法の決定的な適応がない敗血症または敗血症性ショックおよび AKI の成人では、腎代替療法を使用しないことを**提案する**。

弱い推奨、中等度の質のエビデンス。

理論的根拠

2つのシステマティックレビューおよびメタ解析 (501、502) によって、エビデンスがまとめられた：持続的腎代替療法 (CRRT) と間欠的血液透析 (IHD) を受けた患者との間で死亡率に差はなかった。解析を RCT(502) に限定しても、結果は変わらなかった。

最新の文献検索で新たな RCT は見つけれなかったが、持続的腎代替療法と間欠的腎代替療法を比較した 2つのメタアナリシス (503、504) が見つかった。エビデンスの質は低いと判断された。益と害のバランスでは IHD と CRRT のいずれも有益とは言えなかった。腎代替療法に必要な医療資源の有無は地域によって異なることが分かった。低・中所得経済圏では、持続的腎代替療法に必要な特殊な機器、専門知識、医療従事者が確保できないかもしれない。いずれの介入についても、推奨事項は 2016 年のガイドラインと変わらない。

腎代替療法開始のタイミングは重要である。これまでの研究では、RRT の「早期」導入と「晩期」導入の利益 (505) または害 (506) が示唆されている。今回、文献検索にて早期 RRT と晩期 RRT を比較した新しい

RCT(507) が見つかった。この試験には、488 人の AKI を合併した敗血症性ショック患者が含まれていた。この RCT は、計画された 2 回目の中間解析後に、有効性を示すことができないと判断され早期に中止された。対象患者は、敗血症性ショック (血管収縮薬投与開始から 48 時間以内) に、乏尿 (0.3mL/kg/hr 未満が 24 時間以上継続)、12 時間以上の無尿、または 0.5mg/dL 以上の急激な上昇を伴うベースラインの 3 倍の血清クレアチニン上昇によって定義された AKI を合併した患者であった。文献検索終了後に、STARRT-AKI 試験の結果が発表された。参加者 3000 例をランダム化したこの試験では、RRT の早期介入群に割り付けられた患者と「標準」治療群に割り付けられた患者との間に死亡率の差はなかった。先行研究の 1689 例の敗血症サブグループ (508) では、効果の違いは観察されなかった。

この試験の結果は、最新のメタアナリシス (Supplemental Digital Content: Appendix 5) に含まれた。腎代替療法の開始時期が、死亡率および腎機能の回復に及ぼす効果は観察されなかった。IDEAL-ICU 試験 (507) では、中心静脈アクセスデバイス (CVAD) 感染症は報告されなかった：この転帰に関する結果は 2016 年と変わらなかった。重要な転帰である死亡率、腎機能の回復、CVAD 感染のエビデンスの確実性は中等度であり、不正確さのために格下げされた (Supplemental Digital Content: Appendix 5)。まとめると、効果のバランスは RRT を早期に開始するよりも晩期に開始する方が有利であった。これは、主に「早期」に開始すると CVAD 感染率が高くなることによる。したがって、必要な医療資源、費用および健康の公平性を考慮し、透析の絶対的適応 (尿毒症性合併症、難治性アシデミア、難治性水分過多や高カリウム血症) がなければ、AKI を合併した敗血症患者にクレアチニンの上昇または乏尿のみを理由に RRT を行わないことを弱く推奨する。

血糖コントロール

推奨

69. 敗血症または敗血症性ショックの成人には、血糖値 180mg/dL (10mmol/L) からインスリン療法を開始することを**推奨する**。

強力な推奨；中等度の質のエビデンス。

備考：

インシュリン療法の開始後、典型的な目標血糖域は 144 – 180 mg/dL (8 – 10 mmol/L) である。

理論的根拠

高血糖 (180mg/dL 以上)、低血糖および血糖値変動の増大は、重症患者の死亡率増加と関連している (509 ~ 511)。American Diabetes Association は、重症患者の血糖コントロールに関する最新の勧告において、持続する高血糖 (> 180mg/dL) ではインスリン療法を開始し、その後目標血糖値を 140 - 180 mg/dL にすることを推奨した (512)。

1つの単一施設研究で、血糖値 80 - 110 mg/dL を目標とした場合、ICU 死亡率が低下した (513) が、その後の多施設 RCT ではこの結果は再現されなかった (514、515)。また複数のメタアナリシスで、血糖値 80 - 110 mg/dL を目標とした重症患者では、低血糖 (<40mg/dL) の発生頻度が高いことが報告されている (516、517)。2回連続して血糖値 >180mg/dL となった場合にインスリンを開始するという過去の推奨は、NICE-SUGAR 試験 (518) に由来する。血糖値 >180mg/dL をインスリン療法の開始基準にすることについての要約は、Supplemental Digital Content: Appendix 5 に掲載されている。今回のガイドライン改定で、新しいクエスションが提示された；敗血症性または敗血症性ショックの成人において、インシュリン投与を開始すべき血糖値レベルはいくら (>180 または >150mg/dL) ?

35 の RCT を含む最近のネットワークメタアナリシスが見つかった (519)。この解析では、4つの異なる目標血糖値 (< 110、110 - 144、144 - 180、および > 180mg/dL) を比較した。4つの血糖値の間には、院内死亡率に有意差はなかった。目標血糖値 <110 および 110 - 144 mg/dL では、144 - 180 および >180mg/dL と比較して低血糖のリスクが 4 ~ 9 倍増加した。目標血糖値 144 - 180 と >180mg/dL を比較した場合、低血糖の危険性に有意差はなかった (OR 1.72; 95% CI 0.79 - 3.7)。エビデンス総体の質は中等度と評価された (Supplemental Digital Content: Appendix 5)。全体の効果のバランスでは、血糖値 >180mg/dl でのインスリン療法の開始が有益であった。これは主に、より低い目標血糖値で観察された低血糖症のリスク増加によってもたらされた。評価した 2つのインスリンを開始する血糖値間に有意差は存在しなかった。

必要な医療資源、費用、健康の公平性の問題、低・中所得経済圏で適用可能かどうかを考慮した上で、血糖値 >180mg/ dL (10mmol/L) でインスリン療法を開始する

ことを強く推奨する。

以下のさらなる研究が求められる、(1) 電子制御による血糖管理、持続的血糖モニタリング、およびクローズドループシステムのいずれの技術が、低血糖のリスクを低下させてより良好な血糖コントロールを安全に達成できるか、(2) 糖尿病患者と非糖尿病患者、内科患者と外科患者など、様々な患者群における最適な血糖コントロールを決定すること。

ビタミン C

推奨

70. 敗血症または敗血症性ショックの成人に対しては、**ビタミン C の静脈内投与を行わないことを提案する。**

弱い推奨、低い質のエビデンス。

理論的根拠

ビタミン C は抗炎症作用を有することが知られている (520)。2017 年の単施設の前後比較対照研究によって、敗血症および敗血症性ショックの患者に高用量のビタミン C、ヒドロコルチゾン、チアミンを併用投与したところ、血管作動薬投与の期間が短縮し、死亡率が低下したことが報告された (521)。今回の文献検索では、1つのシステマティックレビュー、(6つの RCT を含む) メタアナリシス (522)、さらに 1つの RCT (523) が見つかった。

今回の解析 (Supplemental Digital Content: Appendix 5) には、7つの RCT (416 名の重症患者) が含まれていた。ビタミン C の使用は通常の治療と比較して死亡率を低下させなかった (RR 0.79; 95% CI 0.57 - 1.1、低い質のエビデンス)。ある研究では、168 時間後の血管作動薬使用量の減少が報告された (523)。7 日目に生存していた患者のうち、ビタミン C を投与された 22% (16/72) が血管作動薬を投与継続されていたのに対し、対照群では 10% (6/59) であった。

今回の文献検索の終了後に、ビタミン C とプラセボとを比較した 2つの RCT が発表された (524、525)。Fujii ら (524) の研究では、敗血症性ショックの成人 211 例がビタミン C、ヒドロコルチゾン、チアミンの併用群とヒドロコルチゾン単独群に無作為に割り付けられた。介入群と対照群との間では、主要アウトカムである 168 時間までの生存時間と血管作動薬が投与されていない時間に差がなかった (中央値 122.1 hr [IQR, 76.3 - 145.4 hr] vs 124.6 hr [IQR, 82.1 - 147 hr]; p = 0.83)。90 日

死亡率は、ビタミンC群で28.6%(30/105)、対照群で24.5%(25/102)であった(HR 1.18; 95% CI 0.69 - 2.0)。Moskowitzらの研究(525)では、200人の患者がビタミンC、ヒドロコルチゾンおよびチアミンの併用群とプラセボ群に割り付けられた。主要アウトカムである登録後72時間の平均SOFAスコアには差がなかった。30日時点で、併用治療群に割り付けられた患者の34.7%(35/101)が死亡したのに対し、プラセボ群に割り付けられた患者では29.3%(29/99)であった(HR 1.3; 95% CI 0.8 - 2.2; $p = 0.26$)。これらのデータを今回のメタアナリシスに加えると、死亡率の推定値はRR、0.9(95% CI、0.69 - 1.18: 低いエビデンスの質)となる。

望ましい効果の総体は小さいと判断されたが、エビデンスの質は低かった(Supplemental Digital Content: Appendix 5)。望ましくない効果に関して入手できるデータは限られており、最大のRCT(524)における90日死亡率の推定HRは1.18(95% CI、0.69 - 2.00)で、対照群が有利な結果だった。そこで効果のバランスは、治療薬も対照薬も有益ではないと判断された。治療そのものに必要な医療資源は多くなく、低・中所得経済圏でも実施可能である。

研究班は、敗血症および敗血症性ショックの患者にビタミンCを使用しないことを弱く推奨する。現在実施中のRCTの結果は、エビデンスの質および将来のガイドラインの改定に影響を及ぼす可能性がある。

重炭酸投与

推奨

71. 敗血症性ショックおよび組織低灌流に起因する乳酸上昇によるアシデミアの成人に対して、血行動態の改善または血管作動薬必要量の減少目的に重炭酸ナトリウム投与しないことを提案する。

弱い推奨、低い質のエビデンス。

72. 敗血症性ショックに重症の代謝性アシデミア($pH \leq 7.2$)およびAKI(AKINスコア2または3)を合併した成人に対して、炭酸水素ナトリウムを使用することを提案する。

弱い推奨、低い質のエビデンス。

理論的根拠

以前の指針は、乳酸アシドーシス患者を対象に等モルの食塩水と重炭酸ナトリウムを比較し、血行動態の変化ま

たは血管作動薬の必要量における差を明らかにできなかった2つの小規模な盲検クロスオーバーRCTに基づいていた(526、527)。低灌流に起因する $pH \geq 7.15$ の乳酸アシデミア患者において、血行動態の改善または血管作動薬の必要量減少目的に重炭酸を使用しないことを弱く推奨していた。

今回の文献検索で、1つの新しいRCT(528)が見つかった。この多施設研究では、重症代謝性アシデミア($pH \leq 7.20$)患者400例が、動脈血 $pH 7.3$ を目標に4.2%重炭酸ナトリウムを静脈内投与する群と対照群(重炭酸塩なし)に無作為に割り付けられた。主要アウトカムである28日死亡と7日目の臓器不全の複合アウトカムには群間に差はなかった。しかし、高ナトリウム血症、低カルシウム血症、および代謝性アルカローシスは、重炭酸塩群に割り付けられた患者でより頻繁に観察された。無作為化するときAKIネットワーク(AKIN)ステージ2または3であったAKI患者のサブグループ(182/389 - 47%)では、重炭酸投与によって死亡率が低下した: 対照群57/90(63%)、重炭酸群42/92(46%)、絶対リスク減少率(ARR)-17.7%(-33.0から-2.3), $p=0.016$ 。AKINスコアが2または3の患者では、スコアが0-1の患者と比較して効果に有意差があった(異質性に関する p 値=0.023)。

無作為化時点で、患者の61%(389例中238例)が敗血症であった。敗血症の有無によって効果に差はなかった。敗血症とAKIを併発した患者の転帰は報告されなかった。

全体として、エビデンスの質は低い(Supplemental Digital Content: Appendix 5)。評価をまとめると、重炭酸投与を行わないことを弱く推奨する。基本的に、2016年の推奨と変わらない。しかし、敗血症性ショックに重症代謝性アシドーシスとAKIを合併した患者群を考慮すると、効果のバランスはおそらく重炭酸の静注を支持する。この患者群においては、重炭酸静注が弱く推奨された。

栄養

推奨

73. 経腸栄養が可能な敗血症または敗血症性ショックの成人患者については、経腸栄養の早期(72時間以内)開始を提案する。

弱い推奨、非常に低い質のエビデンス。

理論的根拠

敗血症および敗血症性ショック患者における経腸栄養の早期投与は、腸を健常な状態に維持し、腸管透過性亢進を防ぎ、炎症反応を抑え、インスリン抵抗性を低下させる代謝反応を調節するような生理学的な利点を有する可能性がある(529、530)。今回の文献検索では、ICU入室後72時間以内に経腸栄養が開始された場合を早期経腸栄養と定義した。対照群は72時間以降の経腸栄養開始である。

文献検索により、1つの新しいRCT(531)が見つかった。フランスの44のICUで実施されたこの多施設研究では、ショックを伴う侵襲的人工換気中の患者2410例を、早期経腸栄養群と早期静脈栄養群に無作為割り付けた。対象患者のうち、1504例(62%)が敗血症であった。この試験の結果は、2016年のガイドラインに採用された4つの関連する研究(532-535)とともに、メタアナリシスに含まれた。評価したすべての転帰について、早期経腸栄養を支持する明らかな効果は観察されなかった。エビデンスの質は低いか非常に低いと評価された：評価を下げた理由は、バイアスリスク、非一貫性、不正確さであった。

全体的な効果のバランスは、早期経腸栄養(72時間以内)とそれ以降の経腸栄養開始のいずれも支持しなかった。入手可能なエビデンスの質は低いが、早期の経腸栄養開始後の害を示唆するものではない。医療資源の利用、費用対効果、公平性の問題を考慮すると、どちらの介入もより有益ではないと考えられた。早期の経腸栄養開始は、低・中所得経済圏においても実施可能と考えられた。

利用可能な生理学的データから有益であると考えられるのが妥当であることと、明らかな害がないことを考慮すると、敗血症および敗血症性ショックの患者では早期に経腸栄養を開始することを弱く推奨する。敗血症および敗血症性ショックの患者においてこの問題に関するさらなる研究が必要である。

長期予後や治療目標

敗血症で長期間のICU治療を受けた患者は、一般的に回復までの道のりが長く、複雑なものになる。身体的なリハビリテーションも克服すべき課題であるが、それだけでなく、回復を促し、合併症や再発回避のための治療

を計画・調節する確実な手段はない。また、治療を患者や家族のゴール設定に合ったものにする確実な方法はないであろう。

現在の医療制度では、このような患者にとって回復期に最適な治療を提供することは十分ではないとされる。しかし、治療の枠組みを変えるための具体的な提案に必要な確固たるエビデンスの構築は、非常に困難である。その理由のいくつかは以下に関連している：

- 患者は多様であり、どの患者がどの介入を受けるべきかを区別することが非常に困難；
- 医療提供体制はすべて同じではない。たとえ同じ医療提供体制であっても、患者のサポートが行き届いているところとそうでないところがある。～研究におけるコントロール群の設定が非常に複雑になっている。；
- 提案されている多くの介入策の量や強度についてどのような場合にそれらを組み合わせるべきかについて、いまだ理解が不足している。

患者の不均一性、可変的なコントロールケア、介入の理想的な構成に関する理解の欠如といった、これらの問題は多様であるが、この状況では極めて真実である。：異なる2つのICUがあっても、それぞれのICUから患者を送り出す環境は広く多様である。重症患者のICU管理とICU後の管理は一定でないため、ベストプラクティスを理解し定義することを複雑にしている。したがって、これらすべてをまとめると、委員会が承認する「ベストプラクティス」に関するいくつかの包括的な概念的特徴があるが、ケアの性質、タイミング、および組み合わせは様々であり、これらの「方法」に関する強力な明確なエビデンスは不足している。

治療目標

推奨

74. 敗血症または敗血症性ショックの成人については、患者および家族とケアや予後の目標について話し合いをしないことに比べて、話し合うことを**推奨する**。ベストプラクティスステートメント。

75. 敗血症または敗血症性ショックの成人については、後期(72時間以降)より早期(72時間以内)からケア目標に取り組むことを**提案する**。
弱い推奨、低い質のエビデンス。

76. 敗血症や敗血症性ショックの成人に対しては、治療目標に関する話し合いを開始するタイミングなどの一定の基準に関して、推奨を出すだけの十分なエビデンスがない。

理論的根拠

敗血症または敗血症性ショックの患者は、多臓器不全、長期の機能的後遺症、および死亡のリスクが高い。患者によっては、自分の症状に対してあらゆる治療を受け入れる人もいるが、予後、介入の侵襲性、予測される生活の質（QOL）によって、どの治療を受け入れられ、どのような介入が望まれないかを決定するためには、治療のゴール設定と予後についての議論が不可欠である（536）。

生命を脅かす病気の患者のアドバンスケアプランニングは、生命維持治療の使用を減らすかもしれないが、ホスピスと緩和ケアの使用を増やし、患者の価値観と治療がより一致するようになる可能性もある（537）。将来の健康ニーズに対するアドバンスケアプランニングと重症病態時の治療目標に関する話し合いの関連性は不明である。エビデンスが不足しているにもかかわらず、患者および（または）家族と予後について話し合い、治療目標を探ることは、患者の治療選択を決定し、価値観の一致した医療を提供するために必要な前提条件であると当委員会は認定した。そのため、委員会は、患者や家族と治療目標や予後について話し合うことを、ベストプラクティスステートメントとして推奨した。

ICUで治療目標と予後について話し合うタイミングについて、ある研究では、患者の26%が感染症または敗血症を主な診断名としていた（538）。多くの要素からなる家族支援介入には、ICU入室後48時間に治療目標と予後について話し合うということが含まれていた。支援介入は家族の心理的転帰には影響しなかったが、コミュニケーションの質および患者・家族を中心としたケアの認識を改善した。ICU滞在期間の短縮が認められたが、その減少が死亡率の増加によるものかどうかは不明である。この研究に基づき、早期（ICU入室後72時間以内）に治療目標について話し合うことが提案された。

我々は、重症患者において治療目標を議論するための特定の基準を検討するいくつかの研究を確認したが、敗血症または敗血症性ショックを持つ患者の割合を報告するものはなかった。

3件の無作為化ICU研究（539-541）では、価値観に基

づく治療をめぐる葛藤が介入群の倫理相談のきっかけとして用いられた。退院前に死亡した介入患者のICUおよび人工呼吸器使用日数の短縮は2つの研究で認められ（539, 540）、3番目の研究では倫理コンサルテーション群でICUおよび入院日数が全体的に短縮したことが示されている（541）。倫理コンサルテーションは、どの研究においても全死亡率に影響を及ぼさなかった。人工呼吸期間とICU滞在期間は、2件の無作為化試験で特定の介入のきっかけとして用いられた（542, 543）。Carsonらの研究では、人工呼吸7日後の患者を、情報パンフレットを受け取り、緩和ケア専門家と2回の家族面談を開いて治療目標を話し合う介入群と、情報パンフレットを受け取り、ICUチームが主導する面談を開く群に無作為に割り付けた（543）。緩和ケア専門家による家族面談では、介入群での代理意思決定者の不安および抑うつを減少させる効果を示さなかったが、心的外傷後ストレス障害（PTSD）症状を増加させた。家族の満足度、ICU滞在日数、入院日数については、効果が示されなかった。Andereckらは、内科・外科系ICUで5日以上経過した患者を、積極的な倫理コンサルテーション群と通常ケア群に無作為に割り付けた（542）。倫理コンサルテーションは、ICU滞在期間、入院期間、生存退院しなかった患者における生命維持治療の減少につながらなかった。どちらの研究も、死亡率に対する介入の効果を実証しなかった。1件の研究（544）では、一般病棟に入院している患者（27%が感染症）での早期警告システムの自動アラートに関連した事象を調査した。早期警告システムは、院内死亡や入院期間には影響しなかったが、ICU搬送とICU滞在期間を減少させ、通常ケア群と比較して事前指示書とコードステータスの記録を増やした。

これらの研究で用いられている話し合い開始基準が多様であり、いかなる単一の基準も優位ではないことを考慮すると、治療目標の議論を開始するための特定の規準についての推奨することはできない。このような話し合いの時期およびきっかけは、患者の現状、病前の健康状態およびQOL、予後、治療に対する反応、検討中の介入、治療後に予想されるQOL、資源の利用可能性、患者または家族が話し合いに参加する準備と能力を考慮に入れるべきである。

治療目標に関する話し合いで提供された情報を患者や家族が理解しているかどうかを評価し、さらに説明が必要かどうかを治療チームのメンバーが確認することが重要であるとパブリックメンバーは判断した。追加意見と

して、治療のゴール設定についての議論は、敗血症に加えて慢性的な病状を考慮する必要があるとの提言があった。

緩和ケア

推奨

77. 敗血症または敗血症性ショックの成人に対しては、患者および家族の症状と苦痛に対処するために、必要に応じて、緩和ケアの指針（臨床医の判断に基づく緩和ケアのコンサルテーションを含むことがある）を、治療計画に組み込むことを**推奨する**。ベストプラクティスステートメント。

78. 敗血症または敗血症性ショックの成人については、臨床医の判断に基づく緩和ケアのコンサルテーションに比べて、全患者に対してルーチンでの形式的な緩和ケアのコンサルテーションを**しないことを提案する**。

弱い推奨、低い質のエビデンス。

理論的根拠

敗血症や敗血症性ショックの患者の多くは、生存率を向上させることが治療の目標であるが、中には予後に影響したり、QOLを著しく低下させたりするような重大な併存疾患を抱えている患者もいる。緩和ケア（支持療法）は、治療に反応しない敗血症患者や基礎疾患となる慢性疾患の終末期病態が敗血症である患者において特に有用となりうる。ICUにおける緩和ケアの介入を評価する研究はあるが、特に敗血症の患者を対象とした研究はない（543, 545-548）。しかし、これらの研究から得られた間接的なエビデンスは、敗血症患者に適用される可能性が高いと判断された。

これらの研究における患者の選択基準および介入は、様々であった。ICU患者の選択基準は、7日間の機械的人工呼吸（543）、緩和ケア基準のスクリーニングでの高リスク群（548）、治療を拡大すべきでないまたは治療を中止すべきとの医師の判断（545）、医師の予後予測が数日（547）、またはICUまたはICUから移動して30時間以内の死亡（546）であった。

介入には、緩和ケアの形式的なコンサルテーション（543, 545, 548）、終末期ケアを向上させるための複合的質改善プロジェクト（546）、看取りのパンフレットとともに特定のガイドラインに沿った集中治療医による終末期カンファレンスの計画（547）などがあった。

様々なアウトカム指標が報告されているが、QOL、身体的または認知的回復、心理的アウトカム、症状などの

患者中心の重要なアウトカムを評価した研究はなかった。体系的な緩和ケア介入を行った1件の研究（547）でのみ、患者の死後90日の家族の不安および抑うつ症状およびPTSD症状の有病率の低下という有益な効果が実証された。対照的に、Carsonらは、緩和ケアのコンサルテーションを受けた家族の代理意思決定者においてPTSD症状の増加を認めた（543）。緩和ケア介入は、治療に対する家族の満足度やICU滞在期間（543, 545-548）、入院期間（543, 545, 548）、死亡率（543, 545, 548）に有意な影響を与えなかった。

ICU患者におけるルーチンの緩和ケア介入に関する全体的なエビデンスは質が低く、有益性についても評価は様々で一定の見解は得られていない。したがって、委員会は、敗血症または敗血症性ショックの全ての患者に対して、ルーチンに形式的な緩和ケアコンサルテーションを行うのではなく、どの患者および家族が緩和ケアコンサルテーションから便益が得られるかは臨床医が判断することを提案している。

緩和ケアコンサルテーションのためのエビデンスが不足しているにもかかわらず、委員会および一般市民メンバーは、緩和ケアを導入するのが緩和ケア専門医、集中治療医または他の臨床医かどうかにかかわらず、患者およびその家族の症状および苦痛に対処するために緩和ケアの原則は不可欠であると判断した。したがって、委員会は、敗血症および敗血症性ショックの患者の治療に緩和ケアの原則を組み込むことを推奨するベストプラクティスステートメントを発表した。

ピアサポートグループ

推奨

79. 敗血症または敗血症性ショックの成人生存者およびその家族に対してピアサポートグループへ紹介することを**提案する**。

弱い推奨、非常に低い質のエビデンス。

理論的根拠

ピアサポートグループは、生存者が長期にわたる障害を抱えているときに疾病からの回復を早めるために使用されているが、集中治療や敗血症においてはごく最近使用されるようになったにすぎない（549-551）。重症疾患の生存者およびその家族における集中治療後症候群（PICS）の認識が高まったことから、ピアサポートは長期転帰を改善するための患者中心のアプローチとなって

いる (552, 553)。公的メンバーは、敗血症生存者とその家族を敗血症入院中に個々のピアサポート担当者に紹介することで、支援の方法と回復への希望が提供され、またピアサポートグループへの紹介によって、彼らが機能的そして精神的な健康を取り戻せる可能性があることを示唆した。

ピアサポートのモデルは数多くあり、コミュニティベースの対人またはバーチャルピアサポート、外来ICUフォローアップクリニック（心理士サポートの有無は問わない）、ICU内ピアサポート、個人のピアメンターなどがある (551)。メタアナリシスを可能にする十分な研究を同定できなかった。4件の観察研究で、ICU患者におけるピアサポートグループの影響が検討されたが、それは敗血症患者に限ったものではなかった。これらの研究では、外科ICU (554)、2つの一般ICU (555-557) および2つの心臓ICU (555, 558) のICU生存者におけるピアサポートの影響が評価された。グループモデルは様々であり、対人関係を促進するもの (554, 557)、リハビリテーションと統合されたグループベースのもの (555, 556) または以前の患者対患者プログラムとの「芽生え」 (558) であった。いくつかの定性的研究において、ICU生存者によるとピアサポートは回復のための有用な援助であると述べられている (559-563)。3件の定性的研究により、ピアサポートに共通するテーマが2つ同定された。一つ目は、他者が同様の経験を共有したことを知ることに有益性、二つ目は他者と共有した対処法の有益性である (564)。

ピアサポートグループが転帰に及ぼす影響については、全体的なエビデンスの質が非常に低いと判断された。サポートグループに関連する費用を記述した研究はなかったが、しかし、モデルおよび利用可能な資源により変動すると考えられる。サポートグループを評価する研究が必要であり、少なくとも2件のRCTが計画されている (564-566)。

エビデンスの確実性が非常に低いにもかかわらず、委員会は患者および家族をピアサポートに紹介することを支持する弱い推奨を行った。このことにより、このようなサービスへのアクセスの正当性が高まるであろう。ピアサポートへの紹介を受ける個人は参加するか否かの選択肢（個人の好み、時期、部位、機能状態、必要な資源に基づく）を有するが、弱い推奨は、他の方法ではどこを向くべきかわからない可能性のある敗血症生存者にサポートにアクセスする機会を提供する (552)。

ケアの変遷

推奨

80. 敗血症または敗血症性ショックの成人に対して、ケアの移行時にきわめて重要な情報の引き継ぎプロセスを用いないよりも用いることを**提案する**。
弱い推奨、非常に低い質のエビデンス。
81. 敗血症または敗血症性ショックの成人に対して、従来の引き継ぎプロセスよりも他の特定の構造化された引き継ぎツールの使用を推奨する十分なエビデンスはない。

理論的根拠

ケアの移行はコミュニケーションミスを起こしやすく、それらのミスが敗血症のタイムリーな発見と管理の障壁として同定されている (567)。ケアの移行時の引き継ぎを改善することは、入院から地域社会に戻るまで、敗血症ケアの全スペクトルにわたって患者の転帰を改善する機会を提供する。

敗血症患者を特に評価した研究は同定されなかった。重症患者に対する構造化された引き継ぎ介入が、患者ケアの多くの移行 (ED/ICU、OR/ICU、ICU/病棟、病院/自宅) で評価されている。大多数は前後比較の観察研究であり、臨床アウトカムではなくコミュニケーションの完全性および正確性などのプロセス尺度を報告している。メタアナリシスを可能にするにはデータが不十分であった。

8つのICUでステップウェッジデザインを用いた1件のRCTでは、標準化された引き継ぎプロセスの影響が評価され、人工呼吸期間、ICU滞在期間または引き継ぎ期間に影響を認めなかった (568)。構造化引き継ぎプロセスの観察研究では、様々な効果が示されており、予期せぬ臨床イベント (569)、またはICU再入室の減少を認め (570,571)、一方、入院期間 (572)、死亡率 (572,573) または再入院 (572,573) に影響を及ぼさなかった。

全体的なエビデンスの質は非常に低いと判断された。構造化された引き継ぎが重要な患者転帰に影響を及ぼすかどうかは不明であるが、多くの敗血症介入および検査は時間依存性であり、コミュニケーションの失敗は重大な医療ミスの可能性を増加させうる。構造化された引き継ぎプロセスは、望ましくない効果なしに、より完全に正確な情報の伝達をもたらすと思われる。このように、エビデンスの確実性は低いにもかかわらず、ケアの移

行時に構造化された引き継ぎプロセスを使用することを弱い推奨とした。

調べられた構造化引き継ぎツールの中に、敗血症に特化されたものは無かった。病院スタッフのモデル、カルテ、退院プロセスが多種多様であること、また、あるツールを他のツールよりも推奨するためのエビデンスがないことを考慮して、委員会は特定の構造化された引き継ぎツールを推奨しないこととした。

経済的または社会的支援のためのスクリーニング

推奨

82. 敗血症または敗血症性ショックの成人およびその家族に対して、経済的および社会的支援（住宅、栄養、財政、精神的支援を含む）のスクリーニングを実施し、これらのニーズを満たすために利用可能な場合は紹介することを**推奨する**。
ベストプラクティスステートメント。

理論的根拠

医療以外の社会的ニーズ、および経済的・社会的支援などの修正可能な因子が、健康上の転帰に大きく影響する。敗血症の生存率は改善しつつあるが、長期的な健康のためには、生存者に回復と成長のための資源を持たせることが必要である。特に、重症患者は病後に社会経済的地位 (SES) が低下している (574)。多くの観察研究は、様々な社会経済的支援と患者の転帰との関係を記述しており、SES の低値、薬物乱用および栄養状態不良が転帰不良につながり、重症疾患自体が疾病後の SES 低値をもたらすことを示唆している。さらに、SES の低い地域の中で生活していると、敗血症 (575)、市中菌血症 (575) および菌血症による死亡 (576) のリスク上昇、転帰不良 (577) と関連している。敗血症における人種差 (578) は、少なくとも部分的には、医学的に未整備な地域に住んでいることで説明される (579)。

経済的および社会的支援のスクリーニングは、これらの不公平を減らすのに役立つことがある。社会経済的スクリーニングは標準的な臨床診療の一部と考えられているが、多くの状況で全ての臨床チームが実践しているわけではないと思われる。これは、患者がしばしば意思疎通ができない救命救急の現場で特に当てはまることがあり、急性疾患の管理中は、健康の社会的決定因子に対処できないことがある。

経済的および社会的支援についてスクリーニングと非スクリーニングを比較した研究は同定されなかった。さらに、現地で利用可能な社会的ニーズや支援は様々であるため、多くの調査研究が実施される可能性は低い。資源が限られている LMIC では、ニーズは膨大なものとなる可能性がある。こうしたばらつきにもかかわらず、社会的および経済的スクリーニングにより、敗血症生存者が経験している課題が同定される可能性があり、臨床医が潜在的な資源および紹介を同定できるようになり、これにより長期的な健康上のアウトカムの改善が支援できる。

患者・家族への敗血症教育

推奨

83. 敗血症または敗血症性ショックの成人およびその家族に対して、退院前およびフォローアップ期間において、書面および口頭による敗血症教育（診断、治療、および ICU/敗血症後症候群）を**提案する**。
弱い推奨、非常に低い質のエビデンス。

理論的根拠

しばしば予防可能な状態のために敗血症生存者のほぼ 40% が 3 カ月以内に再入院し (580)、医療費の増加の一因となっている (581)。敗血症後の易罹患性のリスクを考慮すると、敗血症教育は、合併症を有する敗血症生存者がタイムリーに医療機関を受診することに一定の役割を果たす可能性がある。41 カ国の敗血症生存者を対象とした国際調査では、急性期および急性期後の敗血症教育に対する不満を報告したのはそれぞれ 45% と 63% であった (582)。重症患者とその家族に対する教育的介入を評価した 6 件の RCT を同定した (583-588)。敗血症患者を特に検討したのは 1 件のみであり (588)、プライマリアケアのフォローアップおよび退院後のモニタリングとともに教育を含めた複雑な介入を評価していた。訓練を受けた看護師による説明 (586、588)、マルチメディア看護教育 (585)、看護師によって開発された情報パンフレット (584)、家族情報パンフレット (583)、および付随するウェブベースのコンテンツを有する情報ビデオ (587) を含む様々な教育方法が採用されていた。

これらの研究は、レビューのための限られたデータを提供した。ICU 教育は、患者の不安と抑うつには改善を与えないようであった (584、586、588) が、ケアに対する家族の満足度は改善した (583)。敗血症を生き延び

た患者は、敗血症に関する自身への教育を評価される方、その教育セッションを思い出せない方、さらには自分の状態の深刻さを思い出させるものとして嫌がる方(587)まで、多岐にわたる視点を持っていることが定性的研究から示された。そのため、敗血症教育の受容度にはばらつきがある可能性が高いと委員会は判断した。これらのデータおよびパブリックパネルからのフィードバックに基づき、患者および/または家族の情報処理の準備ができていないかどうかを考慮した上で、退院前およびフォローアップ期間において複数の教育機会を提供することを提案する。オンラインで公表された敗血症教育資源が数多く存在するため(589)、敗血症教育は低コストの介入であり、資源の少ない状況でも実行可能であるとみなされている。敗血症後の患者および家族を教育するための効果、費用対効果、および最適なアプローチをよりよく理解するためには、今後の研究が必要である。

意思決定の共有

推奨

84. 敗血症または敗血症性ショックの成人およびその家族に対して、退院計画が受け入れ可能で実行可能であることを保証するために、ICU後および退院計画において意思決定の共有に参加する機会を臨床チームが提供することを**推奨する**。
ベストプラクティスステートメント。

理論的根拠

共有意思決定(Shared Decision Making;SDM)とは、医療専門家、患者およびその介護者が協力して患者のケア選択肢に関する意思決定を行う過程である(590)。この患者中心のアプローチは、ICU退室後および退院計画において急性患者ケアの他の側面よりも日常的に使用されることが少ないと思われる。SDMを他のタイプのICUまたは退院計画と比較した研究は同定されなかった。この患者中心のアプローチは、ICU退室後および退院計画において急性患者ケアの他の側面よりも日常的に使用されることが少ないと思われる。退院計画へ患者および家族が関与することにより、家族の満足度を高める可能性がある。ICUの近親者を対象とした1件の小規模研究により、意思決定において能動的役割を好む人または責任を共有する人では、受動的な役割を好む人と比較して不安および抑うつ割合が低いことが明らかにされた(591)。家族がSDMに参加したことは不明だが、

ICU退室時に看護スタッフと家族ケアカンファレンスを行った結果、対照群と比較して家族の不安スコアが低かった(592)。自宅退院した重症患者の家族介護者は、圧倒され準備ができていないと感じ、期待にこたえるのが困難であった(593)。慢性重症患者の家族代理人の意思決定にコミュニケーションが重要であることがわかったことから、ICUまたは退院時のSDMを介したコミュニケーションは、家族介護者の支援を改善する可能性がある(594)。他の重篤な疾患を有する患者においてSDMを促進するために採用されたツールの研究では、治療選択肢に対する患者の知識と認識の向上が示されている(595)。SDMの潜在的な利点と患者中心のケアに現在重点が置かれているため、患者および/または家族がICUおよび退院計画のためのSDMに参加する機会がベストプラクティスとして推奨される。

退院計画

推奨

85. 敗血症および敗血症性ショックの成人およびその家族に対して、通常のケアと比較して、重症患者の移動プログラムを用いることを**提案する**。
弱い推奨、非常に低い質のエビデンス。
86. 敗血症および敗血症性ショックの成人に対して、ICU退室時および退院時の薬剤調整を**推奨する**。
ベストプラクティスステートメント。
87. 敗血症および敗血症性ショックの成人生存者とその家族に対して、書面及び口頭で、ICU滞在中の情報、敗血症診断に関する情報、治療情報、敗血症後の一般的な障害に関する情報を退院要約に含めることを**推奨する**。
ベストプラクティスステートメント。

理論的根拠

ICUから一般病棟への転棟、病院からの退院はいずれも患者にとって不適切な薬剤投与や誤った情報伝達などのリスクに晒される可能性のある期間である(596-602)。入院期間が長引いたり、いくつかの合併症を抱える敗血症患者では、移動に伴うリスクがより高いと考えられる。いくつかの研究(多くは前後で比較するデザイン)で、ICUから病棟に移された患者のICU再入院または死亡を減らすための移動プログラムの影響について報告されている(597,601,603-611)。これらのプログラムでは様々なモデルが用いられているが、ほとんどのものはICUで臨床に携わっている者(例えば看護師、呼吸療法士、医師)が、ICUから転棟した患者を数日間、もしくは

臨床的に安定するまでの期間、病棟で毎日フォローすることが含まれている。これらの研究のメタアナリシスで、重症患者の移動プログラムは院内死亡のリスクを減らし、ICU再入院のリスクも減らす可能性があることが示唆されている。ICUでの仕事量や業務の流れに対する影響については体系的に検討されていない。ICU退室後、患者に安心感や守られているという感覚を与えられる可能性があるため、公開討論会のメンバーはこのようなプログラムを支持した。

患者の転棟時に薬剤調整が重要であることは広く認識されている。入院やICU入室は、一時的な病態に対しての投薬継続や慢性疾患に対する投薬の中断のどちらも生じる可能性がある(596, 599, 600, 602)。薬剤調整は、処方ミスの減少につながり(598, 612)、病院の再入院の減少(613, 614)と関連があるとされている。ICU滞在中の薬剤変更の頻度を考えると、ICU退室および退院時の両方で薬剤調整を行うことを推奨する。敗血症による入院に対する薬剤調整には、正しい処方箋の入手や、重症病態の治療中、治療後の刻々と移り変わる生理学的変化に応じた投薬量の調整が含まれる(580)。

入院中の重要な情報が、退院記録で不足していることがたびたび生じる(615-618)。集中治療後症候群(PICS)に関する情報は、ICU生存者の3人に1人にしか提供されていない可能性がある(550, 618)。我々は、ICU滞在中の情報、敗血症診断に関する情報、主要な治療(例:人工呼吸や透析)に関する情報、集中治療/敗血症後症候群に関する情報を提供することを推奨する。公開討論会では、口頭と書面の両方での情報の提供、及びその情報が理解されたかどうかの評価が重要であると強調された。“集中治療後症候群”/“敗血症後症候群”に関する情報は増え続けている(580)が、患者やその家族に対する重症疾患罹患のその後に関する情報を提供する最適なアプローチを明らかにするためには、さらに多くの研究が必要である(582, 619)。

推奨

88. 新たな障害を発症した敗血症または敗血症性ショックの成人に対して、退院計画には、新たな後遺症および長期後遺症を支援および管理できる臨床医によるフォローアップを含めることを**推奨する**。

ベストプラクティスステートメント。

89. 敗血症および敗血症性ショックの成人に対して、ルーチンの退院後フォローアップと比較して、退院後早期のフォローアップに関して推奨を行うにはエビデンスが不十分である。

理論的根拠

敗血症の生存者の多くが、認知機能や身体機能に関連する、短期または長期の後遺症を有し、それらの回復には数ヶ月から数年を要する(620)。公開討論会では、認知機能の回復、身体機能の回復、生存者およびその家族の精神状態、生活の質そして病院やICUへの再入院を極めて重要なアウトカムとして評価した。2019年の敗血症生存者に対する健康関連QOL領域の質的評価に関する調査でも同様のアウトカムであった(621)。退院後の医療者のフォローアップは、回復過程におけるステップの一つである。

敗血症生存者は再入院のリスクがあり、これは死亡率の増加またはホスピスへの退院と関連している(622,623)。退院後90日以内の再入院は敗血症生存者の約40%に起こり、高額な費用と関連している(624)。さらに、敗血症生存者は、他の診断で入院した患者と比べ、感染の再発、AKI、および新たな心血管イベントのリスクが高い(580)。うっ血性心不全患者を対象とした観察研究では、退院後早期(7-14日数内)のフォローアップは再入院の減少と関連があった(625)。高齢者では、プライマリケア医による退院後早期のフォローアップ(7日以内)は、30日間の再入院リスクの低下と関連していた(626, 627)。

1つのRCT(628)と2つの観察研究(629, 630)の3つの研究で、重症患者における入院後早期のフォローアップが評価されている。3件の研究のいずれも、特に敗血症患者に特定しておらず、敗血症患者の割合も報告していなかった。3つの研究間で、介入やQoL測定方法は異なっており、それぞれ重大なlimitationが含まれていた。高齢者の重症敗血症の分析で、一つの研究が、早期の在宅医療と医療従事者との面会の組み合わせが再入院のリスク低減と関連していることを明らかにしていた(631)。メタ解析を行うには研究は十分ではなく、限られたエビデンスの質も非常に低い。

こういった研究限界はあるが、敗血症に伴う新たな障害を管理するために退院後に医療従事者のフォローアップを行うことを委員会では推奨している。敗血症に特化したエビデンスはなく、質も低いため、退院時のルーチンのフォローアップと比べた退院早期(7-14日)の医療従事者のフォローアップは推奨できなかった。タイムリーな医療従事者、資源供給からなるフォローアップは、敗血症生存者のQoL改善につながる可能性

があるが、退院後のフォローアップの効果に関しては更なる研究が必要である。

認知療法

推奨

90. 敗血症、敗血症性ショックの成人に対する早期認知療法に関する推奨事項を行うにはエビデンスが不十分である。

理論的根拠

敗血症では、その生存者において新たな認知障害および機能障害と関連があることが知られている (620)。記憶、注意、言語の流暢性、意思決定、実行機能の長期的な障害は、特に辺縁系における代謝異常、脳虚血、炎症、血液脳関門障害、酸化ストレス、重度のミクログリア活性化など様々なメカニズムが関連していると考えられている (632)。一般内科 ICU・外科 ICU の生存者を対象に、通常のケアと退院後の認知・身体・機能リハビリテーションを組み合わせた在宅介入を比較したパイロット無作為化試験では、退院 3 ヶ月後の高次機能の改善が認められた (633)。いくつかの小規模な単施設研究は、重症病態後の早期の認知療法により認知機能および総合的な機能の回復が向上するかについて検証していた (634、635)。

呼吸不全やショック患者を対象とした、多面的な早期介入 (ICU 内での認知療法) の有効性と安全性を評価することを目的とした単一施設での概念実証パイロット試験が行われた (634)。ICU 患者を認知療法+理学療法群と理学療法単独群に無作為に割り付けていた。結果、この認知療法は実行可能で安全であることは示されたが、研究の検出力が不足しており、3 ヶ月後の認知機能および健康関連 QOL に対する効果については結論は出せなかった。また、ICU から開始し、最長 2 ヶ月間継続する一連の認知トレーニングセッションについて調べた前向きコホート研究がある。全体的にモントリオール認知評価 (MOCA) の MCID (Minimum Clinically Important Difference) は小さく、若い患者ではある程度意味のある結果が得られたが、中高年層では認められなかった (635、636)。

これらの所見を考慮し、委員会は推奨を行うにはエビデンスが不十分であると判断した。認知療法がすでに行われている施設では、受容可能で実行可能であると考えられるので継続は理に適っているが、行なわれていない

施設で診療方針を変更するにはエビデンスは十分ではない。敗血症患者を対象とした、早期の認知療法の影響 (介入の種類とその費用も) について、更なる大規模研究が必要である。

退院後のフォローアップ

推奨

91. 敗血症または敗血症性ショック後の成人生存者に対して、退院後の身体的、認知的、および情緒的問題の評価とフォローアップを**推奨する**。

ベストプラクティスステートメント。

92. 敗血症または敗血症性ショック後の成人生存者に対して、重症病態後のフォローアップ・プログラムがあれば紹介することを**提案する**。

弱い推奨、非常に低い質のエビデンス。

93. 敗血症または敗血症性ショックの成人生存者が、人工呼吸器を 48 時間以上、または ICU 滞在が 72 時間を超えている場合は、病院後リハビリテーションプログラムへの紹介を**提案する**。

弱い推奨、非常に低い質のエビデンス。

理論的根拠

敗血症生存者が経験する身体的、認知的、感情的問題の新規または悪化の有病率を考えると (580、620)、退院後のこれらの問題に対する評価とフォローアップを推奨する。これらの問題を評価するための特定のツールを示唆するデータは不十分であり、最適なアプローチは患者や設定によって異なるだろう。少なくとも、医師はこれらの領域における新たな問題について患者および家族に尋ねるべきである。

ICU 生存者が直面する多面的な問題をスクリーニングし、それに対処する手段として、重症化後のプログラムが開発されている。これらのプログラムの構成はさまざまであり、世界中で一貫して利用できるわけではない (637)。重症病態後の診療所での follow を評価したランダム化研究はほとんどなく (588、628、638、639) (これは最近のコクランレビュー (640) でも同様であった)、また我々のメタ分析では、死亡率、QoL、身体機能、認知の点で通常のケアとの違いは見られなかったが、心理的症状 (不安、うつ、PTSD) についてはわずかながら改善の可能性があることが分かった。敗血症後のフォローアップ・プログラムに関する多くの研究が進行中である

(641, 642)。我々は、利用可能な場合は重症病態後は診療所へ紹介することを提案する。有効性に関しては断言できないが、これらのプログラムは一貫して患者からは好評で、敗血症生存者が直面する課題について学ぶだけでなく、回復を促進するための介入を試験的に実施する環境を提供している (637, 643)。重症病態後の診療所から学んだ教訓は、遠隔医療などの拡大可能な介入へも応用していくことができるだろう。

いくつかのランダム化研究で、重症病態生存者のための身体的リハビリテーションプログラムが評価されている (581, 606, 644-651)。これらの研究は、概してICU滞在日数や人工呼吸管理日数で定義された重症患者に焦点を当てており、一般病棟または退院後の設定で開始されている。メタアナリシスでは、QoLおよび抑うつ症状のわずかな改善はあるものの、死亡率、身体機能、または不安には差がないことが示唆されている。強力な根拠に基づいているわけではないが、関連のある患者群（例：認知障害のある高齢患者、脳卒中または外傷性脳損傷の患者）(580)での有益性があることから、我々は敗血症の生存者にリハビリテーションプログラムを紹介することを提案する。この提案は、いくつかの専門家委員会の助言と一致している (646, 652, 653)。機能面への最適なリハビリテーション法（時期、投与量、強度、期間）および適切な患者群を明らかにするために、更なる研究が必要である (643)。

謝辞

患者及びその近親者としての体験・考察を共有し、改訂されたガイドラインへ貴重な助言をいただいたパネルメンバーに大いに感謝する。特に、敗血症からの生還者であり、セブシスアライアンスの理事会員である Dana Mirman, および Idelette Nutma, Marie Mach 他3名のパネルメンバーに大いに感謝する。

生存敗血症キャンペーンの管理

SSC ガイドライン委員会共同議長：Andrew Rhodes, Laura Evans

SSC ガイドライン委員会副委員長：Hallie Prescott, Marlies Ostermann.

SSC ガイドライン委員会監督グループ：Andrew Rhodes, Laura Evans, Waleed Alhazzani.

SSC ガイドライン委員会グループヘッド：Craig French, Flavia Machado, Mitchell Levy, Lauralyn McIntyre, Christa Schorr, Steven Simpson, Joost Wiersinga.

SSC の利益相反共同議長：Massimo Antonelli, Craig Coopersmith.

GUIDE Methodology グループ：Waleed Alhazzani (議長)、Emilie Belley-Cote, Fayez Alshamsi, John Centofanti, Mark Nunnally, Morten Hylander-Moller, Simon Oczkowski

承認

本稿は以下の学会から承認されている：

- European Society of Intensive 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
- 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

補足的なデジタル内容物

このガイドラインは補足的なデジタルコンテンツが利用可能であり、以下のリンクを通じて本誌のウェブサイト <http://journals.lww.com/ccm> から HTML および PDF 版にアクセスすることができる。

コンテンツを次に示す。

Supplemental Digital Content: Methodology (<http://links.lww.com/CCM/G890>)

Supplemental Digital Content: Appendix 1 Screening and Early Treatment (<http://links.lww.com/CCM/G891>)

Supplemental Digital Content: Appendix 2 Infection (<http://links.lww.com/CCM/G892>)

Supplemental Digital Content: Appendix 3 Hemodynamic Management (<http://links.lww.com/CCM/G893>)

Supplemental Digital Content: Appendix 4 Ventilation (<http://links.lww.com/CCM/G894>)

Supplemental Digital Content: Appendix 5 Additional Therapies (<http://links.lww.com/CCM/G895>)

Supplemental Digital Content: Appendix 6 Goals and Long-Term Outcomes (<http://links.lww.com/CCM/G896>)

Supplemental Digital Content: Appendix 7 Search Strategies (<http://links.lww.com/CCM/G901>)

- 1 *Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, University of Washington, Seattle, Washington, USA.*
- 2 *Adult Critical Care, St. George's University Hospitals NHS Foundation Trust & St. George's University of London, London, UK.*
- 3 *Department of Medicine, McMaster University, Canada & Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada.*
- 4 *Dipartimento di Scienze dell' Emergenza Anestesiologiche e della Rianimazione, Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS Rome, Italy.*
- 5 *Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, USA*
- 6 *Western Health, Melbourne, Australia.*
- 7 *Anesthesiology, Pain and Intensive Care Department, Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil.*
- 8 *Ottawa Hospital, Ottawa, Ontario, Canada.*
- 9 *Guy's & St Thomas' Hospital, London, England, UK.*
- 10 *University of Michigan and VA Center for Clinical Management Research, Ann Arbor, Michigan, USA.*
- 11 *Cooper Health System, Camden, New Jersey, USA.*
- 12 *University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas, USA.*
- 13 *ESCMID Study Group for Bloodstream Infections, Endocarditis and Sepsis, Division of Infectious Diseases, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands.*
- 14 *Department of Internal Medicine, College of Medicine and Health Sciences, United Arab Emirates University, Al Ain, United Arab Emirates.*
- 15 *University of Pittsburgh Critical Care Medicine CRISMA Laboratory, Pittsburgh, Pennsylvania, USA.*
- 16 *Intensive Care Department, Ministry of National Guard Health Affairs, King Saud Bin Abdulaziz University for Health Sciences, King Abdullah International Medical Research Center, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia.*
- 17 *University of São Paulo, School of Medicine, São Paulo, Brazil.*
- 18 *Guy's & St Thomas' Hospital, London, UK.*
- 19 *University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA.*
- 20 *Population Health Research Institute, Hamilton, Ontario, Canada.*
- 21 *Mount Sinai Hospital & University of Toronto (Leslie Dan Faculty of Pharmacy), Toronto, Ontario, Canada.*
- 22 *Department of Biomedical Sciences, Humanitas University Pieve Emanuele, Milan, Italy; Department of Anaesthesia and Intensive Care, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milan, Italy.*
- 23 *Department of Anesthesia, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada.*
- 24 *Lexington Veterans Affairs Medical Center/University of Kentucky College of Medicine, Lexington, Kentucky, USA.*
- 25 *Ghent University Hospital, Ghent, Belgium.*
- 26 *Cooper Health System, Camden, New Jersey, USA.*
- 27 *The University of Tokyo, Tokyo, Japan.*
- 28 *Medical ICU, Peking Union Medical College Hospital, Beijing, China.*
- 29 *Hospital Interzonal de Agudos San Martin de La Plata, Buenos Aires, Argentina.*
- 30 *Intensive Care Department, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Barcelona, Spain.*
- 31 *Prince of Wales Hospital, Hong Kong, China.*
- 32 *Australian and New Zealand Intensive Care Research Centre, Monash University, Melbourne, Victoria, Australia.*
- 33 *Copenhagen University Hospital Rigshospitalet, Department of Intensive Care, Copenhagen, Denmark.*
- 34 *University of Michigan Health System, Ann Arbor, Michigan, USA.*
- 35 *Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool, UK.*
- 36 *Vanderbilt University, Nashville, Tennessee, USA.*
- 37 *Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston MA; Department of Population Medicine, Harvard Medical School, and Harvard Pilgrim Health Care Institute, Boston, Massachusetts, USA.*
- 38 *ASAN Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, South Korea.*
- 39 *University of Manitoba, Winnipeg, MB, Canada.*
- 40 *Makerere University College of Health Sciences, Kampala, Uganda.*
- 41 *Intensive Care Division. Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São Paulo, Brazil.*
- 42 *Critical Care Medicine Department, NIH Clinical Center, Bethesda, Maryland, USA.*
- 43 *Alfred Health, Melbourne, Australia.*
- 44 *Mount Sinai Hospital, Toronto, Ontario, Canada.*
- 45 *Medanta The Medicity, Gurugram, Haryana, India.*
- 46 *Charlotte Maxeke Johannesburg Academic Hospital and Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa.*
- 47 *New York University School of Medicine, New York, New York, USA.*

- 48 *Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada.*
- 49 *Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, USA.*
- 50 *Faculty of Nursing, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada.*
- 51 *Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark.*
- 52 *University of Minnesota/Hennepin County Medical Center, Minneapolis, Minnesota, USA.*
- 53 *University of Queensland Centre for Clinical Research, Faculty of Medicine, The University of Queensland, Brisbane, Australia, Departments of Pharmacy and Intensive Care Medicine, Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Australia, Division of Anaesthesiology Critical Care Emergency and Pain Medicine, Nîmes University Hospital, University of Montpellier, Nîmes, France.*
- 54 *University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA.*
- 55 *ChristianaCare, Newark, Delaware, USA.*
- 56 *Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, USA.*
- 57 *Faculty of Medicine, Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem, Israel; Department of Anesthesiology, Critical Care and Pain Medicine, Hadassah Medical Center, Jerusalem, Israel.*
- 58 *Medizinische Hochschule Hannover and German Center of Lung Research (DZL), Hannover, Germany.*
- 59 *World Federation of Intensive and Critical Care, Brussels, Belgium.*
- 60 *Warren Alpert School of Medicine at Brown University, Providence, Rhode Island & Rhode Island Hospital, Providence, Rhode Island, USA.*

Warren Alpert Alhazzani 博士は、サウジアラビア救命救急学会のガイドライン章の議長であり、マクマスター大学カナダの集中治療・開発・評価 (GUIDE) グループのガイドラインの議長である。Dr. Antonelli は GE, Toray-Estora, Baxter, Pfizer, Orion, Maquet, and Fisher and Paykel から資金提供を受け、Baxter and Pfizer の理事メンバーであり、Società Italiana di Anestesia Rianimazione Terapia Intensiva (SIAARTI) の幹部会長および過去の会長である。Dr. French は ANZICS ガイドラインおよび National COVID-19 ガイドラインに寄稿した。Dr. Machado は、Basics Study (Baxter が薬剤およびロジスティクスを提供) および AMIB のための Executive Committee のメンバーである。Dr. McIntyre はカナダ救命救急学会のメンバーであり、Surviving Sepsis Campaign Steering Committee に勤務している。Dr. Ostermann は、英国集中治療学会の評議員であり、英国腎臓協会および世界敗血症連合のメンバーである。Prescott 博士は ATS クリティカルケアプログラム委員会のメンバーである。Dr. Simpson は、CHEST の会長選任・会長であり、Sepsis Alliance の理事長・医療ディレクター、および Sepsis Institute Advisory Board の議長を務める。Wiersinga 博士は ISF、ESCIMID、および SWAB のメンバーである。Dr. Angus は Ferring Pharmaceuticals, Inc. および ALung Technologies, Inc. から資金提供を受けた。Dr. Beale は、フィリップス・ヘルスケアのために、自分の施設から請求された時間とともにコンサルタントサービスを提供している。Beilman 博士は外科感染症学会の会長である。Dr. Belley-

Cote はロシュとバイエルから助成金を受け、サウジアラビア救命救急学会 COVID-19 血栓症ガイドラインのパネルメンバーである。

Dr. Cecconi は Edwards Lifesciences, Cheetah Medical, and Directed Systems のコンサルタントであり、欧州集中治療医学会の会長を務めている。Dr. Coz は米国胸部内科学会の理事である。Dr. De Waele は、Accelerate, Bayer, Grifols, Pfizer, MSD に対し、Ghent University に支払われた謝礼をすべて相談した。彼は研究財団 Flanders との上級臨床研究員である。Dr. Dellinger は、時折の医事法的症例レビューにおいて専門家の証人としての役割を果たす。Doi 氏は日本集中治療医学会のメンバーである。Du 氏は中国救命救急医学会、中国集中治療医学会のメンバーである。Ferrer 博士は Grifols, MSD, Pfizer, Shionogi, Toray, Jafron, and Cytosorbents から資金提供を受け、SEMICYUC のメンバーである。Dr. Gomersall は、International Forum of Acute Care Trialists の教育サブグループの一員である。Dr. Hodgson は、オーストラリア国立保健医療研究審議会のガイドライン (COVID-19) のメンバーであり、早期リハビリテーションおよび ECMO において主要な資金提供を受けた試験を行っている。Dr. Møller は DASAIM、SSAI、Guide、ESA のガイドライン作業に貢献した。Dr. Iwashyna は ATS、NIH の一員であり、Critical and Acute Illness Recovery Organization と呼ばれる非公式な (組み込まれていない) 組織である。Dr. Jacob は、敗血症に関するアフリカ研究協力 (ARCS、英国国立衛生研究所、リバプール熱帯医学部主催) を共同指揮し、同氏はアフリカ敗血症同盟の事務局長であり、世界保健機構委員会の技術的専門家である。Dr. Kleinpell は、World Federation of Intensive and Critical Care、American Nurses Credentialing Center、および Tennessee Nurses Association Political Action Committee の理事である。Dr. Klompas は Up-to-Date から資金提供を受けた; 彼は米国感染症学会 (IDSA) および米国医療疫学会 (SHEA) のガイドライン委員会のメンバーである。Dr. Koh は韓国救命救急医学会、韓国結核呼吸器病学会、韓国医療倫理学会、Asia Ventilation Forum のメンバーである。Kumar 博士は、致死量の麻薬に関して専門家の証人となった。Dr. Kwizera はウガンダの集中治療学会の会長であり、PRO for the Association of Anesthesiologists of Uganda である。Lobo 氏はファイザー、MSD、Edwards、Nestle から資金提供を受け、CROs/ 業界が主導する新しい抗生物質研究の主任研究者であり、AMIB 理事会のメンバーであり、2020-2021 年に理事長を選任した。Dr. McGloughlin は ANZICS (オーストラリア・ニュージーランド集中治療学会) のメンバーである。Mehta 氏は ISCCM-Hermes と Indicaps による 2 つの非介入研究に参加した。Mer 博士は、謝礼を受けた産業主催シンポジウムにおける教育講演の招請を受けた演者であり、南部アフリカ血栓止血学会 (SASTH) の現在の副会長であり、年 1 回の学会組織に関与している。彼はムコール症の診断と管理のための世界的ガイドライン: 真菌症研究グループ教育・研究コンソーシアムと協力したヨーロッパ医真菌学会のイニシアティブの招請を受けた著者である。Dr. Nunnally は、ASA, NYSSA, IARS, AUA, SAAAPM の委員であり、American College of Critical Care Medicine Board of Regents の責任者である。Oczkowski 博士は欧州呼吸器学会のメンバーであり、High Flow 鼻カニューレガイドライン「非侵襲的」に貢献した COPD ガイドラインにおける換気 Osborn 博士は Viven Inc, Inflammatrix, Beckman、および Barnes Jewish Hospital

Foundation から資金提供を受け、Beckman, Inflammix、および Viven の諮問委員会に在籍しており、American College of Emergency Physicians、American College of Chest Physicians、American Medical Association、Society of Academic Emergency Medicine、および American Academy of Emergency Physicians Papathanassoglou 氏は、世界救命救急看護師連盟（雑誌編集者）とカナダ救命救急看護師協会のメンバーである。Perner 氏はファイザーデンマークから研究助成金を受けた。Puskarich 博士は敗血症における L0carnitine 薬物反応性を評価する特許の共同発明者 (USPO 10330685) である；彼は米国救急医学会 (ACEP) の学会員である；彼は最近集まった ACEP 早期敗血症治療政策作業部会に招かれ、早期敗血症治療のための専門分野の推奨事項を作成するよう要請された。Dr. Roberts は MSD, The Medicines Company, Cardeas Pharma, Biomerieux, QPEX, Cipla, and Pfizer から資金提供を受け、MSD, QPEX, Discuva Ltd, Accelerate Diagnostics, Bayer, Biomerieux, UptoDate, and Australian Therapeutic Guidelines に相談した。彼はオーストラリアのクリティカルケア・感染症リーダーシップ委員会の病院薬剤師協会のメンバーであり、国際抗感染化学療法学会の敗血症ワーキンググループである。Dr. Schweickert は米国医師会 (2019 年春に最後に実施) の有償コンサルタントである。Dr. Seckel は AACN のボランティアであり、オンラインの Critical Care Orientation を改訂するための有償コンサルタントである。Dr. Sevransky は Marcus Foundation PI VICTAS Trial から資金提供を受け、American College of Critical Care Medicine Board of Regents に勤める。Dr. Welte はアストラゼネカ、Boehringer、Basilea、Bayer、Berlin-Chemie、Grifols、Infectopharm、Mundipharma、MSD、ノバルティス、ファイザー、ファイザー、DFG、EU、BMBF、および Insmad から資金提供を受け、AstraZeneca、Boehringer、Bayer、ギリアド、GSK、GSK、Insmad、ノバルティス、ファイザー、ロシュの諮問委員会に所属し、欧州呼吸器学会、ドイツ肺学会、ポールエールリッヒ・ジェセルシャフトのメンバーである。Zimmerman 博士は ACP、AAPC、および WFPICCS のメンバーである。Dr. Levy は、敗血症に関わる数例の法的コンサルタントであり、Surviving Sepsis Campaign Steering Committee の共同議長を務めている。残りの著者らは、潜在的な利害の対立は全くないことを明らかにしている。

本稿に関する詳細は、E メール：leevans@uw.edu

参考文献

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al: The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:801–810
2. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al; International Forum of Acute Care Trialists: Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193:259–272
3. Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N, et al: Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: Results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2020; 46:1552–1562
4. Rhee C, Dantes R, Epstein L, et al; CDC Prevention Epicenter Program: Incidence and trends of sepsis in US hospitals using clinical vs claims data, 2009-2014. *JAMA* 2017; 318:1241–1249
5. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al: Assessment of clinical criteria for sepsis: For the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:762–774
6. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250–1256
7. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013; 39:165–228
8. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup: Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41:580–637
9. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al; Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32:858–873
10. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 (vol 36, pg 296, 2008). *Crit Care Med* 2008; 36:1394–1396
11. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al; International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; European Society of Intensive Care Medicine; European Respiratory Society; International Sepsis Forum; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of Hospital Medicine; Surgical Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36:296–327
12. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med* 2017; 45:486–552
13. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43:304–377
14. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al: Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med* 2020; 46(Suppl 1):10–67
15. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al: Surviving Sepsis Campaign International guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Pediatr Crit Care Med* 2020; 21:e52–e106

16. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al: GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 2011; 64:395–400
17. Akl EA, Johnston BC, Alonso-Coello P, et al: Addressing dichotomous data for participants excluded from trial analysis: A guide for systematic reviewers. *PLoS One* 2013; 8:e57132
18. DerSimonian R, Laird N: Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7:177–188
19. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al; GRADE Working Group: GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336:924–926
20. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, et al: GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64:401–406
21. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, et al: GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: The significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* 2013; 66:719–725
22. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, et al: GRADE guidelines: Preparing summary of findings tables-binary outcomes. *J Clin Epidemiol* 2013; 66:158–172
23. Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, et al: GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLPMENT. *J Clin Epidemiol* 2017; 81:101–110
24. Guyatt GH, Schünemann HJ, Djulbegovic B, et al: Guideline panels should not GRADE good practice statements. *J Clin Epidemiol* 2015; 68:597–600
25. Dellinger RP: The future of sepsis performance improvement. *Crit Care Med* 2015; 43:1787–1789
26. Schorr C, Odden A, Evans L, et al: Implementation of a multi-center performance improvement program for early detection and treatment of severe sepsis in general medical-surgical wards. *J Hosp Med* 2016; 11(Suppl 1):S32–S39
27. Damiani E, Donati A, Serafini G, et al: Effect of performance improvement programs on compliance with sepsis bundles and mortality: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2015; 10:e0125827
28. Alberto L, Marshall AP, Walker R, et al: Screening for sepsis in general hospitalized patients: A systematic review. *J Hosp Inf* 2017; 96:305–315
29. Bhattacharjee P, Edelson DP, Churpek MM: Identifying patients with sepsis on the hospital wards. *Chest* 2017; 151:898–907
30. Makam AN, Nguyen OK, Auerbach AD: Diagnostic accuracy and effectiveness of automated electronic sepsis alert systems: A systematic review. *J Hosp Med* 2015; 10:396–402
31. Warttig S, Alderson P, Evans DJ, et al: Automated monitoring compared to standard care for the early detection of sepsis in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 6:CD012404
32. Islam MM, Nasrin T, Walther BA, et al: Prediction of sepsis patients using machine learning approach: A meta-analysis. *Comput Methods Programs Biomed* 2019; 170:1–9
33. Downing NL, Rolnick J, Poole SF, et al: Electronic health record-based clinical decision support alert for severe sepsis: A randomised evaluation. *BMJ Qual Saf* 2019; 28:762–768
34. Hooper MH, Weavind L, Wheeler AP, et al: Randomized trial of automated, electronic monitoring to facilitate early detection of sepsis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2012; 40:2096–2101
35. Shimabukuro DW, Barton CW, Feldman MD, et al: 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* 2017; 4:e000234
36. Rao TS, Radhakrishnan R, Andrade C: Standard operating procedures for clinical practice. *Indian J Psychiatry* 2011; 53:1–3
37. Osborn TM: Severe sepsis and septic shock trials (ProCESS, ARISE, ProMISe): What is optimal resuscitation? *Crit Care Clin* 2017; 33:323–344
38. Kahn JM, Davis BS, Yabes JG, et al: Association between state-mandated protocolized sepsis care and in-hospital mortality among adults with sepsis. *JAMA* 2019; 322:240–250
39. Morton B, Stolbrink M, Kagima W, et al: The early recognition and management of sepsis in sub-saharan african adults: A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15:E2017
40. Fernando SM, Tran A, Taljaard M, et al: 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* 2018; 168:266–275
41. Herwanto V, Shetty A, Nalos M, et al: 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* 2019; 1:e0043
42. Serafim R, Gomes JA, Salluh J, et al: 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* 2018; 153:646–655
43. Cinel I, Kasapoglu US, Gul F, et al: The initial resuscitation of septic shock. *J Crit Care* 2020; 57:108–117
44. Liu VX, Lu Y, Carey KA, et al: 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* 2020; 3:e205191
45. Borthwick HA, Brunt LK, Mitchem KL, et al: Does lactate measurement performed on admission predict clinical outcome on the intensive care unit? A concise systematic review. *Ann Clin Biochem* 2012; 49:391–394
46. Liu G, An Y, Yi X, et al: Early lactate levels for prediction of mortality in patients with sepsis or septic shock: A meta-analysis. *Int J Exp Med* 2017; 10:37–47
47. Levy MM, Evans LE, Rhodes A: The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Crit Care Med* 2018; 46:997–1000
48. Levy MM, Evans LE, Rhodes A: The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Intensive Care Med* 2018; 44:925–928
49. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al; Sepsis Definitions Task Force: Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: For the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:775–787

50. Contenti J, Corraze H, Lemoël F, et al: Effectiveness of arterial, venous, and capillary blood lactate as a sepsis triage tool in ED patients. *Am J Emerg Med* 2015; 33:167–172
51. Karon BS, Tolan NV, Wockenfus AM, et al: Evaluation of lactate, white blood cell count, neutrophil count, procalcitonin and immature granulocyte count as biomarkers for sepsis in emergency department patients. *Clin Biochem* 2017; 50: 956–958
52. Ljungström L, Pernestig AK, Jacobsson G, et al: Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *PLoS One* 2017; 12:e0181704
53. Morris E, McCartney D, Lasserson D, et al: Point-of-care lactate testing for sepsis at presentation to health care: A systematic review of patient outcomes. *Br J Gen Pract* 2017; 67:e859–e870
54. Abdu M, Wilson A, Mhango C, et al: Resource availability for the management of maternal sepsis in Malawi, other low-income countries, and lower-middle-income countries. *Int J Gynaecol Obstet* 2018; 140:175–183
55. Baelani I, Jochberger S, Laimer T, et al: 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* 2011; 15:R10
56. Baelani I, Jochberger S, Laimer T, et al: 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* 2012; 21:559–575
57. Bataar O, Lundeg G, Tsenddorj G, et al; Helfen Berührt Study Team: Nationwide survey on resource availability for implementing current sepsis guidelines in Mongolia. *Bull World Health Organ* 2010; 88:839–846
58. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, et al; The ANDROMEDA SHOCK Investigators and the Latin America Intensive Care Network (LIVEN): 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* 2019; 321:654–664
59. Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, et al; SPREAD Investigators; Latin American Sepsis Institute Network: The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): An observational study. *Lancet Infect Dis* 2017; 17:1180–1189
60. Shrestha GS, Kwizera A, Lundeg G, et al: International Surviving Sepsis Campaign guidelines 2016: The perspective from low-income and middle-income countries. *Lancet Infect Dis* 2017; 17:893–895
61. Taniguchi LU, Azevedo LCP, Bozza FA, et al: Availability of resources to treat sepsis in Brazil: A random sample of Brazilian institutions. *Rev Bras Ter Intensiva* 2019; 31:193–201
62. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, et al: The Surviving Sepsis Campaign: Results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Int Care Med* 2010; 36:222–231
63. Kuttub HI, Lykins JD, Hughes MD, et al: Evaluation and predictors of fluid resuscitation in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2019; 47:1582–1590
64. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, et al; ProCESS Investigators: A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370:1683–1693
65. Peake SL, Delaney A, Bellomo R; ARISE Investigators: Goal-directed resuscitation in septic shock. *N Engl J Med* 2015; 372:190–191
66. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al; ProMISe Trial Investigators: Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015; 372:1301–1311
67. Rowan KM, Angus DC, Bailey M, et al: Early, goal-directed therapy for septic shock - A patient-level meta-analysis. *N Engl J Med* 2017; 376:2223–2234
68. Ehrman RR, Gallien JZ, Smith RK, et al: Resuscitation guided by volume responsiveness does not reduce mortality in sepsis: A meta-analysis. *Crit Care Explor* 2019; 1:e0015
69. Andrews B, Semler MW, Muchemwa L, et al: Effect of an early resuscitation protocol on in-hospital mortality among adults with sepsis and hypotension: A randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318:1233–1240
70. Aya HD, Rhodes A, Chis Ster I, et al: Hemodynamic effect of different doses of fluids for a fluid challenge: A quasi-randomized controlled study. *Crit Care Med* 2017; 45:e161–e168
71. Cherpanath TG, Hirsch A, Geerts BF, et al: Predicting fluid responsiveness by passive leg raising: A systematic review and meta-analysis of 23 clinical trials. *Crit Care Med* 2016; 44:981–991
72. Misango D, Pattnaik R, Baker T, et al; Global Intensive Care Working Group; of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) and the Mahidol Oxford Tropical Medicine Research Unit (MORU) in Bangkok, Thailand: Haemodynamic assessment and support in sepsis and septic shock in resource-limited settings. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2017; 111:483–489
73. Levy B: Lactate and shock state: The metabolic view. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12:315–321
74. Gu WJ, Zhang Z, Bakker J: Early lactate clearance-guided therapy in patients with sepsis: A meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med* 2015; 41:1862–1863
75. Simpson SQ, Gaines M, Hussein Y, et al: Early goal-directed therapy for severe sepsis and septic shock: A living systematic review. *J Crit Care* 2016; 36:43–48
76. Cecconi M, Hernandez G, Dunser M, et al: Fluid administration for acute circulatory dysfunction using basic monitoring: Narrative review and expert panel recommendations from an ESICM task force. *Intensive Care Med* 2019; 45:21–32
77. Lara B, Enberg L, Ortega M, et al: Capillary refill time during fluid resuscitation in patients with sepsis-related hyperlactatemia at the emergency department is related to mortality. *PLoS One* 2017; 12:e0188548
78. Shrestha GS, Dünser M, Mer M: The forgotten value of the clinical examination to individualize and guide fluid resuscitation in patients with sepsis. *Crit Care* 2017; 21:306
79. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, et al: Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28:2729–2732
80. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, et al; SEPSISPAM Investigators: High versus low blood-pressure target in

- patients with septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370:1583–1593
81. Hylands M, Moller MH, Asfar P, et al: A systematic review of vasopressor blood pressure targets in critically ill adults with hypotension. *Can J Anaesth* 2017; 64:703–715
 82. Lamontagne F, Meade MO, Hébert PC, et al; Canadian Critical Care Trials Group.: Higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy in shock: A multicentre pilot randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2016; 42: 542–550
 83. Lamontagne F, Richards-Belle A, Thomas K, et al; 65 trial investigators: Effect of reduced exposure to vasopressors on 90-day mortality in older critically ill patients with vasodilatory hypotension: A randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 323:938–949
 84. Mohr NM, Wessman BT, Bassin B, et al: Boarding of critically ill patients in the emergency department. *Crit Care Med* 2020; 48:1180–1187
 85. Cardoso LT, Grion CM, Matsuo T, et al: Impact of delayed admission to intensive care units on mortality of critically ill patients: A cohort study. *Crit Care* 2011; 15:R28
 86. Groenland CNL, Termorshuizen F, Rietdijk WJR, et al: 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* 2019; 47:1564–1571
 87. Chaffin DB, Trzeciak S, Likourezos A, et al; DELAY-ED study group: Impact of delayed transfer of critically ill patients from the emergency department to the intensive care unit. *Crit Care Med* 2007; 35:1477–1483
 88. Harris S, Singer M, Sanderson C, et al: 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* 2018; 44:606–615
 89. Montgomery A, Panagopoulou E, Kehoe I, et al: Connecting organisational culture and quality of care in the hospital: Is job burnout the missing link? *J Health Organ Manag* 2011; 25:108–123
 90. Klein Klouwenberg PM, Cremer OL, van Vught LA, et al: Likelihood of infection in patients with presumed sepsis at the time of intensive care unit admission: A cohort study. *Crit Care* 2015; 19:319
 91. Levin PD, Idrees S, Sprung CL, et al: Antimicrobial use in the ICU: Indications and accuracy—an observational trial. *J Hosp Med* 2012; 7:672–678
 92. Minderhoud TC, Spruyt C, Huisman S, et al: Microbiological outcomes and antibiotic overuse in Emergency Department patients with suspected sepsis. *Neth J Med* 2017; 75:196–203
 93. Heffner AC, Horton JM, Marchick MR, et al: Etiology of illness in patients with severe sepsis admitted to the hospital from the emergency department. *Clin Infect Dis* 2010; 50:814–820
 94. Tidswell R, Parker T, Brealey D, et al: Sepsis - the broken code how accurately is sepsis being diagnosed? *J Infect* 2020; 81:e31–e32
 95. Deuster S, Roten I, Muehlebach S: Implementation of treatment guidelines to support judicious use of antibiotic therapy. *J Clin Pharm Ther* 2010; 35:71–78
 96. Ferrer R, Artigas A, Suarez D, et al; Edusepsis Study Group: Effectiveness of treatments for severe sepsis: A prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:861–866
 97. Kalil AC, Johnson DW, Lisco SJ, et al: Early goal-directed therapy for sepsis: A novel solution for discordant survival outcomes in clinical trials. *Crit Care Med* 2017; 45:607–614
 98. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, et al: Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *N Engl J Med* 2017; 376:2235–2244
 99. Klompas M, Calandra T, Singer M: Antibiotics for sepsis—finding the equilibrium. *JAMA* 2018; 320:1433–1434
 100. Prescott HC, Iwashyna TJ: Improving sepsis treatment by embracing diagnostic uncertainty. *Ann Am Thorac Soc* 2019; 16:426–429
 101. Baggs J, Jernigan JA, Halpin AL, et al: Risk of subsequent sepsis within 90 days after a hospital stay by type of antibiotic exposure. *Clin Infect Dis* 2018; 66:1004–1012
 102. Branch-Elliman W, O'Brien W, Strymish J, et al: Association of duration and type of surgical prophylaxis with antimicrobial-associated adverse events. *JAMA Surg* 2019; 154: 590–598
 103. Hranjec T, Rosenberger LH, Swenson B, et al: 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* 2012; 12:774–780
 104. Ong DSY, Frencken JF, Klein Klouwenberg PMC, et al; MARS consortium: Short-course adjunctive gentamicin as empirical therapy in patients with severe sepsis and septic shock: A prospective observational cohort study. *Clin Infect Dis* 2017; 64:1731–1736
 105. Tamma PD, Avdic E, Li DX, et al: Association of adverse events with antibiotic use in hospitalized patients. *JAMA Intern Med* 2017; 177:1308–1315
 106. Teshome BF, Vouri SM, Hampton N, et al: Duration of exposure to antipseudomonal β -lactam antibiotics in the critically ill and development of new resistance. *Pharmacotherapy* 2019; 39:261–270
 107. Contou D, Roux D, Jochmans S, et al: Septic shock with no diagnosis at 24 hours: A pragmatic multicenter prospective cohort study. *Crit Care* 2016; 20:360
 108. Rhee C, Kadri SS, Danner RL, et al: Diagnosing sepsis is subjective and highly variable: A survey of intensivists using case vignettes. *Crit Care* 2016; 20:89
 109. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al: Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:1589–1596
 110. Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD, et al: The timing of early antibiotics and hospital mortality in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196:856–863
 111. Peltan ID, Brown SM, Bledsoe JR, et al: ED door-to-antibiotic time and long-term mortality in sepsis. *Chest* 2019; 155:938–946
 112. Abe T, Kushimoto S, Tokuda Y, et al; JAAM FORECAST group: 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* 2019; 23:360
 113. Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, et al: 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* 2010; 38:1045–1053
114. Ko BS, Choi SH, Kang GH, et al; Korean Shock Society (KoSS) Investigators: Time to antibiotics and the outcome of patients with septic shock: A propensity score analysis. *Am J Med* 2020; 133:485–491.e4
 115. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, et al; Emergency Medicine Shock Research Network (EMSHOCKNET): Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. *Crit Care Med* 2011; 39:2066–2071
 116. Rothrock SG, Cassidy DD, Barneck M, et al: Outcome of immediate versus early antibiotics in severe sepsis and septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med* 2020; 76:427–441
 117. Ryoo SM, Kim WY, Sohn CH, et al: Prognostic value of timing of antibiotic administration in patients with septic shock treated with early quantitative resuscitation. *Am J Med Sci* 2015; 349:328–333
 118. Weinberger J, Rhee C, Klompas M: A critical analysis of the literature on time-to-antibiotics in suspected sepsis. *J Infect Dis* 2020; 222(Suppl 2):S110–S118
 119. Alam N, Oskam E, Stassen PM, et al; PHANTASi Trial Investigators and the ORCA (Onderzoeks Consortium Acute Geneeskunde) Research Consortium the Netherlands: Prehospital antibiotics in the ambulance for sepsis: A multicentre, open label, randomised trial. *Lancet Respir Med* 2018; 6:40–50
 120. Bloos F, Rüdgel H, Thomas-Rüdgel D, et al; MEDUSA study group: Effect of a multifaceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: A cluster randomized trial. *Intensive Care Med* 2017; 43:1602–1612
 121. Chalya PL, Mabula JB, Koy M, et al: 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* 2012; 7:4
 122. Phua J, Koh Y, Du B, et al; MOSAICS Study Group: Management of severe sepsis in patients admitted to Asian intensive care units: Prospective cohort study. *BMJ* 2011; 342:d3245
 123. Thwaites CL, Lundeg G, Dondorp AM; sepsis in resource-limited settings—expert consensus recommendations group of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) and the Mahidol-Oxford Research Unit (MORU) in Bangkok, Thailand: Recommendations for infection management in patients with sepsis and septic shock in resource-limited settings. *Intensive Care Med* 2016; 42:2040–2042
 124. Urayeneza O, Mujiyarugamba P, Rukemba Z, et al; Sepsis in Resource-Limited Nations Workgroup of the Surviving Sepsis Campaign: 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* 2018; 46:1357–1366
 125. Urayeneza O, Mujiyarugamba P, Rukemba Z, et al; Sepsis in Resource-Limited Nations Workgroup of the Surviving Sepsis Campaign: 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* 2018; 44:1436–1446
 126. Yokota PK, Marra AR, Martino MD, et al: Impact of appropriate antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock—a quality improvement study. *PLoS One* 2014; 9:e104475
 127. Peng F, Chang W, Xie JF, et al: Ineffectiveness of procalcitonin-guided antibiotic therapy in severely critically ill patients: A meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2019; 85:158–166
 128. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, et al: Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013; 13:426–435
 129. Jensen JU, Hein L, Lundgren B, et al; Procalcitonin And Survival Study (PASS) Group: Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: A randomized trial. *Crit Care Med* 2011; 39:2048–2058
 130. Layios N, Lambermont B, Canivet JL, et al: Procalcitonin usefulness for the initiation of antibiotic treatment in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2012; 40:2304–2309
 131. Najafi A, Khodadadian A, Sanatkar M, et al: The comparison of procalcitonin guidance administer antibiotics with empiric antibiotic therapy in critically ill patients admitted in intensive care unit. *Acta Med Iran* 2015; 53:562–567
 132. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, et al: 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* 2019; 200:e45–e67
 133. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, et al: Prevalence and outcomes of infection among patients in intensive care units in 2017. *JAMA* 2020; 323:1478–1487
 134. Jernigan JA, Hatfield KM, Wolford H, et al: Multidrug-resistant bacterial infections in U.S. hospitalized patients, 2012–2017. *N Engl J Med* 2020; 382:1309–1319
 135. Jones M, Jernigan JA, Evans ME, et al: Vital signs: Trends in staphylococcus aureus infections in Veterans Affairs Medical Centers - United States, 2005–2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019; 68:220–224
 136. Aliberti S, Reyes LF, Faverio P, et al; GLIMP investigators: Global initiative for methicillin-resistant Staphylococcus aureus pneumonia (GLIMP): An international, observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2016; 16:1364–1376
 137. Rhee C, Kadri SS, Dekker JP, et al; CDC Prevention Epicenters Program: Prevalence of antibiotic-resistant pathogens in culture-proven sepsis and outcomes associated with inadequate and broad-spectrum empiric antibiotic use. *JAMA Netw Open* 2020; 3:e202899
 138. Callejo-Torre F, Eiros Bouza JM, Olaechea Astigarraga P, et al: 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* 2016; 24:201–209
 139. Epstein L, Mu Y, Belflower R, et al: Risk factors for invasive methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection after

- recent discharge from an acute-care hospitalization, 2011–2013. *Clin Infect Dis* 2016; 62:45–52
140. Shorr AF, Myers DE, Huang DB, et al: A risk score for identifying methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients presenting to the hospital with pneumonia. *BMC Infect Dis* 2013; 13:268
 141. Torre-Cisneros J, Natera C, Mesa F, et al: 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* 2018; 37:51–56
 142. Wooten DA, Winston LG: Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients with community-onset and hospital-onset pneumonia. *Respir Med* 2013; 107:1266–1270
 143. Gasch O, Camoez M, Domínguez MA, et al; REIPI/GEIH Study Groups: Predictive factors for early mortality among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68:1423–1430
 144. Gasch O, Camoez M, Domínguez MA, et al; REIPI/GEIH Study Groups: Predictive factors for mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: Impact on outcome of host, microorganism and therapy. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19:1049–1057
 145. Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L, et al: Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1418–1423
 146. Paul M, Kariv G, Goldberg E, et al: Importance of appropriate empirical antibiotic therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65:2658–2665
 147. Schramm GE, Johnson JA, Doherty JA, et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sterile-site infection: The importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Crit Care Med* 2006; 34:2069–2074
 148. Fang CT, Shau WY, Hsueh PR, et al: Early empirical glycopeptide therapy for patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: Impact on the outcome. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:511–519
 149. Gómez J, García-Vázquez E, Baños R, et al: Predictors of mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteraemia: The role of empiric antibiotic therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26:239–245
 150. Griffin AT, Peyrani P, Wiemken TL, et al: Empiric therapy directed against MRSA in patients admitted to the intensive care unit does not improve outcomes in community-acquired pneumonia. *Infection* 2013; 41:517–523
 151. Kett DH, Cano E, Quartin AA, et al; Improving Medicine through Pathway Assessment of Critical Therapy of Hospital-Acquired Pneumonia (IMPACT-HAP) Investigators: Implementation of guidelines for management of possible multidrug-resistant pneumonia in intensive care: An observational, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis* 2011; 11:181–189
 152. Khatib R, Saeed S, Sharma M, et al: Impact of initial antibiotic choice and delayed appropriate treatment on the outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25:181–185
 153. Kim SH, Park WB, Lee KD, et al: Outcome of inappropriate initial antimicrobial treatment in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54:489–497
 154. Yoon YK, Park DW, Sohn JW, et al: 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* 2016; 16:331
 155. Jones BE, Ying J, Stevens V, et al: Empirical anti-MRSA vs standard antibiotic therapy and risk of 30-day mortality in patients hospitalized for pneumonia. *JAMA Intern Med* 2020; 180:552–560
 156. Webb BJ, Sorensen J, Jephson A, et al: Broad-spectrum antibiotic use and poor outcomes in community-onset pneumonia: A cohort study. *Eur Respir J* 2019; 54:1900057
 157. Baby N, Faust AC, Smith T, et al: Nasal methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) PCR testing reduces the duration of MRSA-targeted therapy in patients with suspected MRSA pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61:e02432–e02416
 158. Cowley MC, Ritchie DJ, Hampton N, et al: Outcomes associated with de-escalating therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in culture-negative nosocomial pneumonia. *Chest* 2019; 155:53–59
 159. Paonessa JR, Shah RD, Pickens CI, et al: Rapid detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in BAL: A pilot randomized controlled trial. *Chest* 2019; 155:999–1007
 160. Sjövall F, Perner A, Hylander Møller M: Empirical monotherapy versus combination antibiotic therapy in adult intensive care patients with severe sepsis - a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Infect* 2017; 74:331–344
 161. Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G, et al; German Study Group Competence Network Sepsis (SepNet): Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: A randomized trial. *JAMA* 2012; 307:2390–2399
 162. Alevizakos M, Karanika S, Detsis M, et al: Colonisation with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae and risk for infection among patients with solid or haematological malignancy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2016; 48:647–654
 163. Rottier WC, Bamberg YR, Dorigo-Zetsma JW, et al: Predictive value of prior colonization and antibiotic use for third-generation cephalosporin-resistant enterobacteriaceae bacteremia in patients with sepsis. *Clin Infect Dis* 2015; 60:1622–1630
 164. Rottier WC, van Werkhoven CH, Bamberg YRP, et al: 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* 2018; 24:1315–1321
 165. Arulkumaran N, Routledge M, Schlebusch S, et al: Antimicrobial-associated harm in critical care: A narrative review. *Intensive Care Med* 2020; 46:225–235
 166. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, et al: A multicenter study of septic shock due to candidemia: Outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med* 2014; 40:839–845
 167. Kollef M, Micek S, Hampton N, et al: Septic shock attributed to *Candida* infection: Importance of empiric therapy

- and source control. *Clin Infect Dis* 2012; 54:1739–1746
168. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, et al; Emerging Infections Program Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Use Prevalence Survey Team: Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med* 2014; 370:1198–1208
 169. Méan M, Marchetti O, Calandra T: Bench-to-bedside review: Candida infections in the intensive care unit. *Crit Care* 2008; 12:204
 170. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al: Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62:e1–50
 171. Garey KW, Rege M, Pai MP, et al: Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: A multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 2006; 43:25–31
 172. Marriott DJ, Playford EG, Chen S, et al; Australian Candidaemia Study: Determinants of mortality in non-neutropenic ICU patients with candidaemia. *Crit Care* 2009; 13:R115
 173. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH: 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* 2005; 49:3640–3645
 174. Timsit JF, Azoulay E, Schwebel C, et al; EMPIRICUS Trial Group: 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* 2016; 316:1555–1564
 175. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al; Infectious Diseases Society of America: 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* 2011; 52:e56–e93
 176. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al: 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* 2018; 36:1443–1453
 177. Clancy CJ, Nguyen MH: Diagnosing invasive candidiasis. *J Clin Microbiol* 2018; 56:e01909–e01917
 178. Kullberg BJ, Arendrup MC: Invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2015; 373:1445–1456
 179. Sandven P, Qvist H, Skovlund E, et al; NORGAS Group and the Norwegian Yeast Study Group: Significance of Candida recovered from intraoperative specimens in patients with intra-abdominal perforations. *Crit Care Med* 2002; 30:541–547
 180. Hachem R, Hanna H, Kontoyiannis D, et al: The changing epidemiology of invasive candidiasis: Candida glabrata and Candida krusei as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. *Cancer* 2008; 112:2493–2499
 181. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, et al: Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: Data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1695–1703
 182. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, et al; Mycoses Study Group: 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* 2012; 54:1110–1122
 183. Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, et al; Extended Prevalence of Infection in ICU Study (EPIC II) Group of Investigators: Candida bloodstream infections in intensive care units: Analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med* 2011; 39:665–670
 184. Cleveland AA, Harrison LH, Farley MM, et al: 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* 2015; 10:e0120452
 185. Zhang AY, Shrum S, Williams S, et al: 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* 2020; 71:1732–1737
 186. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, et al; National Epidemiology of Mycoses Survey (NEMIS) Study Group: 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* 2001; 33:177–186
 187. Fan D, Coughlin LA, Neubauer MM, et al: Activation of HIF-1 α and LL-37 by commensal bacteria inhibits Candida albicans colonization. *Nat Med* 2015; 21:808–814
 188. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, et al: Risk factors for albicans and non-albicans candidemia in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2008; 36:1993–1998
 189. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG: Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006; 34:857–863
 190. Vergidis P, Clancy CJ, Shields RK, et al: Intra-abdominal candidiasis: The importance of early source control and antifungal treatment. *PLoS One* 2016; 11:e0153247
 191. Ballard N, Robley L, Barrett D, et al: Patients' recollections of therapeutic paralysis in the intensive care unit. *Am J Crit Care* 2006; 15:86–94; quiz 95
 192. Horvath EE, Murray CK, Vaughan GM, et al: Fungal wound infection (not colonization) is independently associated with mortality in burn patients. *Ann Surg* 2007; 245: 978–985
 193. Murray CK, Loo FL, Hospenthal DR, et al: Incidence of systemic fungal infection and related mortality following severe burns. *Burns* 2008; 34:1108–1112
 194. Baughman RP, Rhodes JC, Dohn MN, et al: Detection of cryptococcal antigen in bronchoalveolar lavage fluid: A prospective study of diagnostic utility. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:1226–1229
 195. Ford N, Shubber Z, Jarvis JN, et al: CD4 cell count threshold for cryptococcal antigen screening of HIV-infected individuals: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2018; 66:S152–S159
 196. Hage CA, Ribes JA, Wengenack NL, et al: A multicenter evaluation of tests for diagnosis of histoplasmosis. *Clin Infect Dis* 2011; 53:448–454
 197. Clumeck N, Sonnet J, Taelman H, et al: Acquired immunodeficiency syndrome in African patients. *N Engl J Med* 1984; 310:492–497

198. Hajjeh RA, Conn LA, Stephens DS, et al: Cryptococcosis: Population-based multistate active surveillance and risk factors in human immunodeficiency virus-infected persons. Cryptococcal Active Surveillance Group. *J Infect Dis* 1999; 179:449–454
199. Maziarz EK, Perfect JR: Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am* 2016; 30:179–206
200. McCarthy KM, Morgan J, Wannemuehler KA, et al: Population-based surveillance for cryptococcosis in an antiretroviral-naive South African province with a high HIV seroprevalence. *AIDS* 2006; 20:2199–2206
201. Husain S, Wagener MM, Singh N: *Cryptococcus neoformans* infection in organ transplant recipients: Variables influencing clinical characteristics and outcome. *Emerg Infect Dis* 2001; 7:375–381
202. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, et al: Invasive fungal infections among organ transplant recipients: Results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis* 2010; 50:1101–1111
203. Singh N, Gayowski T, Wagener MM, et al: Clinical spectrum of invasive cryptococcosis in liver transplant recipients receiving tacrolimus. *Clin Transplant* 1997; 11:66–70
204. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, et al: 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* 2010; 50:1091–1100
205. Nath DS, Kandaswamy R, Gruessner R, et al: Fungal infections in transplant recipients receiving alemtuzumab. *Transplant Proc* 2005; 37:934–936
206. Tsiodras S, Samonis G, Boumpas DT, et al: Fungal infections complicating tumor necrosis factor alpha blockade therapy. *Mayo Clin Proc* 2008; 83:181–194
207. Nsenga L, Kajjimu J, Olum R, et al: Cryptococcosis complicating diabetes mellitus: A scoping review. *Ther Adv Infect Dis* 2021; 8:20499361211014769
208. Wald A, Leisenring W, van Burik JA, et al: Epidemiology of *Aspergillus* infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. *J Infect Dis* 1997; 175:1459–1466
209. Mengoli C, Cruciani M, Barnes RA, et al: Use of PCR for diagnosis of invasive aspergillosis: Systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2009; 9:89–96
210. White PL, Bretagne S, Klingspor L, et al; European *Aspergillus* PCR Initiative: *Aspergillus* PCR: One step closer to standardization. *J Clin Microbiol* 2010; 48:1231–1240
211. White PL, Wingard JR, Bretagne S, et al: *Aspergillus* polymerase chain reaction: Systematic review of evidence for clinical use in comparison with antigen testing. *Clin Infect Dis* 2015; 61:1293–1303
212. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, et al: Invasive aspergillosis in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2007; 45:205–216
213. Barnes PD, Marr KA: Aspergillosis: Spectrum of disease, diagnosis, and treatment. *Infect Dis Clin North Am* 2006; 20:545–61, vi
214. Gavalda J, Len O, San Juan R, et al; RESITRA (Spanish Network for Research on Infection in Transplantation): Risk factors for invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: A case-control study. *Clin Infect Dis* 2005; 41:52–59
215. Fukuda T, Boeckh M, Carter RA, et al: Risks and outcomes of invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants after nonmyeloablative conditioning. *Blood* 2003; 102:827–833
216. Pagano L, Busca A, Candoni A, et al; SEIFEM (Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine nelle Emopatie Maligne) Group.; Other Authors.: Risk stratification for invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: SEIFEM recommendations. *Blood Rev* 2017; 31: 17–29
217. Baddley JW: Clinical risk factors for invasive aspergillosis. *Med Mycol* 2011; 49 Suppl 1:S7–S12
218. Ruiz-Camps I, Aguilar-Company J: Risk of infection associated with targeted therapies for solid organ and hematological malignancies. *Ther Adv Infect Dis* 2021; 8:2049936121989548
219. Cantan B, Luyt CE, Martin-Loeches I: Influenza infections and emergent viral infections in intensive care unit. *Semin Respir Crit Care Med* 2019; 40:488–497
220. Legoff J, Zucman N, Lemiale V, et al: Clinical significance of upper airway virus detection in critically ill hematology patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199:518–528
221. Muscedere J, Ofner M, Kumar A, et al; ICU-FLU Group and the Canadian Critical Care Trials Group: The occurrence and impact of bacterial organisms complicating critical care illness associated with 2009 influenza A(H1N1) infection. *Chest* 2013; 144:39–47
222. van Someren Gréve F, Juffermans NP, Bos LDJ, et al: Respiratory viruses in invasively ventilated critically ill patients—A prospective multicenter observational study. *Crit Care Med* 2018; 46:29–36
223. Aziz S, Arabi YM, Alhazzani W, et al: Managing ICU surge during the COVID-19 crisis: Rapid guidelines. *Intensive Care Med* 2020; 46:1303–1325
224. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al: Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review. *JAMA* 2020; 324:782–793
225. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, et al; PRIDE Consortium Investigators: 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* 2014; 2:395–404
226. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al: Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020; 46:854–887
227. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al; Infectious Diseases Society of America: The management of encephalitis: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 47:303–327
228. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al: 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* 2019; 68:895–902

229. Lin GL, McGinley JP, Drysdale SB, et al: Epidemiology and immune pathogenesis of viral sepsis. *Front Immunol* 2018; 9:2147
230. Gonçalves-Pereira J, Póvoa P: Antibiotics in critically ill patients: A systematic review of the pharmacokinetics of β -lactams. *Crit Care* 2011; 15:R206
231. Mohd Hafiz AA, Staatz CE, Kirkpatrick CM, et al: Continuous infusion vs. bolus dosing: Implications for beta-lactam antibiotics. *Minerva Anestesiol* 2012; 78:94–104
232. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS, et al: Continuous versus intermittent β -lactam infusion in severe sepsis. A meta-analysis of individual patient data from randomized trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194:681–691
233. Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaros A, et al: Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal β -lactams for patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Infect Dis* 2018; 18:108–120
234. De Waele JJ, Lipman J, Carlier M, et al: Subtleties in practical application of prolonged infusion of β -lactam antibiotics. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 45:461–463
235. Roberts JA, Paratz J, Paratz E, et al: Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe infections: A review of its role. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30:11–18
236. Lipman J, Brett SJ, De Waele JJ, et al: A protocol for a phase 3 multicentre randomised controlled trial of continuous versus intermittent β -lactam antibiotic infusion in critically ill patients with sepsis: BLING III. *Crit Care Resusc* 2019; 21:63–68
237. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, et al; International Society of Anti-Infective Pharmacology and the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study Group of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: Challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis* 2014; 14:498–509
238. Roberts JA, Paul SK, Akova M, et al; DALI Study: DALI: Defining antibiotic levels in intensive care unit patients: Are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis* 2014; 58:1072–1083
239. Veiga RP, Paiva JA: Pharmacokinetics-pharmacodynamics issues relevant for the clinical use of beta-lactam antibiotics in critically ill patients. *Crit Care* 2018; 22:233
240. Nelson NR, Morbitzer KA, Jordan JD, et al: The impact of capping creatinine clearance on achieving therapeutic vancomycin concentrations in neurocritically ill patients with traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 2019; 30:126–131
241. Grégoire N, Marchand S, Ferrandière M, et al: Population pharmacokinetics of daptomycin in critically ill patients with various degrees of renal impairment. *J Antimicrob Chemother* 2019; 74:117–125
242. Uldemolins M, Roberts JA, Rello J, et al: The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50:99–110
243. Choi G, Gomersall CD, Tian Q, et al: Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med* 2009; 37:2268–2282
244. Roberts JA, Joynt G, Lee A, et al: The effect of renal replacement therapy and antibiotic dose on antibiotic concentrations in critically ill patients: Data from the multinational SMARTR Study. *Clin Infect Dis* 2020; 72:1369–1378
245. Bouglé A, Dujardin O, Lepère V, et al: PHARMECMO: Therapeutic drug monitoring and adequacy of current dosing regimens of antibiotics in patients on Extracorporeal Life Support. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2019; 38:493–497
246. Cheng V, Abdul-Aziz MH, Roberts JA, et al: Overcoming barriers to optimal drug dosing during ECMO in critically ill adult patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2019; 15:103–112
247. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, et al: Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation-SFAR). *Crit Care* 2019; 23:104
248. Turner RB, Kojiro K, Shephard EA, et al: Review and validation of bayesian dose-optimizing software and equations for calculation of the vancomycin area under the curve in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 2018; 38:1174–1183
249. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al: 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* 2009; 66:82–98
250. McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ: 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* 2008; 31:345–351
251. Rayner CR, Forrest A, Meagher AK, et al: Clinical pharmacodynamics of linezolid in seriously ill patients treated in a compassionate use programme. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42:1411–1423
252. Rubino CM, Bhavnani SM, Forrest A, et al: Pharmacokinetics-pharmacodynamics of tigecycline in patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:130–136
253. Wong G, Taccone F, Villosio P, et al: β -Lactam pharmacodynamics in Gram-negative bloodstream infections in the critically ill. *J Antimicrob Chemother* 2020; 75:429–433
254. Fleuren LM, Roggeveen LF, Guo T, et al: Clinically relevant pharmacokinetic knowledge on antibiotic dosing among intensive care professionals is insufficient: A cross-sectional study. *Crit Care* 2019; 23:185
255. Ehmann L, Zoller M, Minichmayr IK, et al: Development of a dosing algorithm for meropenem in critically ill patients based on a population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2019; 54:309–317
256. Wong G, Briscoe S, McWhinney B, et al: Therapeutic drug monitoring of β -lactam antibiotics in the critically ill: Direct measurement of unbound drug concentrations to achieve appropriate drug exposures. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73:3087–3094

257. Williams P, Beall G, Cotta MO, et al: Antimicrobial dosing in critical care: A pragmatic adult dosing nomogram. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 55:105837
258. Williams P, Cotta MO, Roberts JA: Pharmacokinetics/pharmacodynamics of β -lactams and therapeutic drug monitoring: From theory to practical issues in the intensive care unit. *Semin Respir Crit Care Med* 2019; 40:476–487
259. Nation RL, Garonzik SM, Thamlikitkul V, et al: Dosing guidance for intravenous colistin in critically-ill patients. *Clin Infect Dis* 2017; 64:565–571
260. Roberts JA, Taccone FS, Udy AA, et al: Vancomycin dosing in critically ill patients: Robust methods for improved continuous-infusion regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:2704–2709
261. Sinnollareddy M, Peake SL, Roberts MS, et al: Using pharmacokinetics and pharmacodynamics to optimise dosing of antifungal agents in critically ill patients: A systematic review. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 39:1–10
262. Jimenez MF, Marshall JC; International Sepsis Forum: Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27 Suppl 1:S49–S62
263. Kim H, Chung SP, Choi SH, et al; Korean Shock Society (KoSS) Investigators: Impact of timing to source control in patients with septic shock: A prospective multi-center observational study. *J Crit Care* 2019; 53:176–182
264. Martínez ML, Ferrer R, Torrents E, et al; Edusepsis Study Group: Impact of source control in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2017; 45:11–19
265. Azuhata T, Kinoshita K, Kawano D, et al: 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* 2014; 18:R87
266. Bloos F, Thomas-Rüddel D, Rüddel H, et al; MEDUSA Study Group: Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: A prospective observational multi-center study. *Crit Care* 2014; 18:R42
267. Buck DL, Vester-Andersen M, Møller MH; Danish Clinical Register of Emergency Surgery: Surgical delay is a critical determinant of survival in perforated peptic ulcer. *Br J Surg* 2013; 100:1045–1049
268. Chao WN, Tsai CF, Chang HR, et al: Impact of timing of surgery on outcome of *Vibrio vulnificus*-related necrotizing fasciitis. *Am J Surg* 2013; 206:32–39
269. Karvellas CJ, Abalde JG, Zepeda-Gomez S, et al; Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group: The impact of delayed biliary decompression and anti-microbial therapy in 260 patients with cholangitis-associated septic shock. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44:755–766
270. Moss RL, Musemeche CA, Kosloske AM: Necrotizing fasciitis in children: Prompt recognition and aggressive therapy improve survival. *J Pediatr Surg* 1996; 31:1142–1146
271. Wong CH, Chang HC, Pasupathy S, et al: Necrotizing fasciitis: Clinical presentation, microbiology, and determinants of mortality. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85:1454–1460
272. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al: 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* 2010; 50:133–164
273. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al: 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* 2009; 49:1–45
274. Rijnders BJ, Peetermans WE, Verwaest C, et al: Watchful waiting versus immediate catheter removal in ICU patients with suspected catheter-related infection: A randomized trial. *Intensive Care Med* 2004; 30:1073–1080
275. Garnacho-Montero J, Aldabó-Pallás T, Palomar-Martínez M, et al: Risk factors and prognosis of catheter-related bloodstream infection in critically ill patients: A multicenter study. *Intensive Care Med* 2008; 34:2185–2193
276. Lorente L, Martín MM, Vidal P, et al; Working Group on Catheter Related Infection Suspicion Management of GTEIS/SEMICYUC: Should central venous catheter be systematically removed in patients with suspected catheter related infection? *Crit Care* 2014; 18:564
277. Tabah A, Bassetti M, Kollef MH, et al: Antimicrobial de-escalation in critically ill patients: A position statement from a task force of the European Society of Int Care Medicine (ESICM) and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Critically Ill Patients Study Group (ESGCIP). *Int Care Med* 2020; 46:245–265
278. Leone M, Bechis C, Baumstarck K, et al; AZUREA Network Investigators: De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: A multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Med* 2014; 40:1399–1408
279. Tabah A, Cotta MO, Garnacho-Montero J, et al: A systematic review of the definitions, determinants, and clinical outcomes of antimicrobial de-escalation in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2016; 62:1009–1017
280. De Bus L, Depuydt P, Steen J, et al; DIANA study group: Antimicrobial de-escalation in the critically ill patient and assessment of clinical cure: The DIANA study. *Intensive Care Med* 2020; 46:1404–1417
281. Fernandez-Lazaro CI, Brown KA, Langford BJ, et al: Late-career physicians prescribe longer courses of antibiotics. *Clin Infect Dis* 2019; 69:1467–1475
282. Hanretty AM, Gallagher JC: Shortened courses of antibiotics for bacterial infections: A systematic review of randomized controlled trials. *Pharmacotherapy* 2018; 38:674–687
283. Royer S, DeMerle KM, Dickson RP, et al: Shorter versus longer courses of antibiotics for infection in hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis. *J Hosp Med* 2018; 13:336–342
284. Spellberg B: The new antibiotic mantra-“shorter is better”. *JAMA Intern Med* 2016; 176:1254–1255
285. Wald-Dickler N, Spellberg B: Short-course antibiotic therapy-replacing constantine units with “shorter is better”. *Clin Infect Dis* 2019; 69:1476–1479
286. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al; PneumA Trial Group: Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: A randomized trial. *JAMA* 2003; 290:2588–2598

287. Choudhury G, Mandal P, Singanayagam A, et al: Seven-day antibiotic courses have similar efficacy to prolonged courses in severe community-acquired pneumonia—a propensity-adjusted analysis. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17:1852–1858
288. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al: 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* 2016; 63:e61–e111
289. Vaughn VM, Flanders SA, Snyder A, et al: Excess antibiotic treatment duration and adverse events in patients hospitalized with pneumonia: A multihospital cohort study. *Ann Intern Med* 2019; 171:153–163
290. Eliakim-Raz N, Yahav D, Paul M, et al: 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* 2013; 68:2183–2191
291. Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR, et al: Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A randomized controlled study of 100 patients. *Gastroenterology* 1991; 100:1737–1742
292. Yahav D, Franceschini E, Koppel F, et al; Bacteremia Duration Study Group: Seven versus 14 days of antibiotic therapy for uncomplicated gram-negative bacteremia: A noninferiority randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2019; 69:1091–1098
293. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, et al; STOP-IT Trial Investigators: Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med* 2015; 372:1996–2005
294. Corona A, Bertolini G, Ricotta AM, et al: Variability of treatment duration for bacteraemia in the critically ill: A multinational survey. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52:849–852
295. Burnham JP, Olsen MA, Stwalley D, et al: Infectious diseases consultation reduces 30-day and 1-year all-cause mortality for multidrug-resistant organism infections. *Open Forum Infect Dis* 2018; 5:ofy026
296. Macheda G, Dyar OJ, Luc A, et al; ESGAP and SPILF: Are infection specialists recommending short antibiotic treatment durations? An ESCMID international cross-sectional survey. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73:1084–1090
297. Madaline T, Wadskier Montagne F, Eisenberg R, et al: 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* 2019; 6:ofz408
298. Schmitt S, McQuillen DP, Nahass R, et al: Infectious diseases specialty intervention is associated with decreased mortality and lower healthcare costs. *Clin Infect Dis* 2014; 58:22–28
299. Turner RB, Valcarlos E, Won R, et al: Impact of infectious diseases consultation on clinical outcomes of patients with staphylococcus aureus bacteremia in a community health system. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60:5682–5687
300. Viale P, Tedeschi S, Scudeller L, et al: Infectious diseases team for the early management of severe sepsis and septic shock in the emergency department. *Clin Infect Dis* 2017; 65:1253–1259
301. Pugh R, Grant C, Cooke RP, et al: Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD007577
302. Havey TC, Fowler RA, Daneman N: Duration of antibiotic therapy for bacteremia: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2011; 15:R267
303. Dimopoulos G, Matthaïou DK, Karageorgopoulos DE, et al: Short- versus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia: A meta-analysis. *Drugs* 2008; 68:1841–1854
304. Tansarli GS, Andreatos N, Pliakos EE, et al: A systematic review and meta-analysis of antibiotic treatment duration for bacteremia due to enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; 63:e02495–e02418
305. Montravers P, Tubach F, Lescot T, et al; DURAPOP Trial Group: Short-course antibiotic therapy for critically ill patients treated for postoperative intra-abdominal infection: The DURAPOP randomised clinical trial. *Intensive Care Med* 2018; 44:300–310
306. Mazuski JE, Sawyer RG, Nathens AB, et al; Therapeutic Agents Committee of the Surgical Infections Society: The Surgical Infection Society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: Evidence for the recommendations. *Surg Infect (Larchmt)* 2002; 3:175–233
307. van Engelen TSR, Wiersinga WJ, Scicluna BP, et al: Biomarkers in Sepsis. *Crit Care Clin* 2018; 34:139–152
308. Annane D, Maxime V, Faller JP, et al: Procalcitonin levels to guide antibiotic therapy in adults with non-microbiologically proven apparent severe sepsis: A randomised controlled trial. *BMJ Open* 2013; 3:e002186
309. Bloos F, Trips E, Nierhaus A, et al; for SepNet Critical Care Trials Group: 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* 2016; 176:1266–1276
310. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al; PRORATA trial group: Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375:463–474
311. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, et al: Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: A randomized, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2016; 16:819–827
312. Deliberato RO, Marra AR, Sanches PR, et al: 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* 2013; 76:266–271
313. Hochreiter M, Köhler T, Schweiger AM, et al: Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: A randomized prospective controlled trial. *Crit Care* 2009; 13:R83
314. Liu BH, Li HF, Lei Y, et al: [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* 2013; 25:690–693

315. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, et al: Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:498–505
316. Oliveira CF, Botoni FA, Oliveira CR, et al: Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: A randomized trial. *Crit Care Med* 2013; 41:2336–2343
317. Qu R, Ji Y, Ling Y, et al: 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* 2012; 33:382–387
318. Schroeder S, Hochreiter M, Koehler T, et al: 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* 2009; 394:221–226
319. Shehabi Y, Sterba M, Garrett PM, et al; ProGUARD Study Investigators; ANZICS Clinical Trials Group: Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190:1102–1110
320. Stolz D, Smyrniotis N, Eggimann P, et al: Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: A randomised study. *Eur Respir J* 2009; 34:1364–1375
321. Xu XL, Yan FD, Yu JQ, et al: [Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment of sepsis patients]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2017; 97:343–346
322. Arulkumaran N, Khpal M, Tam K, et al: 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* 2020; 48:757–764
323. Collins CD, Brockhaus K, Sim T, et al: Analysis to determine cost-effectiveness of procalcitonin-guided antibiotic use in adult patients with suspected bacterial infection and sepsis. *Am J Health Syst Pharm* 2019; 76:1219–1225
324. Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, et al: Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 8:CD000567
325. Awad S, Allison SP, Lobo DN: The history of 0.9% saline. *Clin Nutr* 2008; 27:179–188
326. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, et al: A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg* 2012; 256:18–24
327. Kellum JA: Fluid resuscitation and hyperchloremic acidosis in experimental sepsis: Improved short-term survival and acid-base balance with Hextend compared with saline. *Crit Care Med* 2002; 30:300–305
328. Kellum JA, Song M, Almasri E: Hyperchloremic acidosis increases circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest* 2006; 130:962–967
329. Waters JH, Gottlieb A, Schoenwald P, et al: Normal saline versus lactated Ringer's solution for intraoperative fluid management in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair: An outcome study. *Anesth Analg* 2001; 93:817–822
330. Williams EL, Hildebrand KL, McCormick SA, et al: The effect of intravenous lactated Ringer's solution versus 0.9% sodium chloride solution on serum osmolality in human volunteers. *Anesth Analg* 1999; 88:999–1003
331. Rochweg B, Alhazzani W, Sindi A, et al; Fluids in Sepsis and Septic Shock Group: Fluid resuscitation in sepsis: A systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; 161:347–355
332. Young P, Bailey M, Beasley R, et al; SPLIT Investigators; ANZICS CTG: 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* 2015; 314:1701–1710
333. Semler MW, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, et al; SALT Investigators * and the Pragmatic Critical Care Research Group; SALT Investigators: Balanced crystalloids versus saline in the intensive care unit. The SALT randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195:1362–1372
334. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al; SMART Investigators and the Pragmatic Critical Care Research Group: Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med* 2018; 378:829–839
335. Brown RM, Wang L, Coston TD, et al: Balanced crystalloids versus saline in sepsis. A secondary analysis of the SMART clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200:1487–1495
336. Myburgh J: Patient-centered outcomes and resuscitation fluids. *N Engl J Med* 2018; 378:862–863
337. Zampieri FG, Azevedo LCP, Corrêa TD, et al; BaSICS Investigators and the BRICNet: Study protocol for the Balanced Solution versus Saline in Intensive Care Study (BaSICS): A factorial randomised trial. *Crit Care Resusc* 2017; 19:175–182
338. Institute G: Plasma-Lyte 148® versus Saline Study (PLUS). 2020. *ClinicalTrials.gov*. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02721654>
339. Caironi P, Tognoni G, Gattinoni L: Albumin replacement in severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 2014; 371:84
340. Martin GS, Bassett P: Crystalloids vs. colloids for fluid resuscitation in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2019; 50:144–154
341. Park CHL, de Almeida JP, de Oliveira GQ, et al: 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* 2019; 47:e798–e805
342. Kakaei FHS, Asheghvatan A, Zarrintan S, et al: Albumin as a resuscitative fluid in patients with severe sepsis: A randomized clinical trial. *Adv Biosci Clin Med* 2017; 5:9–16
343. Haase N, Perner A, Hennings LI, et al: 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* 2013; 346:f839
344. Annane D, Siami S, Jaber S, et al; CRISTAL Investigators: Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: The CRISTAL randomized trial. *JAMA* 2013;

- 310:1809–1817
345. Rochweg B, Alhazzani W, Gibson A, et al; FISSH Group (Fluids in Sepsis and Septic Shock): Fluid type and the use of renal replacement therapy in sepsis: A systematic review and network meta-analysis. *Intensive Care Med* 2015; 41:1561–1571
346. Moeller C, Fleischmann C, Thomas-Rueddel D, et al: How safe is gelatin? A systematic review and meta-analysis of gelatin-containing plasma expanders vs crystalloids and albumin. *J Crit Care* 2016; 35:75–83
347. Avni T, Lador A, Lev S, et al: Vasopressors for the treatment of septic shock: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10:e0129305
348. Regnier B, Safran D, Carlet J, et al: Comparative haemodynamic effects of dopamine and dobutamine in septic shock. *Intensive Care Med* 1979; 5:115–120
349. De Backer D, Creteur J, Silva E, et al: Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: Which is best? *Crit Care Med* 2003; 31:1659–1667
350. Cui J, Wei X, Lv H, et al: The clinical efficacy of intravenous IgM-enriched immunoglobulin (pentaglobin) in sepsis or septic shock: A meta-analysis with trial sequential analysis. *Ann Intensive Care* 2019; 9:27
351. Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, et al; CAT Study investigators: A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008; 34:2226–2234
352. Holmes CL, Patel BM, Russell JA, et al: Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest* 2001; 120:989–1002
353. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, et al: Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 1997; 95:1122–1125
354. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, et al; VANISH Investigators: Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: The VANISH randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 316:509–518
355. Dünser MW, Mayr AJ, Tür A, et al: Ischemic skin lesions as a complication of continuous vasopressin infusion in catecholamine-resistant vasodilatory shock: Incidence and risk factors. *Crit Care Med* 2003; 31:1394–1398
356. Russell JA, Walley KR, Singer J, et al; VASST Investigators: Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358:877–887
357. Ukor IF, Walley KR: Vasopressin in vasodilatory shock. *Crit Care Clin* 2019; 35:247–261
358. McIntyre WF, Um KJ, Alhazzani W, et al: Association of vasopressin plus catecholamine vasopressors vs catecholamines alone with atrial fibrillation in patients with distributive shock: A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018; 319:1889–1900
359. Nagendran M, Russell JA, Walley KR, et al: Vasopressin in septic shock: An individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med* 2019; 45:844–855
360. Gamper G, Havel C, Arrich J, et al: Vasopressors for hypotensive shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2:CD003709
361. Akinaga J, Lima V, Kiguti LR, et al: Differential phosphorylation, desensitization, and internalization of α 1A-adrenoceptors activated by norepinephrine and oxy-metazoline. *Mol Pharmacol* 2013; 83:870–881
362. Belletti A, Benedetto U, Biondi-Zoccai G, et al: 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* 2017; 37:91–98
363. Russell JA, Vincent JL, Kjølbye AL, et al: 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* 2017; 21:213
364. Laterre PF, Berry SM, Blemings A, et al; SEPSIS-ACT Investigators: Effect of selepressin vs placebo on ventilator- and vasopressor-free days in patients with septic shock: The SEPSIS-ACT randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 322:1476–1485
365. Chawla LS, Busse L, Brasha-Mitchell E, et al: Intravenous angiotensin II for the treatment of high-output shock (ATHOS trial): A pilot study. *Crit Care* 2014; 18:534
366. Khanna A, English SW, Wang XS, et al; ATHOS-3 Investigators: Angiotensin II for the treatment of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 2017; 377:419–430
367. Liu ZM, Chen J, Kou Q, et al; Study Group of investigators: Terlipressin versus norepinephrine as infusion in patients with septic shock: A multicentre, randomised, double-blinded trial. *Intensive Care Med* 2018; 44:1816–1825
368. Walley KR: Sepsis-induced myocardial dysfunction. *Curr Opin Crit Care* 2018; 24:292–299
369. Cunha-Goncalves D, Perez-de-Sa V, Larsson A, et al: Inotropic support during experimental endotoxemic shock: Part II. A comparison of levosimendan with dobutamine. *Anesth Analg* 2009; 109:1576–1583
370. Dubin A, Lattanzio B, Gatti L: The spectrum of cardiovascular effects of dobutamine - from healthy subjects to septic shock patients. *Rev Bras Ter Intensiva* 2017; 29:490–498
371. Wilkman E, Kaukonen KM, Pettilä V, et al: Association between inotrope treatment and 90-day mortality in patients with septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013; 57:431–442
372. Dünser MW, Festic E, Dondorp A, et al; Global Intensive Care Working Group of European Society of Intensive Care Medicine: Recommendations for sepsis management in resource-limited settings. *Intensive Care Med* 2012; 38:557–574
373. Gordon AC, Perkins GD, Singer M, et al: Levosimendan for the prevention of acute organ dysfunction in sepsis. *N Engl J Med* 2016; 375:1638–1648
374. Bhattacharjee S, Soni KD, Maitra S, et al: Levosimendan does not provide mortality benefit over dobutamine in adult patients with septic shock: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Anesth* 2017; 39:67–72
375. Araghi A, Bander JJ, Guzman JA: Arterial blood pressure monitoring in overweight critically ill patients: Invasive or noninvasive? *Crit Care* 2006; 10:R64

376. Bur A, Hirschl MM, Herkner H, et al: Accuracy of oscillometric blood pressure measurement according to the relation between cuff size and upper-arm circumference in critically ill patients. *Crit Care Med* 2000; 28:371–376
377. Kaur B, Kaur S, Yaddanapudi LN, et al: Comparison between invasive and noninvasive blood pressure measurements in critically ill patients receiving inotropes. *Blood Press Monit* 2019; 24:24–29
378. Lehman LW, Saeed M, Talmor D, et al: Methods of blood pressure measurement in the ICU. *Crit Care Med* 2013; 41:34–40
379. Riley LE, Chen GJ, Latham HE: Comparison of noninvasive blood pressure monitoring with invasive arterial pressure monitoring in medical ICU patients with septic shock. *Blood Press Monit* 2017; 22:202–207
380. Vincent J: Arterial, central venous, and pulmonary artery catheters. In: *Critical care medicine: principles and diagnosis and management in the adult*. Fifth edition. Parrilla JE, editor. Philadelphia, PA, Elsevier, 2019. pp 40–49
381. Scheer B, Perel A, Pfeiffer UJ: Clinical review: Complications and risk factors of peripheral arterial catheters used for haemodynamic monitoring in anaesthesia and intensive care medicine. *Crit Care* 2002; 6:199–204
382. Bhattacharjee S, Maitra S, Baidya DK: 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* 2018; 47:54–59
383. Gu WJ, Wu XD, Wang F, et al: Ultrasound guidance facilitates radial artery catheterization: A meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2016; 149:166–179
384. O'Horo JC, Maki DG, Krupp AE, et al: Arterial catheters as a source of bloodstream infection: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2014; 42:1334–1339
385. Delaney A, Finnis M, Bellomo R, et al: Initiation of vasopressor infusions via peripheral versus central access in patients with early septic shock: A retrospective cohort study. *Emerg Med Australas* 2020; 32:210–219
386. Ricard JD, Salomon L, Boyer A, et al: Central or peripheral catheters for initial venous access of ICU patients: A randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2013; 41:2108–2115
387. Cardenas-Garcia J, Schaub KF, Belchikov YG, et al: Safety of peripheral intravenous administration of vasoactive medication. *J Hosp Med* 2015; 10:581–585
388. Tian DH, Smyth C, Keijzers G, et al: Safety of peripheral administration of vasopressor medications: A systematic review. *Emerg Med Australas* 2020; 32:220–227
389. Loubani OM, Green RS: A systematic review of extravasation and local tissue injury from administration of vasopressors through peripheral intravenous catheters and central venous catheters. *J Crit Care* 2015; 30:653.e9–653.17
390. Beck V, Chateau D, Bryson GL, et al; Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group: Timing of vasopressor initiation and mortality in septic shock: A cohort study. *Crit Care* 2014; 18:R97
391. Black LP, Puskarich MA, Smotherman C, et al: Time to vaso-pressor initiation and organ failure progression in early septic shock. *J Am Coll Emerg Physicians Open* 2020; 1:222–230
392. Edaigbini SAAM, Delia IZ, Ibrahim A, et al: Clinical competence with central venous lines by resident doctors in a Nigerian teaching hospital. *Sub-Saharan Afr J Med* 2017; 4:47–51
393. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368–1377
394. Alphonsus CS, Rodseth RN: The endothelial glycocalyx: A re-view of the vascular barrier. *Anaesthesia* 2014; 69:777–784
395. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, et al: Fluid resuscitation in septic shock: A positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2011; 39:259–265
396. Marik PE, Linde-Zwirble WT, Bittner EA, et al: Fluid administration in severe sepsis and septic shock, patterns and outcomes: An analysis of a large national database. *Intensive Care Med* 2017; 43:625–632
397. Chen C, Kollef MH: Targeted fluid minimization following initial resuscitation in septic shock: A pilot study. *Chest* 2015; 148:1462–1469
398. Corl KA, Prodromou M, Merchant RC, et al: The restrictive IV fluid trial in severe sepsis and septic shock (RIFTS): A randomized pilot study. *Crit Care Med* 2019; 47:951–959
399. Hjortrup PB, Haase N, Bundgaard H, et al; CLASSIC Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group: Restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management: The CLASSIC randomised, parallel-group, multicentre feasibility trial. *Intensive Care Med* 2016; 42:1695–1705
400. Macdonald SPJ, Keijzers G, Taylor DM, et al; REFRESH trial investigators: Restricted fluid resuscitation in suspected sepsis associated hypotension (REFRESH): A pilot randomised controlled trial. *Intensive Care Med* 2018; 44:2070–2078
401. Semler MW, Janz DR, Casey JD, et al: Conservative fluid management after sepsis resuscitation: A pilot randomized trial. *J Int Care Med* 2019; 35:1374–1382
402. Meyhoff TS, Hjortrup PB, Møller MH, et al: Conservative vs liberal fluid therapy in septic shock (CLASSIC) trial-Protocol and statistical analysis plan. *Acta Anaesthesiol Scand* 2019; 63:1262–1271
403. Self WH, Semler MW, Bellomo R, et al; CLOVERS Protocol Committee and NHLBI Prevention and Early Treatment of Acute Lung Injury (PETAL) Network Investigators: Liberal versus restrictive intravenous fluid therapy for early septic shock: Rationale for a randomized trial. *Ann Emerg Med* 2018; 72:457–466
404. Girardis M, Busani S, Damiani E, et al: Effect of conservative vs conventional oxygen therapy on mortality among patients in an intensive care unit: The oxygen-ICU randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 316:1583–1589
405. ICU-ROX Investigators and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group; Mackle D, Bellomo R, Bailey M, et al: Conservative oxygen therapy

- during mechanical ventilation in the ICU. *N Engl J Med* 2020; 382:989–998
406. Panwar R, Hardie M, Bellomo R, et al; CLOSE Study Investigators; ANZICS Clinical Trials Group: Conservative versus liberal oxygenation targets for mechanically ventilated patients. A pilot multicenter randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193:43–51
 407. Chu DK, Kim LH, Young PJ, et al: Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2018; 391:1693–1705
 408. Young P, Mackle D, Bellomo R, et al; ICU-ROX Investigators the Australian New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group: 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* 2020; 46:17–26
 409. Barrot L, Asfar P, Mauny F, et al; LOCO2 Investigators and REVA Research Network: Liberal or conservative oxygen therapy for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2020; 382:999–1008
 410. Mauri T, Turrini C, Eronia N, et al: Physiologic effects of high-flow nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195:1207–1215
 411. Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al; FLORALI Study Group; REVA Network: High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015; 372:2185–2196
 412. Ni YN, Luo J, Yu H, et al: 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* 2018; 36:226–233
 413. Ou X, Hua Y, Liu J, et al: Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy in adults with acute hypoxemic respiratory failure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2017; 189:E260–E267
 414. Rochweg B, Granton D, Wang DX, et al: High-flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: Author's reply. *Intensive Care Med* 2019; 45:1171
 415. Demoule A, Chevret S, Carlucci A, et al; oVNI Study Group; REVA Network (Research Network in Mechanical Ventilation): Changing use of noninvasive ventilation in critically ill patients: Trends over 15 years in francophone countries. *Intensive Care Med* 2016; 42:82–92
 416. Demoule A, Girou E, Richard JC, et al: Benefits and risks of success or failure of noninvasive ventilation. *Intensive Care Med* 2006; 32:1756–1765
 417. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al; LUNG SAFE Investigators; ESICM Trials Group: Noninvasive ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome. Insights from the LUNG SAFE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195:67–77
 418. Antonelli M, Conti G, Rocco M, et al: A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1998; 339:429–435
 419. Honrubia T, García López FJ, Franco N, et al: Noninvasive vs conventional mechanical ventilation in acute respiratory failure: A multicenter, randomized controlled trial. *Chest* 2005; 128:3916–3924
 420. Belenguer-Muncharaz A, Cubedo-Bort M, BLasco-Asensio D, et al: 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* 2017; 56:1–10
 421. Tonelli R, Fantini R, Tabbi L, et al: 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* 2020; 202:558–567
 422. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al: The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:818–824
 423. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al; ARDS Definition Task Force: Acute respiratory distress syndrome: The Berlin Definition. *JAMA* 2012; 307:2526–2533
 424. Brower RG, Matthay MA, Morris A, et al; Acute Respiratory Distress Syndrome Network: 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* 2000; 342:1301–1308
 425. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al: Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338:347–354
 426. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, et al: 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* 1998; 158:1831–1838
 427. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, et al: Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 1999; 27:1492–1498
 428. Eichacker PQ, Gerstenberger EP, Banks SM, et al: Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1510–1514
 429. Marini JJ, Gattinoni L: Ventilatory management of acute respiratory distress syndrome: A consensus of two. *Crit Care Med* 2004; 32:250–255
 430. Tobin MJ: Culmination of an era in research on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1360–1361
 431. Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, et al; ARDS Clinical Trials Network: Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1241–1245
 432. Checkley W, Brower R, Korpak A, et al; Acute Respiratory Distress Syndrome Network Investigators: Effects of a clinical trial on mechanical ventilation practices in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:1215–1222
 433. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, et al: Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2015; 372:747–755

434. Papazian L, Aubron C, Brochard L, et al: Formal guidelines: Management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care* 2019; 9:69
435. Laffey JG, Bellani G, Pham T, et al; LUNG SAFE Investigators and the ESICM Trials Group: Potentially modifiable factors contributing to outcome from acute respiratory distress syndrome: The LUNG SAFE study. *Intensive Care Med* 2016; 42:1865–1876
436. Villar J, Martín-Rodríguez C, Domínguez-Berrot AM, et al; Spanish Initiative for Epidemiology, Stratification and Therapies for ARDS (SIESTA) Investigators Network: 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* 2017; 45:843–850
437. Hodgson CL, Cooper DJ, Arabi Y, et al: 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* 2019; 200:1363–1372
438. Cavalcanti AB, Suzumura ÉA, Laranjeira LN, et al; Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators: 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* 2017; 318:1335–1345
439. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network: Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351:327–336
440. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al; Lung Open Ventilation Study Investigators: 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* 2008; 299:637–645
441. Mercat A, Richard JC, Vielle B, et al: Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299:646–655
442. Kacmarek RM, Villar J, Sulemanji D, et al; Open Lung Approach Network: Open lung approach for the acute respiratory distress syndrome: A pilot, randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2016; 44:32–42
443. Briel M, Meade M, Mercat A, et al: Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2010; 303:865–873
444. Goligher EC, Kavanagh BP, Rubenfeld GD, et al: 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* 2014; 190:70–76
445. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al: 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* 1995; 152:1835–1846
446. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, et al: Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354:1775–1786
447. Beitler JR, Sarge T, Banner-Goodspeed VM, et al; EPVent-2 Study Group: 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* 2019; 321:846–857
448. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, et al: Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med* 2008; 359:2095–2104
449. Turbil E, Galerneau LM, Terzi N, et al: Positive-end expiratory pressure titration and transpulmonary pressure: The EPVENT 2 trial. *J Thorac Dis* 2019; 11(Suppl 15):S2012–S2017
450. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, et al: 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* 2012; 308:1651–1659
451. Pipeling MR, Fan E: Therapies for refractory hypoxemia in acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2010; 304:2521–2527
452. Cavalcanti AB, Suzumura ÉA, Laranjeira LN, et al: 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* 2017; 318:1335–1345
453. Fan E, Wilcox ME, Brower RG, et al: Recruitment maneuvers for acute lung injury: A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:1156–1163
454. Munshi L, Del Sorbo L, Adhikari NKJ, et al: Prone position for acute respiratory distress syndrome. A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14(Suppl 4):S280–S288
455. Sud S, Friedrich JO, Taccone P, et al: Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: Systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2010; 36:585–599
456. Guérin C, Reignier J, Richard JC, et al; PROSEVA Study Group: Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368:2159–2168
457. Jolliet P, Bulpa P, Chevrolet JC: Effects of the prone position on gas exchange and hemodynamics in severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998; 26:1977–1985
458. Lamm WJ, Graham MM, Albert RK: Mechanism by which the prone position improves oxygenation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:184–193
459. Stocker R, Neff T, Stein S, et al: Prone positioning and low-volume pressure-limited ventilation improve survival in patients with severe ARDS. *Chest* 1997; 111:1008–1017
460. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al; Prone-Supine Study Group: Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 345:568–573
461. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, et al: Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory

- allure: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2379–2387
462. Klessig HT, Geiger HJ, Murray MJ, et al: A national survey on the practice patterns of anesthesiologist intensivists in the use of muscle relaxants. *Crit Care Med* 1992; 20:1341–1345
463. Murray MJ, Cowen J, DeBlock H, et al; Task Force of the American College of Critical Care Medicine (ACCM) of the Society of Critical Care Medicine (SCCM), American Society of Health-System Pharmacists, American College of Chest Physicians: Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. *Crit Care Med* 2002; 30:142–156
464. Hansen-Flaschen JH, Brazinsky S, Basile C, et al: Use of sedating drugs and neuromuscular blocking agents in patients requiring mechanical ventilation for respiratory failure. A national survey. *JAMA* 1991; 266:2870–2875
465. Forel JM, Roch A, Marin V, et al: Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2006; 34:2749–2757
466. Gainnier M, Roch A, Forel JM, et al: Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2004; 32:113–119
467. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al; ACURASYS Study Investigators: Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010; 363:1107–1116
468. Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R, et al: Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2013; 17:R43
469. Guervilly C, Bisbal M, Forel JM, et al: Effects of neuromuscular blockers on transpulmonary pressures in moderate to severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2017; 43:408–418
470. Lyu G, Wang X, Jiang W, et al: [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* 2014; 26:325–329
471. National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network; Moss M, Huang DT, Brower RG, et al: Early neuromuscular blockade in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2019; 380:1997–2008
472. Alhazzani W, Bellecote E, Møller MH, et al: Neuromuscular blockade in patients with ARDS: A rapid practice guideline. *Intensive Care Med* 2020; 46:1977–1986
473. Tarazan N, Alshehri M, Sharif S, et al; GUIDE Group: Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: Updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Intensive Care Med Exp* 2020; 8:61
474. Johnson KL, Cheung RB, Johnson SB, et al: Therapeutic paralysis of critically ill trauma patients: Perceptions of patients and their family members. *Am J Crit Care* 1999; 8:490–498
475. Munshi L, Walkey A, Goligher E, et al: Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2019; 7:163–172
476. Combes A, Hajage D, Capellier G, et al; EOLIA Trial Group, REVA, and ECMONet: Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2018; 378:1965–1975
477. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al; CESAR trial collaboration: Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:1351–1363
478. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, et al; CRICS-TRIGGERSEP Network: Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. *N Engl J Med* 2018; 378:809–818
479. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, et al; ADRENAL Trial Investigators and the Australian–New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group: Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2018; 378:797–808
480. Rygård SL, Butler E, Granholm A, et al: Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 2018; 44:1003–1016
481. Dellinger RP, Bagshaw SM, Antonelli M, et al; EUPHRATES Trial Investigators: 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* 2018; 320:1455–1463
482. Zhou F, Peng Z, Murugan R, et al: Blood purification and mortality in sepsis: A meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 2013; 41:2209–2220
483. David S, Bode C, Putensen C, et al; EXCHANGE study group: Adjuvant therapeutic plasma exchange in septic shock. *Intensive Care Med* 2021; 47:352–354
484. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al: A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999; 340:409–417
485. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al; TRISS Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group: Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 2014; 371:1381–1391
486. Hirano Y, Miyoshi Y, Kondo Y, et al: Liberal versus restrictive red blood cell transfusion strategy in sepsis or septic shock: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 2019; 23:262
487. Bergamin FS, Almeida JP, Landoni G, et al: Liberal versus restrictive transfusion strategy in critically ill oncologic patients: The transfusion requirements in critically ill oncologic patients randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2017; 45:766–773
488. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D: Immunosuppression in sepsis: A novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 260–268
489. Madsen MB, Hjortrup PB, Hansen MB, et al: Immunoglobulin G for patients with necrotising soft tissue infection (INSTINCT): A randomised, blinded, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med* 2017; 43:1585–1593

490. Welte T, Dellinger RP, Ebelt H, et al: Efficacy and safety of tri- modulín, 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* 2018; 44:438–448
491. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, et al: Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013:Cd001090.
492. Busani S, Damiani E, Cavazzuti I, et al: Intravenous immuno- globulin in septic shock: Review of the mechanisms of action and meta-analysis of the clinical effectiveness. *Minerva Anestesiol* 2016; 82:559–572
493. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, et al: Risk factors for gastro- intestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1994; 330:377–381
494. Krag M, Marker S, Perner A, et al; SUP-ICU trial group: Pantoprazole in patients at risk for gastrointestinal bleeding in the ICU. *N Engl J Med* 2018; 379:2199–2208
495. D’Silva KM, Mehta R, Mitchell M, et al: Proton pump inhibitor use and risk for recurrent *Clostridioides difficile* infection: A systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2021:S1198-1743X(21)00035-5
496. Granholm A, Zeng L, Dionne JC, et al; GUIDE Group: Predictors of gastrointestinal bleeding in adult ICU patients: A systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2019; 45:1347–1359
497. Cook D, Crowther M, Meade M, et al: Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: Prevalence, inci- dence, and risk factors. *Crit Care Med* 2005; 33:1565–1571
498. Alhazzani W, Lim W, Jaeschke RZ, et al: Heparin thrombo- prophylaxis in medical-surgical critically ill patients: A sys- tematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 2013; 41:2088–2098
499. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al: Prevention of VTE in non- surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:e195S–e226S
500. Arabi YM, Al-Hameed F, Burns KEA, et al; Saudi Critical Care Trials Group: Adjunctive intermittent pneumatic com- pression for venous thromboprophylaxis. *N Engl J Med* 2019; 380:1305–1315
501. Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, et al: Continuous versus intermittent renal replacement therapy: A meta-analysis. *Intensive Care Med* 2002; 28:29–37
502. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D: 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* 2002; 40:875–885
503. Zha J, Li C, Cheng G, et al: The efficacy of renal replacement therapy strategies for septic-acute kidney injury: A PRISMA- compliant network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98:e15257
504. Zhao Y, Chen Y: 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* 2020; 33:127–132
505. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, et al: 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* 2016; 315:2190–2199
506. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al; AKIKI Study Group: Initiation strategies for renal-replacement therapy in the in- tensive care unit. *N Engl J Med* 2016; 375:122–133
507. Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, et al; IDEAL-ICU Trial Investigators and the CRICS TRIGGERSEP Network: Timing of renal-replacement therapy in patients with acute kidney injury and sepsis. *N Engl J Med* 2018; 379:1431–1442
508. STARRT-AKI Investigators; Canadian Critical Care Trials Group; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group; United Kingdom Critical Care Research Group; Canadian Nephrology Trials Network; Irish Critical Care Trials Group; Bagshaw SM, Wald R, Adhikari NKJ; et al: Timing of initiation of renal-replacement therapy in acute kidney injury. *N Engl J Med* 2020; 383:240–251
509. Badawi O, Waite MD, Fuhrman SA, et al: Association be- tween intensive care unit-acquired dysglycemia and in-hos- pital mortality. *Crit Care Med* 2012; 40:3180–3188
510. Krinsley JS: Glycemic variability: A strong independent pre- dictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36:3008–3013
511. Siegelar SE, Hermanides J, Oudemans-van Straaten HM, et al: Mean glucose during ICU admission is related to mor- tality by a U-shaped curve in surgical and medical patients: A retrospective cohort study. *Crit Care* 2010; 14:R224
512. American Diabetes Association: 14. Diabetes care in the hospital: Standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl 1):S144–S151
513. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al: Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359–1367
514. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al; German Competence Network Sepsis (SepNet): Intensive insulin therapy and pen- tastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358:125–139
515. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, et al: A prospective ran- domised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: The Glucontrol study. *Intensive Care Med* 2009; 35:1738–1748
516. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, et al: Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: A meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009; 180:821–827
517. Song F, Zhong LJ, Han L, et al: Intensive insulin therapy for septic patients: A meta-analysis of randomized con- trolled trials. *Biomed Res Int* 2014; 2014:698265. doi: 10.1155/2014/698265
518. NICE-SUGAR Study Investigators; Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al: The NICE-SUGAR Study Investigators: Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Eng J Med* 2009; 360:1283–1297.
519. Yatabe T, Inoue S, Sakaguchi M, et al: The optimal target for acute glycemic control in critically ill patients: A network meta-analysis. *Intensive Care Med* 2017; 43:16–28

520. Kuhn SO, Meissner K, Mayes LM, et al: Vitamin C in sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol* 2018; 31:55–60
521. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, et al: Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: A retrospective before-after study. *Chest* 2017; 151:1229–1238
522. Putzu A, Daems AM, Lopez-Delgado JC, et al: 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* 2019; 47:774–783
523. Fowler AA III, Truitt JD, Hite RD, et al: 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* 2019; 322:1261–1270
524. Fujii T, Luethi N, Young PJ, et al; VITAMINS Trial Investigators: 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* 2020; 323:423–431
525. Moskowitz A, Huang DT, Hou PC, et al; ACTS Clinical Trial Investigators: Effect of ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine on organ injury in septic shock: The ACTS randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 324:642–650
526. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, et al: Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med* 1990; 112:492–498
527. Mathieu D, Neviere R, Billard V, et al: Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: A prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med* 1991; 19:1352–1356
528. Jaber S, Paugam C, Futier E, et al; BICAR-ICU Study Group: 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* 2018; 392:31–40
529. Kudsk KA: Current aspects of mucosal immunology and its influence by nutrition. *Am J Surg* 2002; 183:390–398
530. McClave SA, Heyland DK: The physiologic response and associated clinical benefits from provision of early enteral nutrition. *Nutr Clin Pract* 2009; 24:305–315
531. Reignier J, Boisramé-Helms J, Brisard L, et al; NUTRIREA-2 Trial Investigators; Clinical Research in Intensive Care and Sepsis (CRICS) group: Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: A randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2). *Lancet* 2018; 391:133–143
532. Ibrahim EH, Mehringer L, Prentice D, et al: Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: Results of a clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26:174–181
533. Malhotra A, Mathur AK, Gupta S: Early enteral nutrition after surgical treatment of gut perforations: A prospective randomised study. *J Postgrad Med* 2004; 50:102–106
534. Pupelis G, Austrums E, Jansone A, et al: Randomised trial of safety and efficacy of postoperative enteral feeding in patients with severe pancreatitis: Preliminary report. *Eur J Surg* 2000; 166:383–387
535. Singh G, Ram RP, Khanna SK: Early postoperative enteral feeding in patients with nontraumatic intestinal perforation and peritonitis. *J Am Coll Surg* 1998; 187:142–146
536. Ely EW: The ABCDEF bundle: Science and philosophy of how ICU liberation serves patients and families. *Crit Care Med* 2017; 45:321–330
537. Brinkman-Stoppelenburg A, Rietjens JA, van der Heide A: The effects of advance care planning on end-of-life care: A systematic review. *Palliat Med* 2014; 28:1000–1025
538. White DB, Angus DC, Shields AM, et al; PARTNER Investigators: A randomized trial of a family-support intervention in intensive care units. *N Engl J Med* 2018; 378:2365–2375
539. Schneiderman LJ, Gilmer T, Teetzel HD: Impact of ethics consultations in the intensive care setting: A randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 2000; 28:3920–3924
540. Schneiderman LJ, Gilmer T, Teetzel HD, et al: Effect of ethics consultations on nonbeneficial life-sustaining treatments in the intensive care setting: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:1166–1172
541. Chen C, Michaels J, Meeker MA: Family outcomes and perceptions of end-of-life care in the intensive care unit: A mixed-methods review. *J Palliat Care* 2020; 35:143–153
542. Andereck WS, McGaughey JW, Schneiderman LJ, et al: Seeking to reduce nonbeneficial treatment in the ICU: An exploratory trial of proactive ethics intervention*. *Crit Care Med* 2014; 42:824–830
543. Carson SS, Cox CE, Wallenstein S, et al: Effect of palliative care-led meetings for families of patients with chronic critical illness: A randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 316:51–62
544. Picker D, Dans M, Heard K, et al: A randomized trial of palliative care discussions linked to an automated early warning system alert. *Crit Care Med* 2017; 45:234–240
545. Cheung W, Aggarwal G, Fugaccia E, et al: Palliative care teams in the intensive care unit: A randomised, controlled, feasibility study. *Crit Care Resusc* 2010; 12:28–35
546. Curtis JR, Nielsen EL, Treece PD, et al: 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* 2011; 183:348–355
547. Lautrette A, Darmon M, Megarbane B, et al: A communication strategy and brochure for relatives of patients dying in the ICU. *N Engl J Med* 2007; 356:469–478
548. Ma J, Chi S, Buettner B, et al: Early palliative care consultation in the medical ICU: A cluster randomized crossover trial. *Crit Care Med* 2019; 47:1707–1715
549. Clark E, MacCrosain A, Ward NS, et al: The key features and role of peer support within group self-management interventions for stroke? A systematic review. *Disabil Rehabil* 2020; 42:307–316
550. Govindan S, Iwashyna TJ, Watson SR, et al: Issues of survivorship are rarely addressed during intensive care unit stays. Baseline results from a statewide quality improvement collaborative. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11:587–591
551. Wobma R, Nijland RH, Ket JC, et al: Evidence for peer support in rehabilitation for individuals with acquired brain injury: A systematic review. *J Rehabil Med* 2016; 48:837–840

552. McPeake J, Hirshberg EL, Christie LM, et al: 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* 2019; 47:e21–e27
553. Mikkelsen ME, Jackson JC, Hopkins RO, et al: Peer support as a novel strategy to mitigate post-intensive care syndrome. *AACN Adv Crit Care* 2016; 27:221–229
554. Halm MA: Effects of support groups on anxiety of family members during critical illness. *Heart Lung* 1990; 19:62–71
555. Fridlund B, Stener-Bengtsson A, Wännman AL: Social support and social network after acute myocardial infarction; the critically ill male patient's needs, choice and motives. *Intensive Crit Care Nurs* 1993; 9:88–94
556. McPeake J, Shaw M, Iwashyna TJ, et al: Intensive care syndrome: Promoting independence and return to employment (InS:PIRE). Early evaluation of a complex intervention. *PLoS One* 2017; 12:e0188028
557. Sabo KA, Kraay C, Rudy E, et al: ICU family support group sessions: Family members' perceived benefits. *Appl Nurs Res* 1989; 2:82–89
558. Parent N, Fortin F: 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* 2000; 29:389–400
559. Damianakis T, Tough A, Marziali E, et al: Therapy online: A web-based video support group for family caregivers of survivors with traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 2016; 31:E12–E20
560. Harvey C, Dixon M, Padberg N: Support group for families of trauma patients: A unique approach. *Crit Care Nurse* 1995; 15:59–63
561. Jones C, Macmillan RR, Griffiths RD: Providing psychological support for patients after critical illness. *Clin Intensive Care* 1994; 5:176–179
562. Peskett M, Gibb P: Developing and setting up a patient and relatives intensive care support group. *Nurs Crit Care* 2009; 14:4–10
563. Sacco TL, Stapleton MF, Ingersoll GL: Support groups facilitated by families of former patients: Creating family-inclusive critical care units. *Crit Care Nurse* 2009; 29:36–45
564. Haines KJ, Beesley SJ, Hopkins RO, et al: Peer support in critical care: A systematic review. *Crit Care Med* 2018; 46:1522–1531
565. Danesh V: 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. 2019. NCT03788096. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03788096>
566. Haines KJ, Holdsworth C, Cranwell K, et al: Development of a peer support model using experience-based co-design to improve critical care recovery. *Crit Care Explor* 2019; 1:e0006
567. Matthaeus-Kraemer CT, Thomas-Rueddel DO, Schwarzkopf D, et al: Crossing the handover chasm: Clinicians' perceptions of barriers to the early detection and timely management of severe sepsis and septic shock. *J Crit Care* 2016; 36:85–91
568. Parent B, LaGrone LN, Albair MT, et al: Effect of standardized handoff curriculum on improved clinician preparedness in the intensive care unit: A stepped-wedge cluster randomized clinical trial. *JAMA Surg* 2018; 153:464–470
569. Nanchal R, Aebly B, Graves G, et al: Controlled trial to improve resident sign-out in a medical intensive care unit. *BMJ Qual Saf* 2017; 26:987–992
570. Hess DR, Tokarczyk A, O'Malley M, et al: The value of adding a verbal report to written handoffs on early readmission following prolonged respiratory failure. *Chest* 2010; 138:1475–1479
571. Hoffman RL, Saucier J, Dasani S, et al: Development and implementation of a risk identification tool to facilitate critical care transitions for high-risk surgical patients. *Int J Qual Health Care* 2017; 29:412–419
572. Chaboyer W, Lin F, Foster M, et al: Redesigning the ICU nursing discharge process: A quality improvement study. *Worldviews Evid Based Nurs* 2012; 9:40–48
573. Medlock S, Eslami S, Askari M, et al: Improved communication in post-ICU care by improving writing of ICU discharge letters: A longitudinal before-after study. *BMJ Qual Saf* 2011; 20:967–973
574. Griffiths J, Hatch RA, Bishop J, et al: 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* 2013; 17:R100
575. Donnelly JP, Lakkur S, Judd SE, et al: Association of neighborhood socioeconomic status with risk of infection and sepsis. *Clin Infect Dis* 2018; 66:1940–1947
576. Koch K, Nørgaard M, Schønheyder HC, et al; Danish Collaborative Bacteremia Network: Effect of socioeconomic status on mortality after bacteremia in working-age patients. A Danish population-based cohort study. *PLoS One* 2013; 8:e70082
577. Ho KM, Dobb GJ, Knuiaman M, et al: The effect of socioeconomic status on outcomes for seriously ill patients: A linked data cohort study. *Med J Aust* 2008; 189:26–30
578. Ogundipe F, Kodadhala V, Ogundipe T, et al: Disparities in sepsis mortality by region, urbanization, and race in the USA: A multiple cause of death analysis. *J Racial Ethn Health Disparities* 2019; 6:546–551
579. Goodwin AJ, Nadig NR, McElligott JT, et al: Where you live matters: The impact of place of residence on severe sepsis incidence and mortality. *Chest* 2016; 150:829–836
580. Prescott HC, Angus DC: Enhancing recovery from sepsis: A review. *JAMA* 2018; 319:62–75
581. Gruther W, Pieber K, Steiner I, et al: 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* 2017; 96:607–615
582. Huang CY, Daniels R, Lembo A, et al; Sepsis Survivors Engagement Project (SSEP): Life after sepsis: An international survey of survivors to understand the post-sepsis syndrome. *Int J Qual Health Care* 2019; 31:191–198

583. Azoulay E, Pochard F, Chevret S, et al: 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* 2002; 165:438–442
584. Bench S, Day T, Heelas K, et al: 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* 2015; 5:e006852
585. Demircelik MB, Cakmak M, Nazli Y, et al: Effects of multimedia nursing education on disease-related depression and anxiety in patients staying in a coronary intensive care unit. *Appl Nurs Res* 2016; 29:5–8
586. Fleischer S, Berg A, Behrens J, et al: Does an additional structured information program during the intensive care unit stay reduce anxiety in ICU patients?: A multicenter randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol* 2014; 14:48
587. Gehrke-Beck S, Bänfer M, Schilling N, et al: The specific needs of patients following sepsis: A nested qualitative interview study. *BJGP Open* 2017; 1:bjgpopen17X100725
588. Schmidt K, Worrack S, Von Korff M, et al; SMOOTH Study Group: Effect of a primary care management intervention on mental health-related quality of life among survivors of sepsis: A randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315:2703–2711
589. Oermann MH, McInerney SM: An evaluation of sepsis Web sites for patient and family education. *Plast Surg Nurs* 2007; 27:192–196
590. Légaré F, Adekpedjou R, Stacey D, et al: Interventions for increasing the use of shared decision making by health-care professionals. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 7:CD006732
591. Anderson WG, Arnold RM, Angus DC, et al: Passive decision-making preference is associated with anxiety and depression in relatives of patients in the intensive care unit. *J Crit Care* 2009; 24:249–254
592. Bokinskie JC: Family conferences: A method to diminish transfer anxiety. *J Neurosci Nurs* 1992; 24:129–133
593. Choi J, Lingler JH, Donahoe MP, et al: Home discharge following critical illness: A qualitative analysis of family caregiver experience. *Heart Lung* 2018; 47:401–407
594. Moss KO, Douglas SL, Baum E, et al: Family surrogate decision-making in chronic critical illness: A qualitative analysis. *Crit Care Nurse* 2019; 39:e18–e26
595. Austin CA, Mohottige D, Sudore RL, et al: Tools to promote shared decision making in serious illness: A systematic review. *JAMA Intern Med* 2015; 175:1213–1221
596. Bell CM, Brener SS, Gunraj N, et al: Association of ICU or hospital admission with unintentional discontinuation of medications for chronic diseases. *JAMA* 2011; 306:840–847
597. Fabes J, Seligman W, Barrett C, et al: 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* 2017; 7:e018322
598. Mekonnen AB, McLachlan AJ, Brien JA: Pharmacy-led medication reconciliation programmes at hospital transitions: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2016; 41:128–144
599. Morandi A, Vasilevskis E, Pandharipande PP, et al: Inappropriate medication prescriptions in elderly adults surviving an intensive care unit hospitalization. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61:1128–1134
600. Scales DC, Fischer HD, Li P, et al: Unintentional continuation of medications intended for acute illness after hospital discharge: A population-based cohort study. *J Gen Intern Med* 2016; 31:196–202
601. Stelfox HT, Bastos J, Niven DJ, et al: Critical care transition programs and the risk of readmission or death after discharge from ICU. *Intensive Care Med* 2016; 42:401–410
602. Tomichek JE, Stollings JL, Pandharipande PP, et al: Antipsychotic prescribing patterns during and after critical illness: A prospective cohort study. *Crit Care* 2016; 20:378
603. Ball C, Kirkby M, Williams S: 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* 2003; 327:1014
604. Baxter AD, Cardinal P, Hooper J, et al: Medical emergency teams at The Ottawa Hospital: The first two years. *Can J Anaesth* 2008; 55:223–231
605. Choi S, Lee J, Shin Y, et al: 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* 2016; 22:356–362
606. Elliott D, McKinley S, Alison J, et al: Health-related quality of life and physical recovery after a critical illness: A multicentre randomised controlled trial of a home-based physical rehabilitation program. *Crit Care* 2011; 15:R142
607. Garcea G, Thomasset S, McClelland L, et al: Impact of a critical care outreach team on critical care readmissions and mortality. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48:1096–1100
608. Green A, Edmonds L: Bridging the gap between the intensive care unit and general wards—the ICU Liaison Nurse. *Intensive Crit Care Nurs* 2004; 20:133–143
609. Leary T, Ridley S: Impact of an outreach team on readmissions to a critical care unit. *Anaesthesia* 2003; 58:328–332
610. Pittard AJ: Out of our reach? Assessing the impact of introducing a critical care outreach service. *Anaesthesia* 2003; 58:882–885
611. Williams TA, Leslie G, Finn J, et al: Clinical effectiveness of a critical care nursing outreach service in facilitating discharge from the intensive care unit. *Am J Crit Care* 2010; 19:e63–e72
612. Pronovost P, Weast B, Schwarz M, et al: Medication reconciliation: A practical tool to reduce the risk of medication errors. *J Crit Care* 2003; 18:201–205
613. Ravn-Nielsen LV, Duckert ML, Lund ML, et al: Effect of an in-hospital multifaceted clinical pharmacist intervention on the risk of readmission: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2018; 178:375–382
614. Taylor SP, Chou SH, Sierra MF, et al: Association between adherence to recommended care and outcomes for adult survivors of sepsis. *Ann Am Thorac Soc* 2020; 17:89–97
615. Etesse B, Jaber S, Mura T, et al; AzuRéa Group: How the relationships between general practitioners and intensivists can be improved: The general practitioners' point of view.

- Crit Care 2010; 14:R112
616. Kripalani S, LeFevre F, Phillips CO, et al: Deficits in communication and information transfer between hospital-based and primary care physicians: Implications for patient safety and continuity of care. *JAMA* 2007; 297:831–841
617. Robelia PM, Kashiwagi DT, Jenkins SM, et al: Information transfer and the hospital discharge summary: National primary care provider perspectives of challenges and opportunities. *J Am Board Fam Med* 2017; 30:758–765
618. Weissman GE, Harhay MO, Lugo RM, et al: Natural language processing to assess documentation of features of critical illness in discharge documents of acute respiratory distress syndrome survivors. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13:1538–1545
619. Needham DM, Davidson J, Cohen H, et al: Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: Report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med* 2012; 40:502–509
620. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, et al: Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA* 2010; 304:1787–1794
621. König C, Matt B, Kortgen A, et al: What matters most to sepsis survivors: A qualitative analysis to identify specific health-related quality of life domains. *Qual Life Res* 2019; 28:637–647
622. Dietz BW, Jones TK, Small DS, et al: The relationship between index hospitalizations, sepsis, and death or transition to hospice care during 30-day hospital readmissions. *Med Care* 2017; 55:362–370
623. Ortego A, Gaieski DF, Fuchs BD, et al: Hospital-based acute care use in survivors of septic shock. *Crit Care Med* 2015; 43:729–737
624. Mayr FB, Talisa VB, Balakumar V, et al: Proportion and cost of unplanned 30-day readmissions after sepsis compared with other medical conditions. *JAMA* 2017; 317:530–531
625. Hernandez AF, Greiner MA, Fonarow GC, et al: Relationship between early physician follow-up and 30-day readmission among Medicare beneficiaries hospitalized for heart failure. *JAMA* 2010; 303:1716–1722
626. Field TS, Ogarek J, Garber L, et al: Association of early post-discharge follow-up by a primary care physician and 30-day rehospitalization among older adults. *J Gen Intern Med* 2015; 30:565–571
627. Shen E, Koyama SY, Huynh DN, et al: Association of a dedicated post-hospital discharge follow-up visit and 30-day readmission risk in a medicare advantage population. *JAMA Intern Med* 2017; 177:132–135
628. Douglas SL, Daly BJ, Kelley CG, et al: Chronically critically ill patients: Health-related quality of life and resource use after a disease management intervention. *Am J Crit Care* 2007; 16:447–457
629. Jónasdóttir RJ, Jónsdóttir H, Gudmundsdóttir B, et al: Psychological recovery after intensive care: Outcomes of a long-term quasi-experimental study of structured nurse-led follow-up. *Intensive Crit Care Nurs* 2018; 44:59–66
630. Kansagara D, Ramsay RS, Labby D, et al: Post-discharge intervention in vulnerable, chronically ill patients. *J Hosp Med* 2012; 7:124–130
631. Deb P, Murtaugh CM, Bowles KH, et al: Does early follow-up improve the outcomes of sepsis survivors discharged to home health care? *Med Care* 2019; 57:633–640
632. Annane D, Sharshar T: Cognitive decline after sepsis. *Lancet Respir Med* 2015; 3:61–69
633. Jackson JC, Ely EW, Morey MC, et al: Cognitive and physical rehabilitation of intensive care unit survivors: Results of the RETURN randomized controlled pilot investigation. *Crit Care Med* 2012; 40:1088–1097
634. Brummel NE, Girard TD, Ely EW, et al: 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* 2014; 40:370–379
635. Zhao J, Yao L, Li M, et al: [Effects of early intervention training on cognitive impairment in critical patients]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2019; 31:298–302
636. Wong GKC, Mak JSY, Wong A, et al: Minimum Clinically Important Difference of Montreal Cognitive Assessment in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. *J Clin Neurosci* 2017; 46:41–44
637. Teixeira C, Rosa RG: Post-intensive care outpatient clinic: Is it feasible and effective? A literature review. *Rev Bras Ter Intensiva* 2018; 30:98–111
638. Cuthbertson BH, Rattray J, Campbell MK, et al: PRaCTICaL study group: 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* 2009; 339:b3723
639. Jensen JF, Egerod I, Bestle MH, et al: 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* 2016; 42:1733–1743
640. Schofield-Robinson OJ, Lewis SR, Smith AF, et al: Follow-up services for improving long-term outcomes in intensive care unit (ICU) survivors. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 11:CD012701
641. Kowalkowski M, Chou SH, McWilliams A, et al: Atrium Health ACORN Investigators: Structured, proactive care coordination versus usual care for Improving Morbidity during Post-Acute Care Transitions for Sepsis (IMPACTS): A pragmatic, randomized controlled trial. *Trials* 2019; 20:660
642. Paratz JD, Kenardy J, Mitchell G, et al: 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* 2014; 4:e004966
643. Prescott HC, Iwashyna TJ, Blackwood B, et al: Understanding and enhancing sepsis survivorship. Priorities for research and practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200:972–981
644. Batterham AM, Bonner S, Wright J, et al: 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* 2014; 113:130–137

645. Battle C, James K, Temblett P, et al: Supervised exercise rehabilitation in survivors of critical illness: A randomised controlled trial. *J Intensive Care Soc* 2019; 20:18–26
646. Connolly B, Thompson A, Douiri A, et al: Exercise-based rehabilitation after hospital discharge for survivors of critical illness with intensive care unit-acquired weakness: A pilot feasibility trial. *J Crit Care* 2015; 30:589–598
647. Jones C, Skirrow P, Griffiths RD, et al: Rehabilitation after critical illness: A randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 2003; 31:2456–2461
648. Jones TK, Fuchs BD, Small DS, et al: Post-acute care use and hospital readmission after sepsis. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12:904–913
649. McDowell K, O'Neill B, Blackwood B, et al: Effectiveness of an exercise programme on physical function in patients discharged from hospital following critical illness: A randomised controlled trial (the REVIVE trial). *Thorax* 2017; 72:594–595
650. McWilliams DJ, Benington S, Atkinson D: Outpatient-based physical rehabilitation for survivors of prolonged critical illness: A randomized controlled trial. *Physiother Theory Pract* 2016; 32:179–190
651. Walsh TS, Salisbury LG, Merriweather JL, et al; RECOVER Investigators: Increased hospital-based physical rehabilitation and information provision after intensive care unit discharge: The RECOVER randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015; 175:901–910
652. Health Nif; Excellence C: Rehabilitation after critical illness in adults: NICE Reino Unido. 2014. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs158/resources/rehabilitation-after-critical-illness-in-adults-pdf-75545546693317>. Accessed March 17, 2021
653. Major ME, Kwakman R, Kho ME, et al: Surviving critical illness: What is next? An expert consensus statement on physical rehabilitation after hospital discharge. *Crit Care* 2016; 20:354